(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-521173
(P2025-521173A)
(43)公表日　令和7年7月8日(2025.7.8)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 495/04 (2006.01)		C07D	495/04	１０５	４Ｃ０８４
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00		４Ｃ０８５
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	１２１	４Ｃ０８６
A61K 45/00 (2006.01)		A61P	43/00	１１１	
A61K 31/519 (2006.01)		A61K	45/00		

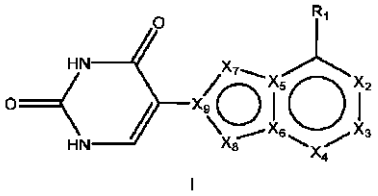
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全275頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-571046(P2024-571046)
(86)(22)出願日　令和5年5月26日(2023.5.26)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月3日(2025.2.3)
(86)国際出願番号　PCT/GB2023/051393
(87)国際公開番号　WO2023/233130
(87)国際公開日　令和5年12月7日(2023.12.7)
(31)優先権主張番号　2207972.7
(32)優先日　令和4年5月30日(2022.5.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2215245.8
(32)優先日　令和4年10月14日(2022.10.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　522435366
アドルクス・セラピューティクス・リミテッド
ＡＤＯＲＸ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ ＬＩＭＩＴＥＤ
イギリス国，エディンバラ，ジョージス トリート １３７エイ
(74)代理人　100099623
弁理士　奥山 尚一
(74)代理人　100125380
弁理士　中村 綾子
(74)代理人　100142996
弁理士　森本 聡二
(74)代理人　100166268
弁理士　田中 祐
最終頁に続く

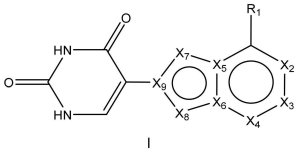
(54)【発明の名称】　ＣＤ７３阻害剤化合物

(57)【要約】
本発明は、以下に示す式Ｉの化合物に関し、式中、Ｒ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ７、Ｘ８、およびＸ９はそれぞれ本出願に定義の通りである。本発明はまた、これらの化合物の調製のための方法、それらを含む医薬組成物、および、アデノシンＣＤ７３活性が関与する疾患または状態、例えばがんの処置におけるそれらの使用に関する。



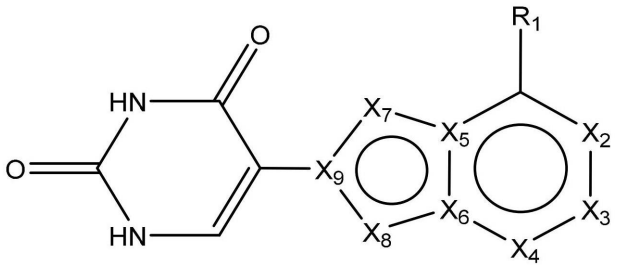
Ｉ

【化１】



Ｉ

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下に示す構造式Ｉを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩：
【化１】



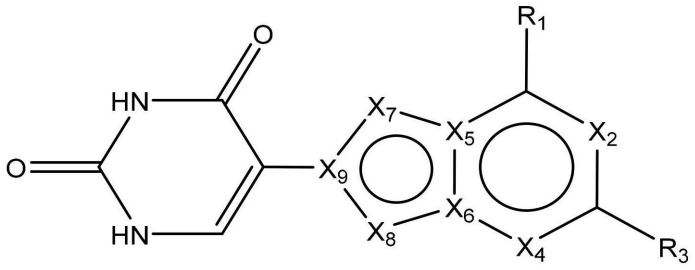
Ｉ

（式中、
Ｒ１は
（ｉ）－ＮＲ１ＡＲ１Ｂ；
（式中、Ｒ１ＡおよびＲ１Ｂはそれぞれ独立して水素、（１～６Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
または、
または、Ｒ１ＡおよびＲ１Ｂは、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成するように連結され；
任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル（Ｒ１ＡおよびＲ１Ｂにより形成されるものを含む）、またはヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基は１個または複数のＲｘで置換されていてもよい）；
（ｉｉ）１個または複数のＲｘで置換されていてもよい炭素結合ヘテロシクリル；
（ｉｉｉ）－Ｏ－Ｒ１Ｃ；
（式中、Ｒ１Ｃは、いずれも１個または複数のＲｘで置換されていてもよい、（１～６Ｃ）アルキル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、（３～８Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択される）；
（ｉｖ）１個または複数のＲｘで置換されていてもよい（１～６Ｃ）アルキル；
（ｖ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい（３～６Ｃ）シクロアルキルであって、任意のアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基が１個または複数のＲｘで置換されていてもよい、（３～６Ｃ）シクロアルキル；
（ｖｉ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、または（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、炭素結

合または窒素結合ヘテロアリール環
から選択され、
各R_xは独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}S(O)_pR_{1D}$（ｐは０、１、もしくは２である）、$(CH_2)_{q1}SO_2N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})SO_2R_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくはヘテロシクリルから選択され；
$q1$は０、１、２、または３であり；
R_{1D}は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
R_{1E}は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、またはアリール（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
または、R_{1D}およびR_{1E}は、それらが結合している１個または複数の原子と一緒になって４～１０員複素環を形成するように連結され；
R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_{q2}NR_{1F}R_{1G}$、$(CH_2)_{q2}OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}OC(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{1F}$（ｐは０、１、または２である）、$(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})SO_2R_{1F}$でさらに置換されていてもよく；
$q2$は０、１、２、または３であり；
R_{1F}およびR_{1G}はそれぞれ独立して水素、またはハロで置換されていてもよい（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
X_2はＮまたはCR_2から選択され；R_2は水素、ハロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；
X_3はＮまたはCR_3から選択され；R_3は水素、ハロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；
X_4はＮまたはCR_4から選択され；R_4は水素、ハロ（例えばフルオロもしくはクロロ）、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；
X_5はＮまたはＣから選択され；
X_6はＮまたはＣから選択され；
X_7はＮ、NR_{7N}、CR_7、Ｏ、またはＳから選択され；
R_7は水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；
R_{7N}は水素またはメチルから選択され；

X_8はN、NR_{8N}、CR_8、O、またはSから選択され；
R_8は水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；
R_{8N}は水素またはメチルから選択され；
X_9はNまたはCから選択され、
但し、
（ｉ）X_5およびX_6が両方ともNであることはできず；
（ｉｉ）X_7およびX_8の一方のみがOまたはSであってよく；
（ｉｉｉ）R_1に結合している炭素原子と一緒になって二環式環を構成するX_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9基中の原子のうち４個以下がヘテロ原子であってよい）。

【請求項２】
以下に示す構造式Ｉ－Ｉを有する、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：
【化２】



I-I

（式中、
R_1は
（ｉ）－$NR_{1A}R_{1B}$；
（式中、R_{1A}およびR_{1B}はそれぞれ独立して水素、（１～６Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
または、
または、R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成するように連結され；
任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル（R_{1A}およびR_{1B}により形成されるものを含む）、またはヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基は１個または複数のR_xで置換されていてもよい）；
（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい炭素結合ヘテロシクリル；
（ｉｉｉ）－Ｏ－R_{1C}；
（式中、R_{1C}は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～６Ｃ）アルキル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、（３～８Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択される）；
（ｉｖ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい（１～６Ｃ）アルキル；
（ｖ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）ア

ルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい（３～６Ｃ）シクロアルキルであって、任意のアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基が１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（３～６Ｃ）シクロアルキル；

（ｖｉ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、または（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、炭素結合または窒素結合ヘテロアリール環

から選択され、

各R_xは独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}S(O)_pR_{1D}$（ｐは０、１、もしくは２である）、$(CH_2)_{q1}SO_2N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})SO_2R_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくはヘテロシクリルから選択され；

$q1$は０、１、２、または３であり；

R_{1D}は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

R_{1E}は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、またはアリール（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

または、R_{1D}およびR_{1E}は、それらが結合している１個または複数の原子と一緒になって４～１０員複素環を形成するように連結され；

R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_{q2}NR_{1F}R_{1G}$、$(CH_2)_{q2}OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}OC(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{1F}$（ｐは０、１、または２である）、$(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})SO_2R_{1F}$でさらに置換されていてもよく；

$q2$は０、１、２、または３であり；

R_{1F}およびR_{1G}はそれぞれ独立して水素、またはハロで置換されていてもよい（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

X_2はＮまたはCR_2から選択され；R_2は水素、ハロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；

R_3は水素、ハロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；

X_4はＮまたはCR_4から選択され；R_4は水素、ハロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；
X_5はＮまたはＣから選択され；
X_6はＮまたはＣから選択され；
X_7はＮ、NR_{7N}、CR_7、Ｏ、またはＳから選択され；
R_7は水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；
R_{7N}は水素またはメチルから選択され；
X_8はＮ、NR_{8N}、CR_8、Ｏ、またはＳから選択され；
R_8は水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；
R_{8N}は水素またはメチルから選択され；
X_9はＮまたはＣから選択され、
但し、
（ｉ）X_5およびX_6が両方ともＮであることはできず；
（ｉｉ）X_7およびX_8の一方のみがＯまたはＳであってよく；
（ｉｉｉ）CR_1およびCR_3と一緒になって二環式環を構成するX_2、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9基中の原子のうち４個以下がヘテロ原子であってよい）。
【請求項３】
R_1が
（ｉ）－$NR_{1A}R_{1B}$；
（式中、R_{1A}およびR_{1B}はそれぞれ独立して水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され、
または、R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成するように連結され；
任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル（R_{1A}およびR_{1B}により形成されるものを含む）、またはヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基は１個または複数のR_xで置換されていてもよい）；
（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい炭素結合ヘテロシクリル；
（ｉｉｉ）－Ｏ－R_{1C}；
（式中、R_{1C}は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～６Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択される）；
（ｉｖ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい（１～６Ｃ）アルキル；
（ｖ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、または（１～３Ｃ）ヒドロキシアルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３～６Ｃ）シクロアルキル；
（ｖｉ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３～６Ｃ）シクロアルキル；
（ｖｉｉ）フルオロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、または（１～３Ｃ）ヒドロキシ

アルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、炭素結合または窒素結合単環式ヘテロアリール環
から選択され、
　各R_xが独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}S(O)_pR_{1D}$（ｐは０、１、もしくは２である）、$(CH_2)_{q1}SO_2N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})SO_2R_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくはヘテロシクリルから選択され；
　$q1$が０、１、または２であり；
　R_{1D}が水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
　R_{1E}が水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、またはアリール（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
　R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_{q2}NR_{1F}R_{1G}$、$(CH_2)_{q2}OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}OC(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{1F}$（ｐは０、１、または２である）、$(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})SO_2R_{1F}$でさらに置換されていてもよく；
　$q2$が０、１、または２であり；
　R_{1F}およびR_{1G}がそれぞれ独立して水素、またはハロで置換されていてもよい（１～４Ｃ）アルキルから選択される、
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】
　R_1が
（ｉ）$-NR_{1A}R_{1B}$；
　（式中、R_{1A}およびR_{1B}はそれぞれ独立して水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキルから選択され、
　または、R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成するように連結され；
　任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル基、またはR_{1A}およびR_{1B}により形成されるヘテロシクリル基は１個または複数のR_xで置換されていてもよい）；
（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい炭素結合ヘテロシクリル；

（ｉｉｉ）－Ｏ－Ｒ１Ｃ；
（式中、Ｒ１Ｃは、いずれも１個または複数のＲｘで置換されていてもよい、（１～６Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、フェニル、またはフェニル（１～２Ｃ）アルキルから選択される）；
（ｉｖ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３～６Ｃ）シクロアルキル
から選択され、
各Ｒｘが独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、（ＣＨ２）ｑ１ＮＲ１ＤＲ１Ｅ、（ＣＨ２）ｑ１ＯＲ１Ｄ、（ＣＨ２）ｑ１Ｃ（Ｏ）Ｒ１Ｄ、Ｏ（ＣＨ２）ｑ１Ｃ（Ｏ）Ｒ１Ｄ、（ＣＨ２）ｑ１Ｃ（Ｏ）ＯＲ１Ｄ、（ＣＨ２）ｑ１ＯＣ（Ｏ）Ｒ１Ｄ、（ＣＨ２）ｑ１Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１Ｅ）Ｒ１Ｄ、Ｏ（ＣＨ２）ｑ１Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１Ｅ）Ｒ１Ｄ、（ＣＨ２）ｑ１Ｎ（Ｒ１Ｅ）Ｃ（Ｏ）Ｒ１Ｄ、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～４Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、４～１０員ヘテロシクリル、（４～１０員）ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくは４～６員ヘテロシクリルから選択され；
ｑ１が０、１、または２であり；
Ｒ１Ｄが水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
Ｒ１Ｅが水素または（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
Ｒｘ、Ｒ１Ｄ、およびＲ１Ｅ置換基に存在する任意の（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～４Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、４～１０員ヘテロシクリル、（４～１０員）ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル基、または、Ｒ１ＤおよびＲ１Ｅが連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｑ２ＮＲ１ＦＲ１Ｇ、（ＣＨ２）ｑ２ＯＲ１Ｆ、（ＣＨ２）ｑ２Ｃ（Ｏ）Ｒ１Ｆ、（ＣＨ２）ｑ２Ｃ（Ｏ）ＯＲ１Ｆ、（ＣＨ２）ｑ２ＯＣ（Ｏ）Ｒ１Ｆ、（ＣＨ２）ｑ２Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１Ｇ）Ｒ１Ｆ、（ＣＨ２）ｑ２Ｎ（Ｒ１Ｇ）Ｃ（Ｏ）Ｒ１Ｆ、（ＣＨ２）ｑ２Ｓ（Ｏ）ｐＲ１Ｆ（ｐは０、１、または２である）、（ＣＨ２）ｑ２ＳＯ２Ｎ（Ｒ１Ｇ）Ｒ１Ｆ、（ＣＨ２）ｑ２Ｎ（Ｒ１Ｇ）ＳＯ２Ｒ１Ｆでさらに置換されていてもよく；
ｑ２が０または１であり；
Ｒ１ＦおよびＲ１Ｇがそれぞれ独立して水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
前記請求項のいずれか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】
Ｒ１が
（ｉ）－ＮＲ１ＡＲ１Ｂ；
（式中、Ｒ１ＡおよびＲ１Ｂの一方は水素であり、他方は、いずれも１個または複数のＲｘで置換されていてもよい、（１～４Ｃ）アルキル、アリール（１～２Ｃ）アルキル、またはヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキルから選択され；または、
Ｒ１ＡおよびＲ１Ｂは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のＲｘで置換されていてもよい、４員、５員、もしくは６員単環式複素環、５～１０員縮合複素環、５～１０員架橋複素環、または５～１０員スピロ環式複素環を形成

するように連結される）；
（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい、炭素結合４～１０員ヘテロシクリル（４員、５員、または６員単環式複素環、縮合複素環、架橋複素環、およびスピロ環式複素環を含む）；
（ｉｉｉ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３Ｃ）シクロアルキル
から選択され、
各R_xが独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～３Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、（４～６員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくは４～６員ヘテロシクリルから選択され；
q_1が０または１であり；
R_{1D}が水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
R_{1E}が水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$NR_{1F}R_{1G}$、OR_{1F}、$C(O)R_{1F}$、および$C(O)OR_{1F}$（例えばハロ、シアノ、ヒドロキシ、または（１～４Ｃ）アルキル）でさらに置換されていてもよく；
R_{1F}およびR_{1G}がそれぞれ独立して水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
請求項１から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６】
R_1が
（ｉ）－$NR_{1A}R_{1B}$；
（式中、R_{1A}およびR_{1B}の一方は水素であり、他方は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～４Ｃ）アルキル、アリール（１～２Ｃ）アルキル、またはヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキルから選択され；または、
R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員、５員、もしくは６員単環式複素環、５～１０員縮合複素環、５～１０員架橋複素環、または５～１０員スピロ環式複素環を形成するように連結される）；
（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい、炭素結合４～１０員ヘテロシクリル（４員、５員、または６員単環式複素環、縮合複素環、架橋複素環、およびスピロ環式複素環を含む）；
（ｉｉｉ）フルオロ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）

アルコキシ、（１～２Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３Ｃ）シクロアルキル
から選択され、
各R_xが独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～３Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、（４～６員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくは４～６員ヘテロシクリルから選択され；
$q1$が０または１であり；
R_{1D}が水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
R_{1E}が水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$NR_{1F}R_{1G}$、OR_{1F}、$C(O)R_{1F}$、および$C(O)OR_{1F}$（例えばハロ、シアノ、ヒドロキシ、または（１～４Ｃ）アルキル）でさらに置換されていてもよく；
R_{1F}およびR_{1G}がそれぞれ独立して水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
前記請求項のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
R_1が
（ｉ）$-NR_{1A}R_{1B}$；
（式中、R_{1A}およびR_{1B}の一方は水素であり、他方は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～４Ｃ）アルキルまたはフェニル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；または、
R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員、５員、もしくは６員単環式複素環、６～１０員縮合複素環、６～１０員架橋複素環、または６～１０員スピロ環式複素環を形成するように連結される）；または、
（ｉｉ）いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、炭素結合４員、５員、もしくは６員単環式複素環、６～１０員縮合複素環、６～１０員架橋複素環、または６～１０員スピロ環式複素環；
（ｉｉｉ）フルオロ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）アルコキシ、（１～２Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３Ｃ）シクロアルキル
から選択され、
各R_xが独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R$

$_{1E}$、（CH_2）$_{q1}OR_{1D}$、（CH_2）$_{q1}C$（O）R_{1D}、O（CH_2）$_{q1}C$（O）R_{1D}、（CH_2）$_{q1}C$（O）OR_{1D}、（CH_2）$_{q1}OC$（O）R_{1D}、（CH_2）$_{q1}C$（O）N（R_{1E}）R_{1D}、O（CH_2）$_{q1}C$（O）N（R_{1E}）R_{1D}、または（CH_2）$_{q1}N$（R_{1E}）C（O）R_{1D}から選択され；

q1が0または1であり；

R_{1D}が（1～4C）アルキル、フェニル、フェニル（1～3C）アルキル、5員もしくは6員ヘテロアリール、（5員もしくは6員）ヘテロアリール（1～3C）アルキル、4～9員ヘテロシクリル、または（4～9員）ヘテロシクリル（1～3C）アルキルから選択され；

R_{1E}が水素または（1～2C）アルキルから選択され；

R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（1～4C）アルキル、フェニル、フェニル（1～3C）アルキル、5員もしくは6員ヘテロアリール、（5員もしくは6員）ヘテロアリール（1～3C）アルキル、4～9員ヘテロシクリル、または（4～9員）ヘテロシクリル（1～3C）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（1～2C）アルキル、（1～2C）ハロアルキル、（1～2C）ヒドロキシアルキル、$NR_{1F}R_{1G}$、OR_{1F}、C（O）R_{1F}、およびC（O）OR_{1F}（例えばハロ、シアノ、ヒドロキシ、または（1～4C）アルキル）でさらに置換されていてもよく；

R_{1F}およびR_{1G}がそれぞれ独立して水素または（1～2C）アルキルから選択される、

前記請求項のいずれか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_1が

（i）$-NR_{1A}R_{1B}$；

（式中、R_{1A}およびR_{1B}の一方は水素であり、他方は、いずれも1個または複数のR_xで置換されていてもよい、（1～4C）アルキルまたはフェニル（1～2C）アルキルから選択され；または、

R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも1個または複数のR_xで置換されていてもよい、4員、5員、もしくは6員単環式複素環、7～9員縮合複素環、または7～9員スピロ環式複素環を形成するように連結される）；または、

（ii）いずれも1個または複数のR_xで置換されていてもよい、炭素結合4員、5員、もしくは6員単環式複素環、7～9員縮合複素環、または7～9員スピロ環式複素環；

（iii）フルオロ、（1～2C）アルキル、（1～2C）ハロアルキル、（1～2C）アルコキシ、（1～2C）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（1～2C）ヒドロキシアルキル、またはフェニルから独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよい、（3C）シクロアルキル

から選択され、

各R_xが独立してハロ、シアノ、（1～4C）アルキル、（CH_2）$_{q1}OR_{1D}$、O（CH_2）$_{q1}C$（O）R_{1D}、またはO（CH_2）$_{q1}C$（O）N（R_{1E}）R_{1D}から選択され；q1が0または1であり；

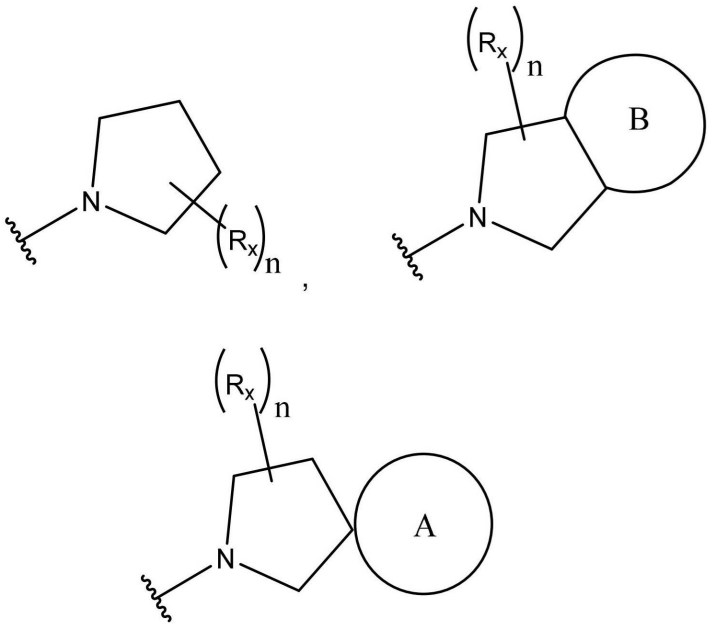
R_{1D}が（1～4C）アルキル、フェニル、フェニル（1～2C）アルキル、5員もしくは6員ヘテロアリール、（5員もしくは6員）ヘテロアリール（1～2C）アルキル、4～9員ヘテロシクリル、または（4～9員）ヘテロシクリル（1～2C）アルキルから選択され；

R_{1E}が水素またはメチルから選択され；

R_xまたはR_{1D}置換基に存在する任意の（1～4C）アルキル、フェニル、フェニル（1～2C）アルキル、（5員もしくは6員）ヘテロアリール、（5員もしくは6員）ヘテロアリール（1～2C）アルキル、（4～9員）ヘテロシクリル、または（4～9員）ヘテロシクリル（1～2C）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される

際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、もしくはヒドロキシ、（１～２Ｃ）アルキル、または（１～２Ｃ）ハロアルキルでさらに置換されていてもよい、
前記請求項のいずれか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_1が－$NR_{1A}R_{1B}$であり；
R_{1A}およびR_{1B}の一方が水素であり、他方が、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～４Ｃ）アルキルまたはフェニル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；または、
R_{1A}およびR_{1B}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員もしくは５員複素環系、７～９員縮合複素環、または７～９員スピロ環式複素環を形成するように連結され；
各R_xが独立してハロ、シアノ、（１～２Ｃ）アルキル、OR_{1D}、$OC(O)R_{1D}$、または$OC(O)N(R_{1E})R_{1D}$から選択され；
R_{1D}が（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
R_{1E}が水素またはメチルから選択され；
R_xまたはR_{1D}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、もしくはヒドロキシ、（１～２Ｃ）アルキル、または（１～２Ｃ）ハロアルキルでさらに置換されていてもよく；
任意選択的に、R_{1A}およびR_{1B}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員もしくは５員窒素結合複素環、７～９員縮合複素環、または７～９員スピロ環式複素環を形成するように連結され；
各R_xが独立してハロ、（１～２Ｃ）アルキル、OR_{1D}、$OC(O)R_{1D}$、または$OC(O)N(R_{1E})R_{1D}$から選択され；
R_{1D}が（１～４Ｃ）アルキル、フェニル（１～２Ｃ）アルキル、６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、６～９員ヘテロシクリル、または（６～９員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
R_{1E}が水素であり；
R_xまたはR_{1D}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、フェニル（１～２Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、もしくはヒドロキシ、（１～２Ｃ）アルキル、または（１～２Ｃ）ハロアルキルでさらに置換されていてもよい、
前記請求項のいずれか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_1が下記式の基であり：

【化３】



式中、ｎが０、１、２、３、または４であり；

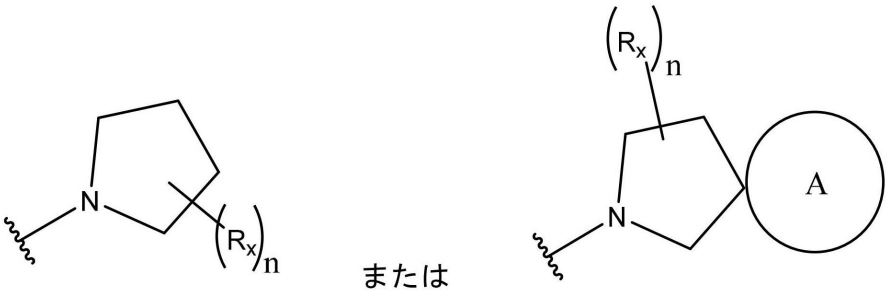
Ｒ$_x$は存在する毎に独立して前記段落のいずれか１つに定義の通りであり；

環Ａが、それが結合している炭素原子と一緒になって、１個または複数のＲ$_x$で置換されていてもよいスピロ縮合３～６員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環となり；

環Ｂが、それが結合している炭素原子と一緒になって、１個または複数のＲ$_x$で置換されていてもよい縮合３～６員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環となり；

任意選択的に、Ｒ$_1$が下記式の基：

【化４】

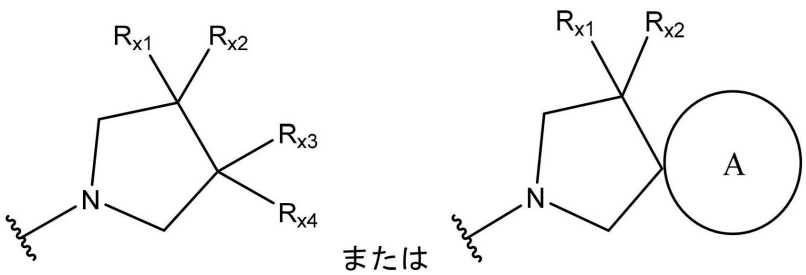


である、前記請求項のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１１】

Ｒ$_1$が下記式の基であり：

【化５】



式中、

Ｒ$_{x1}$およびＲ$_{x2}$が独立して水素またはハロから選択され；

Ｒ$_{x3}$およびＲ$_{x4}$が独立して水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；

または、R_{x3}およびR_{x4}の一方が水素であり、他方がOR_{1D}であり；R_{1D}がフェニル（１～２Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、または（４～６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；前記フェニル（１～２Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、または（４～６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルがそれぞれ１個または複数のハロ、シアノ、ヒドロキシ、またはメチルで置換されていてもよく；

環Ａが、いずれもハロ、メチル、またはメトキシから選択される１個または複数の置換基で置換されていてもよい、スピロ縮合３～６員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環であり；

任意選択的に、

R_{x1}およびR_{x2}が独立して水素またはフルオロから選択され；

R_{x3}およびR_{x4}が独立して水素、ハロ、またはメチルから選択され；

または、R_{x3}およびR_{x4}の一方が水素であり、他方がOR_{1D}であり；R_{1D}が（６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルであり；前記（６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルが１個または複数のハロ、シアノ、またはメチルで置換されていてもよく；

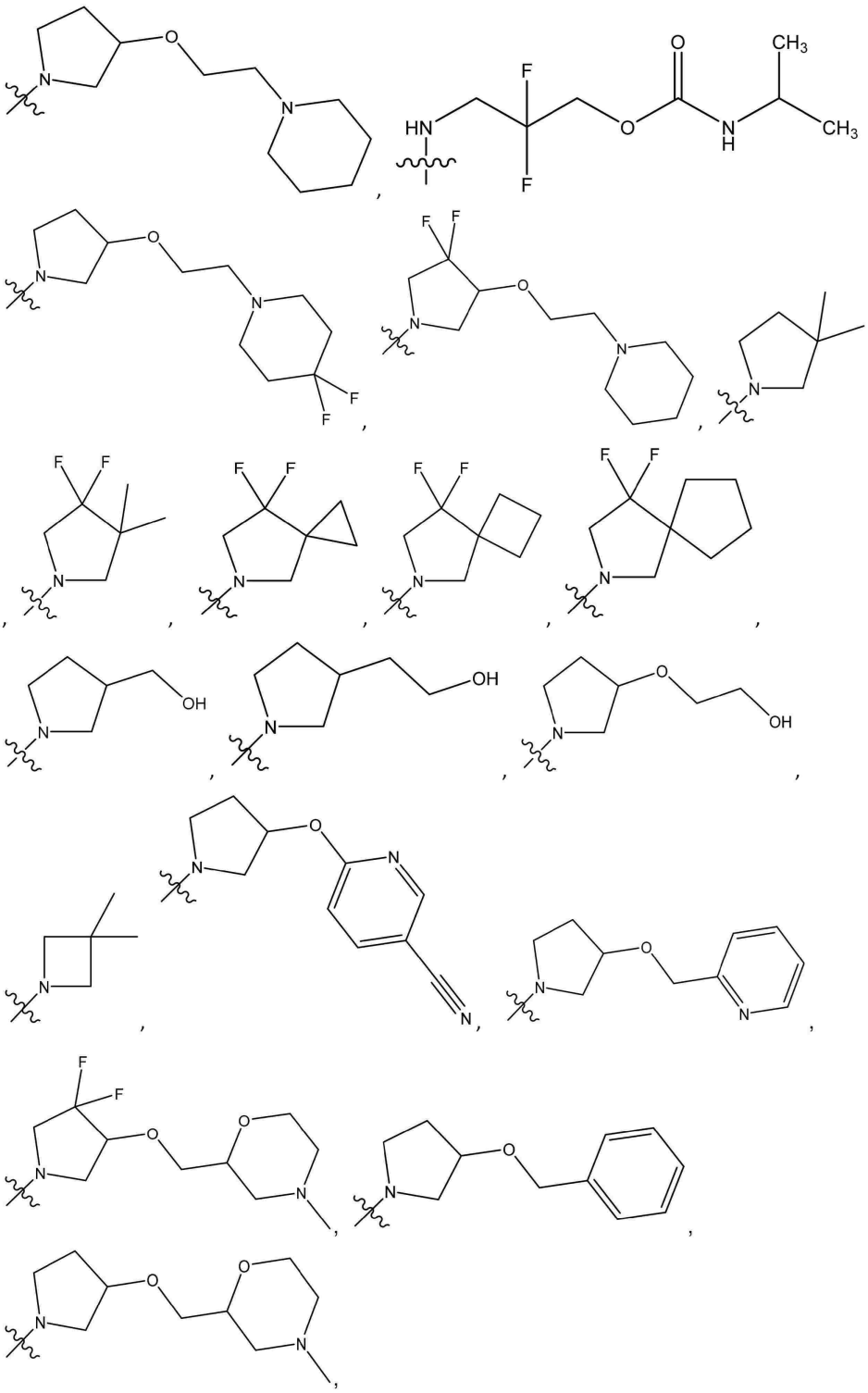
環Ａが、いずれもハロ、メチル、またはメトキシから選択される１個または複数の置換基で置換されていてもよい、スピロ縮合３～５員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環である、

前記請求項のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

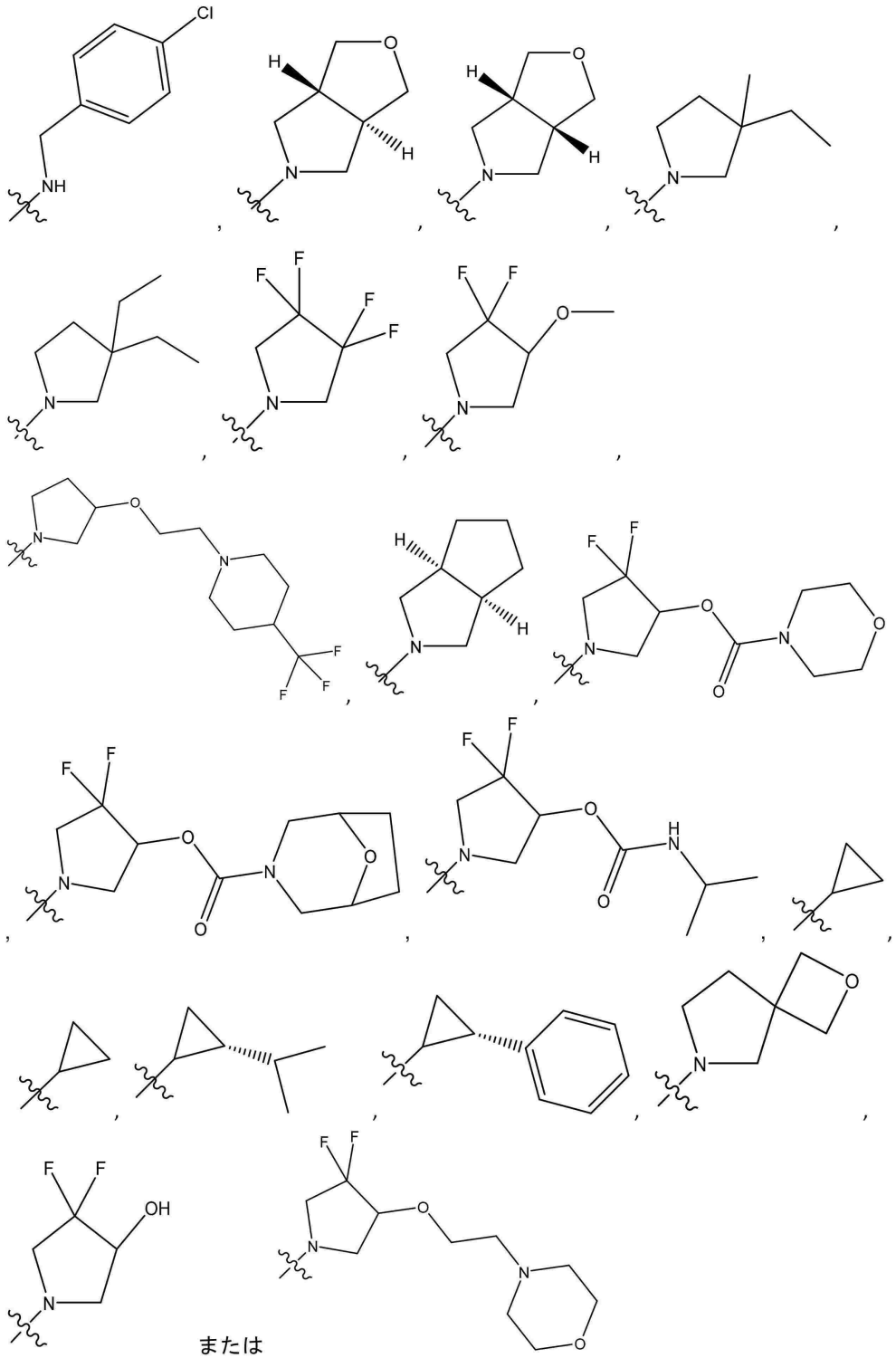
【請求項１２】

R_1が

【化６－１】



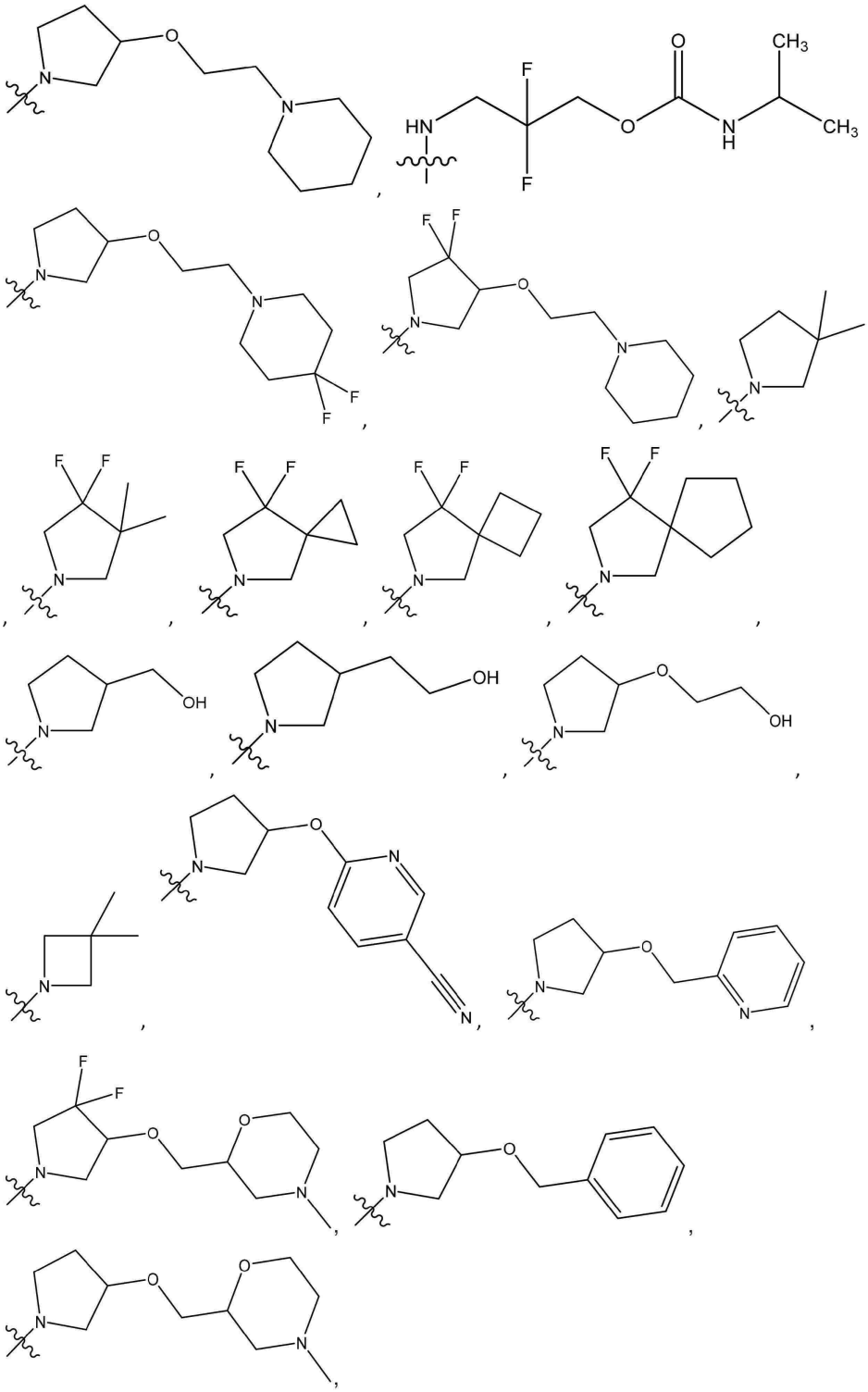
【化６－２】



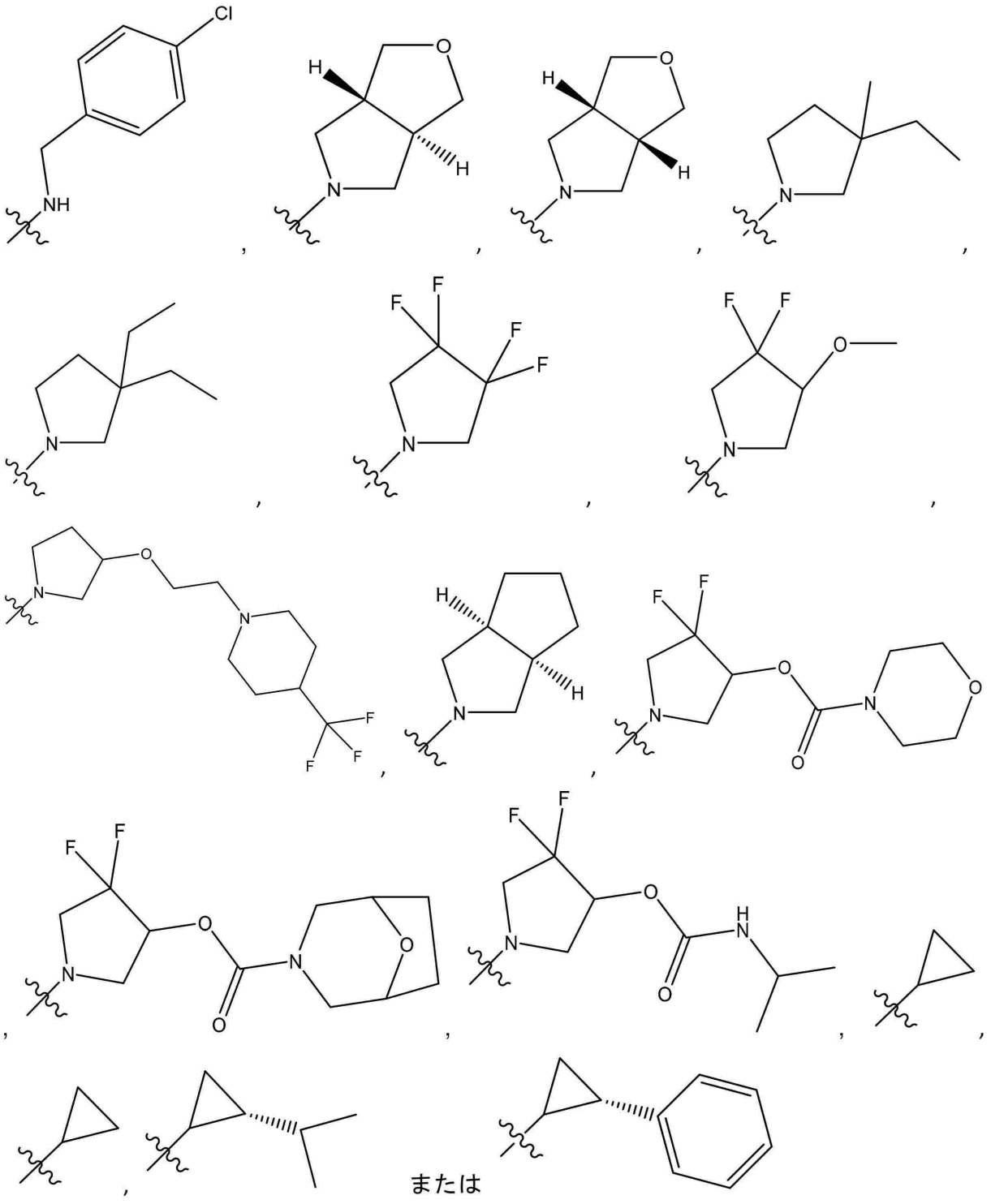
または

から選択され、
任意選択的に、R_1が

【化７－１】



【化７－２】

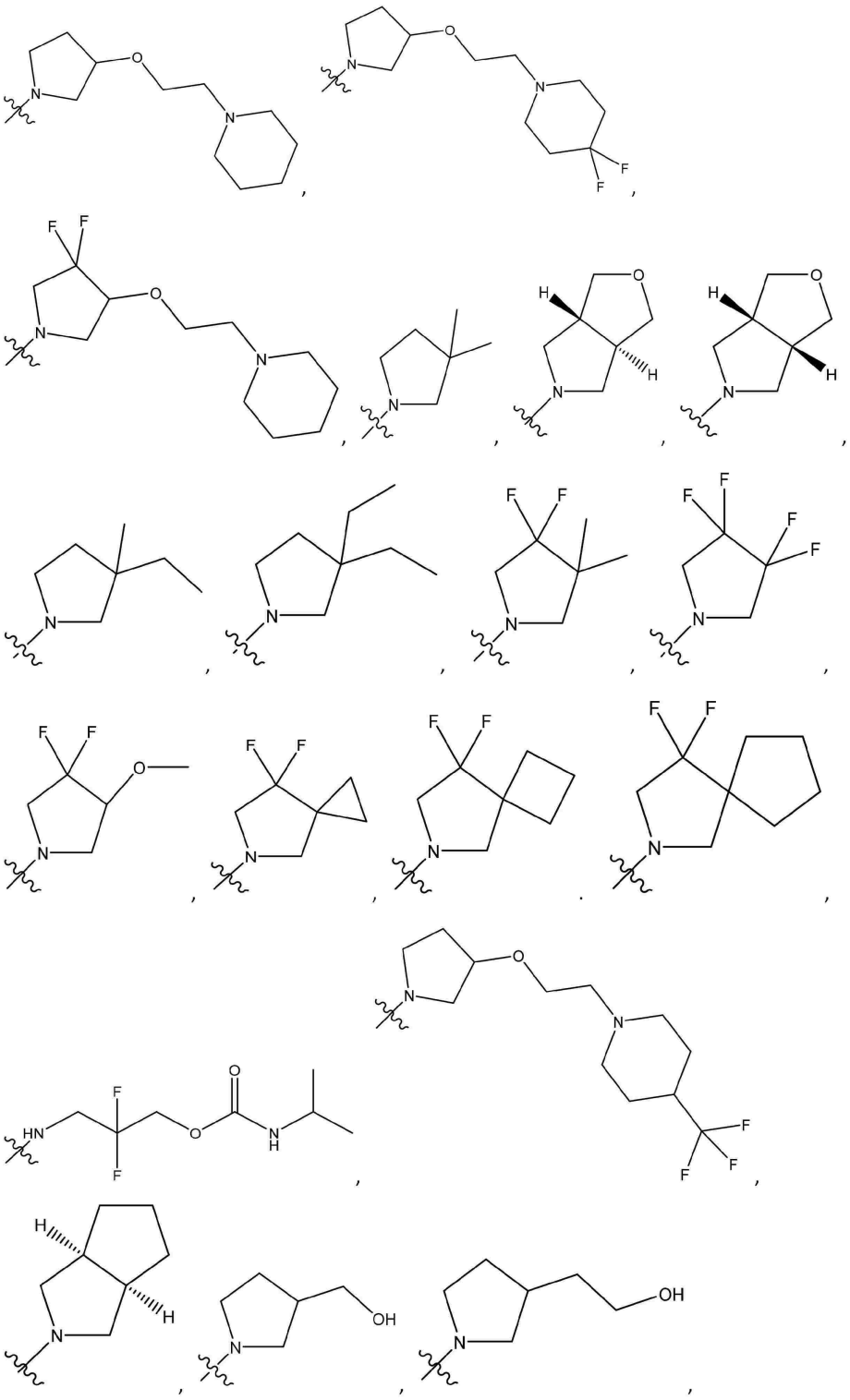


から選択される、請求項１から６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

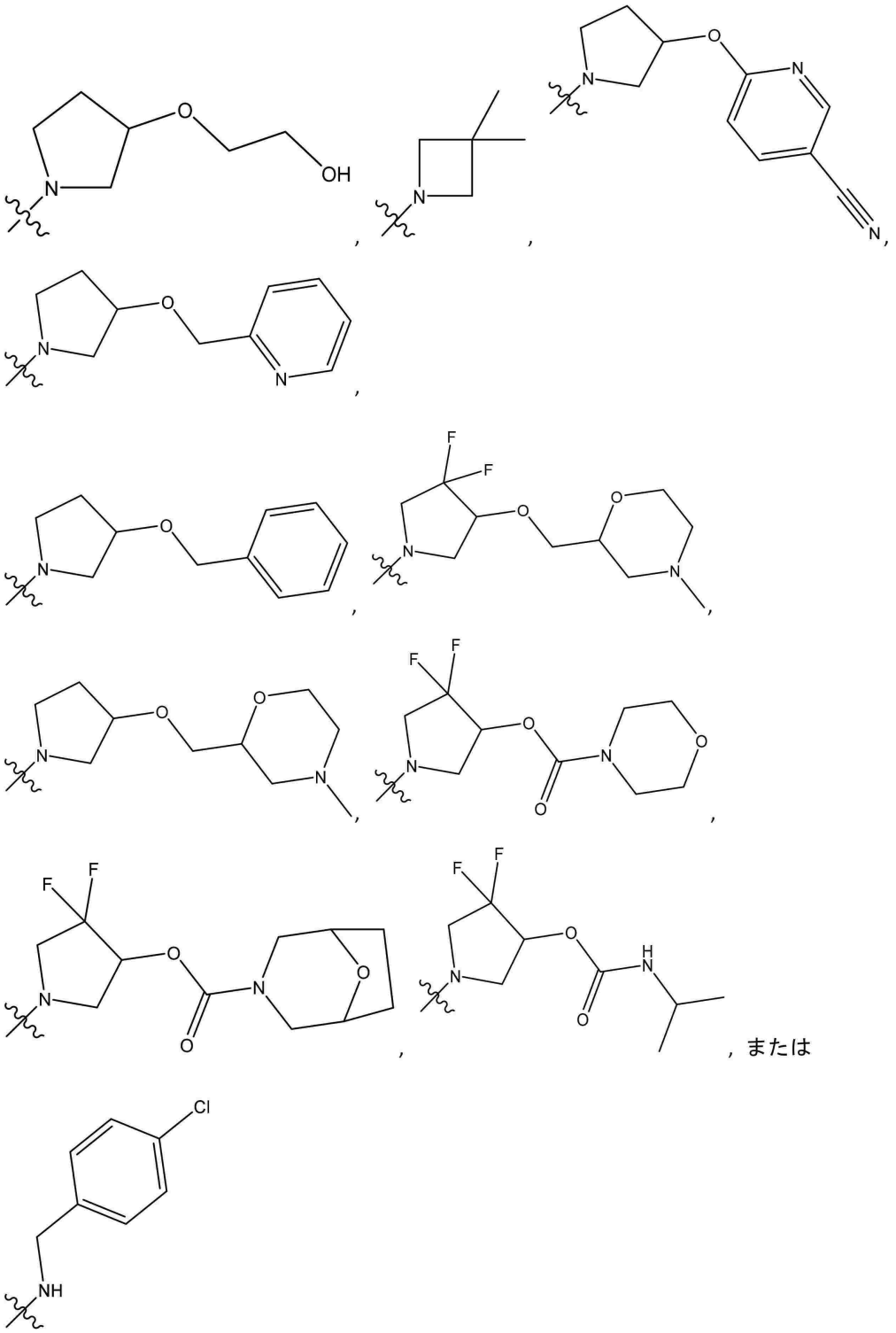
【請求項１３】

Ｒ１が

【化８－１】



【化８－２】



から選択される、請求項１から６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１４】

X_2がＮまたはCR_2から選択され；R_2が水素、ハロ、メチル、メトキシ、ハロメチル、ハロメトキシ、またはシアノから選択され；

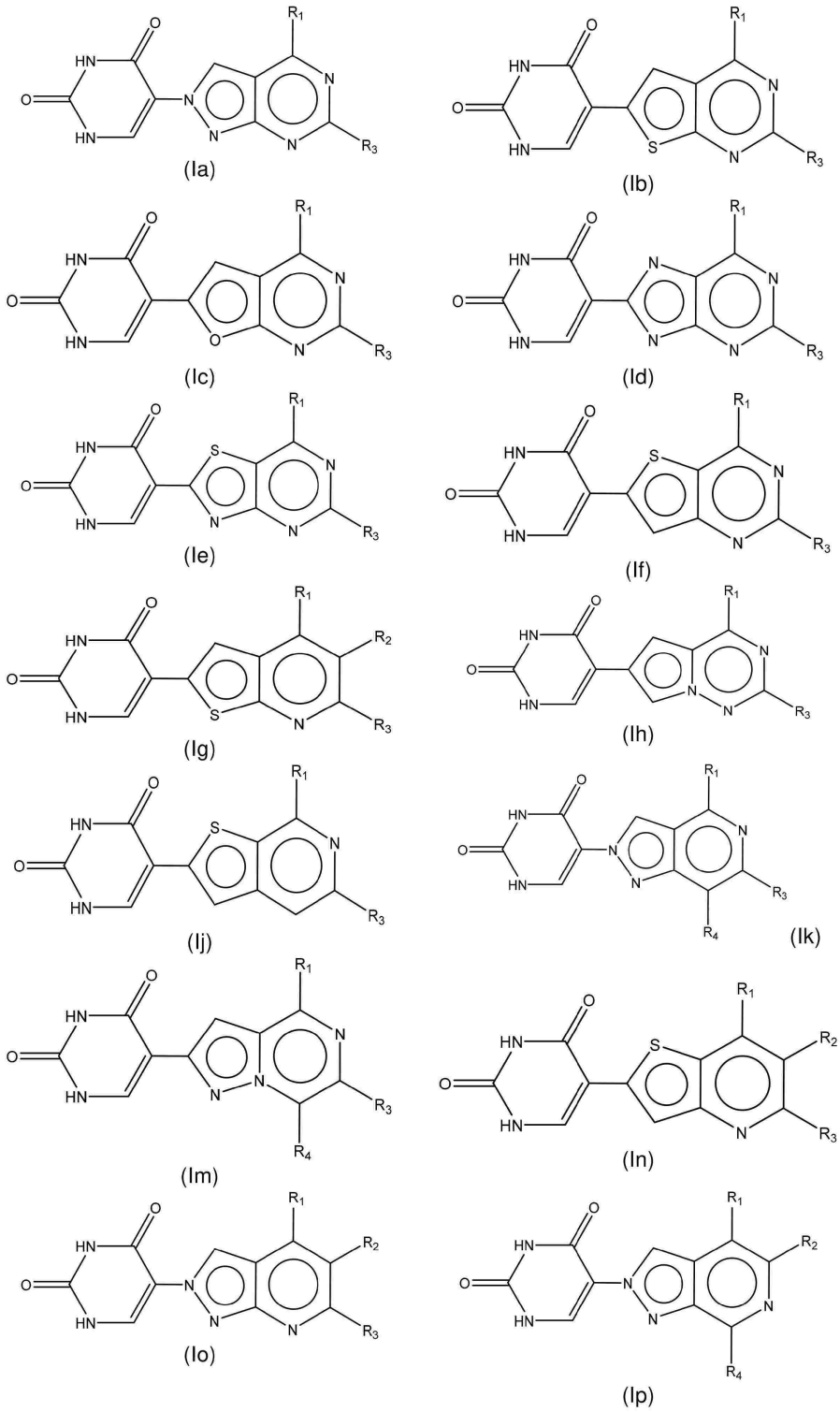
X_3がＮまたはCR_3から選択され；R_3が水素、ハロ、メチル、メトキシ、ハロメチル、ハロメトキシ、またはシアノから選択され；

X_4がＮまたはCR_4から選択され；R_4が水素、ハロ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）アルコキシ、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ハロアルコキシ、またはシ

アノから選択され；
X_5がＮまたはＣから選択され；
X_6がＮまたはＣから選択され；
X_7がＮ、NR_{7N}、CR_7、Ｏ、またはＳから選択され；
R_7が水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；
R_{7N}が水素またはメチルから選択され；
X_8がＮ、NR_{8N}、CR_8、Ｏ、またはＳから選択され；
R_8が水素またはハロから選択され；
R_{8N}が水素またはメチルから選択され；
X_9がＮまたはＣから選択され、
但し、
（ｉ）X_5およびX_6が両方ともＮであることはできず；
（ｉｉ）X_7およびX_8の一方のみがＯまたはＳであってよく；
（ｉｉｉ）R_1に結合している炭素原子と一緒になって二環式環を構成するX_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9基中の原子のうち４個以下がヘテロ原子であってよい；
任意選択的に、
X_2がＮまたはCR_2から選択され；R_2が水素またはシアノから選択され；
X_3がＮまたはCR_3から選択され；R_3が水素、ハロ、またはシアノから選択され；
X_4がＮまたはCR_4から選択され；R_4が水素、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、フルオロメチル（例えばCH_2F、CHF_2、もしくはCF_3）、またはシアノから選択され；
X_5がＣであり；
X_6がＮまたはＣから選択され；
X_7がＮ、CR_7、またはＳから選択され；R_7が水素、ハロ、またはメチルから選択され；
X_8がＮ、NR_{8N}、CR_8、Ｏ、またはＳから選択され；
R_8が水素またはハロから選択され；
R_{8N}が水素またはメチルであり；
X_9がＮまたはＣから選択される、
前記請求項のいずれか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】
X_2がＮであり；
X_3がCR_3であり；R_3が水素、ハロ、またはシアノから選択され；
X_4がＮまたはCR_4から選択され；R_4が水素、クロロ、またはフルオロ（例えば水素またはフルオロ）から選択され；
X_5がＣであり；
X_6がＣまたはＮであり；
X_7がCR_7であり；R_7が水素であり；
X_8がＮ、CR_8、またはＳから選択され；R_8が水素であり；
X_9がＮまたはＣから選択され；
任意選択的に、
X_2がＮであり；
X_3がCR_3であり；R_3が水素、ハロ、またはシアノから選択され；
X_4がＮまたはCR_4であり；R_4が水素、クロロ、またはフルオロ（例えば水素またはフルオロ）から選択され；
X_5がＣであり；
X_6がＣまたはＮであり；
X_7がCR_7であり；R_7が水素であり；
X_8がＮであり；

X_9がＮまたはＣから選択され；
さらに、任意選択的に、
X_2がＮであり；
X_3がCR_3であり；R_3が水素であり；
X_4がCR_4であり；R_4が水素、クロロ、またはフルオロから選択され；
X_5がＣであり；
X_6がＮであり；
X_7がCR_7であり；R_7が水素であり；
X_8がＮであり；
X_9がＣである、
前記請求項のいずれか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】
式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｉ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、もしくはＩｐの化合物：

【化９】



式中、R_1、R_2、R_3、およびR_4は前記請求項のいずれか１項に定義の通りである；またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

５－［４－［３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；

５－［４－［３－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；

５－［４－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

５－［４－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
６－［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－（２－ピリジルメトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３－ベンジルオキシピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］ピリミジン－２，４－ジオール；
５－［４－［３－［２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ

［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－２－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３－エチル－３－メチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジエチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＲ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［６－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－９Ｈ－プリン－８－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［２－クロロ－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（４－クロロフェニル）メチルアミノ］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
［３－［［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］Ｎ－イソプロピルカ

ルバメート；
５－［４－［３－［２－［４－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］エトキシ］］ピロリジン（２９０ｙｒｒｏｌｉｄｉｎｅ）－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］モルホリン－４－カルボキシレート；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］Ｎ－イソプロピルカルバメート；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
６－［１－［２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－（２－モルホリノエトキシ）ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フ

ルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－フルオロ－４－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－カルボニトリル；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－ヨード－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；および
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，

５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
のいずれか１つ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。
【請求項１８】
請求項１から１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤または担体との混合物を含む、医薬組成物。
【請求項１９】
治療における使用のための、請求項１から１７のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
（ｉ）増殖性状態の処置における使用のための；
（ｉｉ）がんの処置における使用のための；
（ｉｉｉ）１種または複数の追加の抗がん剤との組み合わせで投与される、がんの処置における使用のための；
（ｉｖ）
１）他の形態のがん免疫療法剤および抗がん化学療法剤；
２）Ａ２ｂアンタゴニスト；
３）抗ＰＤ－１およびＰＤＬ－１抗体（例えばペムブロリズマブ、ニボルマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、およびアテゾリズマブ）；ならびに
４）抗ＣＴＬＡ４抗体（例えばイピリムマブ）
からなる群から選択される１種または複数の追加の抗がん剤との組み合わせで投与される、がんの処置における使用のための、請求項１から１７のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
増殖性障害を処置することを必要とする患者において前記処置を行う方法であって、治療有効量の請求項１から１７のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項１８に記載の医薬組成物を投与する段階を含む、方法。
【請求項２２】
がんを処置することを必要とする患者において前記処置を行う方法であって、治療有効量の請求項１から１７のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項１８に記載の医薬組成物を投与する段階を含む、方法。
【請求項２３】
増殖性障害を処置することを必要とする患者において前記処置を行う方法であって、治療有効量の請求項１から１７のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項１８に記載の医薬組成物と、１種または複数の追加の抗がん剤との組み合わせを投与する段階を含む、方法。
【請求項２４】
前記１種または複数の追加の抗がん剤が
１）他の形態のがん免疫療法剤および抗がん化学療法剤；
２）Ａ２ｂアンタゴニスト；
３）抗ＰＤ－１およびＰＤＬ－１抗体（例えばペムブロリズマブ、ニボルマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、およびアテゾリズマブ）；ならびに
４）抗ＣＴＬＡ４抗体（例えばイピリムマブ）
から選択される、請求項２３に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
序論
本発明は、５’－ヌクレオチダーゼまたはエクト－５’ヌクレオチダーゼとしても知られるＣＤ７３の阻害剤として機能する、特定の化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物の調製のための方法、それらを含む医薬組成物、および、ＣＤ７３活性が関与する疾

患または状態、例えばがんの処置におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

プリン作動性シグナル伝達は生理学的プロセスにおいて決定的に重要な役割を果たすものであり、不均衡によって様々な病態生理学的状態が生じるおそれがある。細胞外のアデノシン三リン酸およびアデノシンのレベルは酵素および輸送体の複雑なネットワークによって制御される。下流シグナル伝達はリガンド開口型イオンチャネルによって、かつＧタンパク質共役型受容体を通じて媒介される。細胞表面タンパク質ＣＤ３９は、経路内の初期地点において、アデノシン三リン酸（ＡＴＰ）からアデノシン二リン酸（ＡＤＰ）への加水分解、続いてＡＤＰからＡＭＰへの変換を触媒することで働く。ＣＤ７３は、ＮＴ５Ｅ遺伝子によりコードされる細胞表面エクト－５’－ヌクレオチダーゼである。ＣＤ７３は広範に発現され、アデノシン一リン酸（ＡＭＰ）からアデノシンへの変換を担う。プリン作動性シグナル伝達の異常が、がん、自己免疫障害、炎症、線維症、出血障害、およびアテローム性動脈硬化症を含む、種々の疾患において観察されている。ＣＤ７３酵素活性の妨害が、ＡＴＰ媒介免疫細胞活性化とアデノシン誘発免疫抑制との均衡を取るための有望なアプローチと見られている。

【０００３】

がんにおいては、腫瘍内のアデノシンのレベル増加によって免疫抑制性微小環境が作り出される。ＣＤ７３発現レベルは、卵巣がん、黒色腫、前立腺がん、乳がん、結腸がん、頭頸部がん、白血病、肝細胞がん、および膠芽腫を含む、様々なヒト腫瘍型において増加する［Ａｒａｂ ａｎｄ Ｈａｄｊａｔｉ，２０１９］。ＣＤ７３の高発現はがんの転帰不良に関連している［Ｌｅｏｎｅ ａｎｄ Ｅｍｅｎｓ，２０１８；Ｈａｍｍａｍｉ ｅｔ ａｌ，２０１９］。ＣＤ７３発現は、化学療法および標的化治療による処置に応答して変化しうるものであり、転写因子ＨＩＦ１ａによる活性化を通じた低酸素状態によっても制御される。腫瘍細胞での発現以外にも、白血球および骨髄細胞でのＣＤ７３発現の概要がＲｏｈらによって示されている（Ｒｏｈ ｅｔ ａｌ，２０２０）。ＣＤ７３は制御性Ｔ細胞および疲弊またはアネルギー性エフェクターＴ細胞において発現される。ＣＤ７３の発現増加が、がん患者における骨髄由来抑制細胞において観察されている。

【０００４】

腫瘍の増殖は、ＣＤ７３をコードする遺伝子が欠失したマウスにおいて変化する［Ｙｅｇｕｔｋｉｎ ｅｔ ａｌ，２０１１］。ＣＤ７３の消失により、同系モデルにおいてＭＣ３８結腸がん細胞、ＥＧ７リンパ腫およびＡＴ－３乳房腫瘍細胞、ならびにＢ１６Ｆ１０黒色腫の増殖が有意に抑制される［Ｓｔａｇｇ ｅｔ ａｌ，２０１１］。養子移入を用いた試験では、ＣＤ７３の腫瘍形成促進性効果が、部分的には造血細胞（例えば制御性Ｔ細胞）での発現が理由であり、部分的には内皮細胞などの非造血細胞での発現が理由であることが示された。さらに、この試験では、ＣＤ７３を標的化するモノクローナル抗体を使用して腫瘍の増殖および転移を減少させることができることが示された。また、ＣＤ７３阻害剤ａ，ｂ－メチレンアデノシン５’－二リン酸を使用する遮断が、マウスモデルにおいて腫瘍の増殖および転移を減少させることも示された［Ｓｔａｇｇ ｔ ｅｔ ａｌ．２０１１］。別々の作用機序でＣＤ７３を標的化するいくつかの治療用抗体が臨床開発中である［Ａｌｌａｒｄ ｅｔ ａｌ ２０１８］。ＭＥＤＩ９４４７（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）は、二量体化を遮断することで、また、ＣＤ７３が触媒活性高次構造に移行することを防ぐことで、ＣＤ７３の機能を非競合的に阻害する、ヒトモノクローナル抗体である［Ｇｅｏｇｈｅｇａｎ Ｊ．Ｃ．ｅｔ ａｌ］。ＭＥＤＩ９４４７は、同系腫瘍を用いた動物試験において、単剤として、また、抗ＰＤ－１抗体との組み合わせで、腫瘍増殖を阻害することが示された［Ｈａｙ Ｃ．Ｍ．ｅｔ ａｌ ２０１６］。別の抗体ＢＭＳ－９８６１７９はＣＤ７３の内在化を強化する。

【０００５】

ＡＢ６８０（Ａｒｃｕｓ Ｂｉｏｓｉｅｎｃｅｓ）およびＬＹ３４７５０７０（ＥｌｉＬｉｌｌｙ）を含むＣＤ７３の小分子量化学阻害剤も臨床試験入りした。ＡＢ６８０はＣ

ＣＤ７３触媒活性の強力で可逆的な阻害剤である［Ｌａｗｓｏｎ　Ｋ．Ｖ．ｅｔ　ａｌ　２０２０］。ＯＰ－５２４４（Ｏｒｉｃ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）は、インビトロでがん細胞およびＴ細胞の両方によるアデノシン産生を阻害すること、ならびにマウスモデルにおいて免疫抑制を逆転させることが示された、サブナノモルＣＤ７３阻害剤である［Ｄｕ　Ｘ．ｅｔ　ａｌ　２０２０］。

【０００６】

しかし、強力なＣＤ７３阻害剤であるさらなる化合物が依然として求められている。特に、経口投与される強力で選択的なＣＤ７３阻害剤である化合物が求められている。

【０００７】

本発明は上記のことを念頭に考案されたものである。

【０００８】

参考文献

Allard D. et al. (2019) Immunol Lett 205; 31-39.
Arab S. and Hadjait J. (2019) Immune Netw 19 (4) e23
Du, X. et al. (2020) J Med Chem 63; 10433-10459
Geoghegan J.C. et al (2016) MAbs 8; 454-67
Hammami A. et al. (2019) Seminars in Immunology 42
Hay C.M. et al (2016) Oncoimmunology 5; e1208875
Lawson K.V. et al (2020) J Med Chem 63, 20, 11448
Leone R.D. and Emens L.A. (2018) J Immunother Cancer 6(57)
Roh M. et al. (2020) Current Opinion in Pharmacology 53, 1-11
Stagg J. et al. (2011) Cancer Research 71, 2892-900
Yegutkin G.G. et al. (2011) Eur J Immunol 41 (5); 1231-41

【発明の概要】

【０００９】

発明の概要

本発明の第１の態様によれば、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が提供される。

【００１０】

本発明のさらなる態様によれば、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される希釈剤または担体との混合物を含む、医薬組成物が提供される。

【００１１】

本発明のさらなる態様によれば、インビトロまたはインビボでＣＤ７３を阻害する方法であって、細胞と有効量の本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物とを接触させる段階を含む、方法が提供される。

【００１２】

本発明のさらなる態様によれば、インビトロまたはインビボでＣＤ７３を選択的に阻害する方法であって、細胞と有効量の本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物とを接触させる段階を含む、方法が提供される。

【００１３】

本発明のさらなる態様によれば、インビトロまたはインビボで細胞増殖を阻害する方法であって、細胞と有効量の本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは本明細書に定義の医薬組成物とを接触させる段階を含む、方法が提供される。好適には、化合物または医薬組成物は、１種または複数の追加の抗増殖剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。

【００１４】

本発明のさらなる態様によれば、ＣＤ７３活性に関連する疾患または障害を処置することを必要とする患者において前記処置を行う方法であって、前記患者に治療有効量の本明

細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは本明細書に定義の医薬組成物を投与する段階を含む、方法が提供される。

【００１５】

本発明のさらなる態様によれば、増殖性障害を処置することを必要とする患者において前記処置を行う方法であって、前記患者に治療有効量の本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは本明細書に定義の医薬組成物を投与する段階を含む、方法が提供される。好適には、化合物または医薬組成物は、１種または複数の追加の抗増殖剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。

【００１６】

本発明のさらなる態様によれば、がんを処置することを必要とする患者において前記処置を行う方法であって、前記患者に治療有効量の本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは本明細書に定義の医薬組成物を投与する段階を含む、方法が提供される。好適には、化合物または医薬組成物は、１種または複数の追加の抗がん剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。

【００１７】

本発明のさらなる態様によれば、治療における使用のための、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは医薬組成物が提供される。

【００１８】

本発明のさらなる態様によれば、増殖性状態の処置における使用のための、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは本明細書に定義の医薬組成物が提供される。好適には、化合物または医薬組成物は、１種または複数の追加の抗増殖剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。

【００１９】

本発明のさらなる態様によれば、がんの処置における使用のための、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは医薬組成物が提供される。特定の実施形態では、がんはヒトがんである。好適には、化合物または医薬組成物は、１種または複数の追加の抗がん剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。

【００２０】

本発明のさらなる態様によれば、ＣＤ７３活性阻害剤としての使用のための、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が提供される。本発明の特定の化合物は選択的ＣＤ７３阻害剤である。

【００２１】

本発明のさらなる態様によれば、ＣＤ７３活性が関与する疾患または障害の処置における使用のための、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が提供される。

【００２２】

本発明のさらなる態様によれば、増殖性状態の処置のための医薬の製造における、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用が提供される。好適には、化合物または医薬組成物は、１種または複数の追加の抗増殖剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。

【００２３】

本発明のさらなる態様によれば、がんの処置のための医薬の製造における、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用が提供される。好適には、がんはヒトがんである。好適には、化合物または医薬組成物は、１

種または複数の追加の抗がん剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。

【００２４】

本発明のさらなる態様によれば、ＣＤ７３活性阻害剤としての使用のための医薬の製造における、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【００２５】

本発明のさらなる態様によれば、ＣＤ７３活性が関与する疾患または障害の処置のための医薬の製造における、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【００２６】

本発明のさらなる態様によれば、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を調製するための方法が提供される。

【００２７】

本発明のさらなる態様によれば、本明細書に定義の化合物を調製する方法によって得ることができるか、または得られるか、または直接得られる、化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が提供される。

【００２８】

本発明のさらなる態様によれば、本明細書に記載のいずれか１つの合成方法における使用に好適な、本明細書に定義の新規中間体が提供される。

【００２９】

本発明の１つの態様に関する、任意選択の特徴、好適な特徴、および好ましい特徴を含む、特徴は、本発明の任意の他の態様に関する、任意選択の特徴、好適な特徴、および好ましい特徴を含む、特徴でもありうる。

【発明を実施するための形態】

【００３０】

発明の詳細な説明

定義

別途記載がない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される以下の用語は、以下に記載の意味を有する。

【００３１】

「処置すること」または「処置」に対する言及は、状態の予防、および状態の既存の症状の緩和を含むものと認識すべきである。したがって、状況、障害、または状態に関する「処置すること」または「処置」は、（１）状況、障害、または状態に罹患している可能性または罹患しやすい可能性があるが、状況、障害、または状態の臨床症状または準臨床症状をまだ経験または顕示していないヒトにおいて発生する、状況、障害、または状態の臨床症状の出現を予防するまたは遅延させること、（２）状況、障害、または状態を阻害すること、すなわち、疾患、またはその再発（維持処置の場合）、またはその少なくとも１つの臨床症状もしくは準臨床症状の発生を停止、減少、または遅延させること、あるいは、（３）疾患を軽減または減弱すること、すなわち、状況、障害、もしくは状態、またはその少なくとも１つの臨床症状もしくは準臨床症状の退行を引き起こすことを含む。

【００３２】

「治療有効量」とは、疾患を処置するために哺乳動物に投与される際に、疾患について前記処置を実行するために十分である、化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに処置される哺乳動物の年齢、体重などに応じて変動する。

【００３３】

本明細書において、「アルキル」という用語は直鎖および分岐鎖の両方のアルキル基を含む。「プロピル」などの個々のアルキル基に対する言及は直鎖型のみを特に指すものであり、「イソプロピル」などの個々の分岐鎖アルキル基に対する言及は分岐鎖型のみを特

に指すものである。例えば、「（１～６Ｃ）アルキル」は（１～４Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルキル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、およびｔ－ブチル、ならびにペンチルおよびヘキシル異性体を含む。同様の慣行が他の基にも適用され、例えば、「フェニル（１～６Ｃ）アルキル」はフェニル（１～４Ｃ）アルキル、ベンジル、１－フェニルエチル、および２－フェニルエチルなどを含む。

【００３４】

単独でまたは接頭辞として使用される「（ｍ～ｎＣ）」または「（ｍ～ｎＣ）基」という用語は、ｍ～ｎ個の炭素原子を有する任意の基を意味する。

【００３５】

「アルキレン」、「アルケニレン」、または「アルキニレン」基とは、２個の他の化学基の間に位置してそれらを接続する役割を果たす、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基のことである。したがって、「（１～６Ｃ）アルキレン」とは、１～６個の炭素原子の直鎖飽和二価炭化水素基または３～６個の炭素原子の分岐飽和二価炭化水素基、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、２－メチルプロピレン、ペンチレンなどを意味する。

【００３６】

「（２～６Ｃ）アルケニレン」とは、少なくとも１個の二重結合を含む、２～６個の炭素原子の直鎖二価炭化水素基または３～６個の炭素原子の分岐二価炭化水素基、例えばエテニレン、２，４－ペンタジエニレンなどを意味する。

【００３７】

「（２～６Ｃ）アルキニレン」とは、少なくとも１個の三重結合を含む、２～６個の炭素原子の直鎖二価炭化水素基または３～６個の炭素原子の分岐二価炭化水素基、例えばエチニレン、プロピニレン、およびブチニレンなどを意味する。

【００３８】

「（３～８Ｃ）シクロアルキル」とは、３～８個の炭素原子を含む炭化水素環、例えばシクロプロピル、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、またはビシクロ［２．２．１］ヘプチルを意味する。

【００３９】

「（３～８Ｃ）シクロアルケニル」とは、少なくとも１個の二重結合を含む炭化水素環、例えばシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、もしくはシクロヘプテニル、例えば３－シクロヘキセン－１－イル、またはシクロオクテニルを意味する。

【００４０】

「（３～８Ｃ）シクロアルキル－（１～６Ｃ）アルキル」とは、本明細書に定義の（１～６Ｃ）アルキレン基に共有結合した、本明細書に定義の（３～８Ｃ）シクロアルキル基を意味する。

【００４１】

「ハロ」または「ハロゲノ」という用語はフルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味する。

【００４２】

「ヘテロシクリル」、「複素環式」、または「複素環」という用語は、非芳香族の飽和または部分飽和の単環式、縮合二環式、架橋二環式、またはスピロ二環式の複素環系を意味する。単環式複素環は、約３～１２個（好適には３～７個）の環原子を含み、環中に窒素、酸素、または硫黄から選択される１～５個（好適には１個、２個、または３個）のヘテロ原子を有する。二環式複素環は、環中に７～１７員の原子、好適には７～１２員の原子を含む。二環式複素環は縮合環系、スピロ環系、または架橋環系でありうる。複素環基の例としては環状エーテル、例えばオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、および置換環状エーテルが挙げられる。窒素を含む複素環としては、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロトリアジニル、テトラヒドロピラゾリルなどが挙げられる。典型的な硫黄含有複素環としてはテトラヒドロチエニル、ジヒドロ－１，３－ジチオール、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン、

およびヘキサヒドロチエピンが挙げられる。他の複素環としてはジヒドロオキサチオリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロ－オキサジアゾリル、テトラヒドロジオキサゾリル、テトラヒドロオキサチアゾリル、ヘキサヒドロトリアジニル、テトラヒドロオキサジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピリミジニル、ジオキソリニル（ｄｉｏｘｏｌｉｎｙｌ）、オクタヒドロベンゾフラニル、オクタヒドロベンゾイミダゾリル、およびオクタヒドロベンゾチアゾリルが挙げられる。硫黄を含む複素環としては、ＳＯまたはSO_2基を含む酸化硫黄複素環も含まれる。例としてはテトラヒドロチエニルおよびチオモルホリニルのスルホキシド形態およびスルホン形態、例えばテトラヒドロチエン　１，１－ジオキシドおよびチオモルホリニル　１，１－ジオキシドが挙げられる。１個または２個のオキソ（＝Ｏ）またはチオキソ（＝Ｓ）置換基を有するヘテロシクリル基の好適な値としては、例えば２－オキソピロリジニル、２－チオキソピロリジニル、２－オキソイミダゾリジニル、２－チオキソイミダゾリジニル、２－オキソピペリジニル、２，５－ジオキソピロリジニル、２，５－ジオキソイミダゾリジニル、または２，６－ジオキソピペリジニルがある。特定のヘテロシクリル基としては、窒素、酸素、または硫黄から選択される１個、２個、または３個のヘテロ原子を含む飽和単環式３～７員ヘテロシクリル、例えばアゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル　１，１－ジオキシド、チオモルホリニル、チオモルホリニル　１，１－ジオキシド、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、またはホモピペラジニルがある。当業者がおそらく認識するように、任意の複素環は、任意の好適な原子を通じて、例えば炭素原子または窒素原子を通じて、別の基に連結されうる。しかし、本明細書におけるピペリジノまたはモルホリノに対する言及は、環窒素を通じて連結されたピペリジン－１－イルまたはモルホリン－４－イル環を指す。

【００４３】

「架橋環系」とは、２個の環が３個以上の原子を共有する環系を意味する。例えばＡｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｂｙ　Ｊｅｒｒｙ　Ｍａｒｃｈ，４th　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，ｐａｇｅｓ　１３１－１３３，１９９２を参照。架橋ヘテロシクリル環系の例としてはアザ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン、アザ－ビシクロ［２．２．２］オクタン、アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン、およびキヌクリジンが挙げられる。

【００４４】

「スピロ二環系」とは、２個の環系が１個の共通のスピロ炭素原子を共有していること、すなわち、複素環が１個の共通のスピロ炭素原子を通じてさらなる炭素環または複素環に連結されていることを意味する。スピロ環系の例としては６－アザスピロ［３．４］オクタン、２－オキサ－６－アザスピロ［３．４］オクタン、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン、７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン、６－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン、２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン、および２－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナンが挙げられる。

【００４５】

「ヘテロシクリル（１～６Ｃ）アルキル」とは、本明細書に定義の（１～６Ｃ）アルキレン基に共有結合した、本明細書に定義のヘテロシクリル基を意味する。

【００４６】

「ヘテロアリール」または「芳香族複素環式」という用語は、窒素、酸素、または硫黄から選択される１個または複数（例えば１～４個、特に１個、２個、または３個）のヘテロ原子を包含する芳香族単環、二環、または多環を意味する。ヘテロアリールという用語は一価の種および二価の種の両方を含む。ヘテロアリール基の例としては、５～１２個の環員、より通常には５～１０個の環員を含む単環式基および二環式基がある。ヘテロアリール基は、例えば、５員もしくは６員単環、または９員もしくは１０員二環、例えば、縮

合した５員環および６員環から、もしくは縮合した２個の６員環から形成される二環式構造でありうる。各環は、窒素、硫黄、および酸素から通常は選択される最大約４個のヘテロ原子を含みうる。通常、ヘテロアリール環は最大３個のヘテロ原子、より通常には最大２個の、例えば１個のヘテロ原子を含む。１つの実施形態では、ヘテロアリール環は少なくとも１個の環窒素原子を含む。ヘテロアリール環中の窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合のように塩基性であってもよく、インドールまたはピロール窒素の場合のように本質的に非塩基性であってもよい。一般に、環の任意のアミノ基置換基を含む、ヘテロアリール基に存在する塩基性窒素原子の数は、５未満である。

【００４７】

ヘテロアリールの例としてはフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、１，３，５－トリアゼニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラザニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、プテリジニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、フェナジニル、ベンゾイソキノリニル、ピリドピラジニル、チエノ［２，３ｂ］－フラニル－、２Ｈ－フロ［３，２ｂ］－ピラニル－、５Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］－オキサジニル－、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｄ］－オキサゾリル、４Ｈ－イミダゾ［４，５ｄ］チアゾリル、ピラジノ［２，３ｄ］ピリダジニル、－イミダゾ［２，１ｂ］チアゾリル、－イミダゾ［１，２ｂ］［１，２，４］－トリアジニルが挙げられる。「ヘテロアリール」は、少なくとも１個の環が芳香環であり、１個または複数の他の環が飽和または部分飽和非芳香環であるが、但し、少なくとも１個の環が窒素、酸素、または－硫黄－から選択される１個または複数のヘテロ原子を含む、部分芳香族二環系または多環系も網羅する。部分芳香族ヘテロアリール基の例としては、例えばテトラヒドロイソ　キノリニル、テトラヒドロキノリニル、２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフラニル、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル、ベンゾ［１，３］ジオキソリル、２，２－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチエニル、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾフラニル、インドリニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、および６，８－ジヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジニルが挙げられる。

【００４８】

５員ヘテロアリール基の例としてはピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリル基が挙げられるがそれに限定されない。

【００４９】

６員ヘテロアリール基の例としてはピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびトリアジニルが挙げられるがそれに限定されない。

【００５０】

二環式ヘテロアリール基は、例えば、

１個、２個、または３個の環ヘテロ原子を含む５員環または６員環に縮合したベンゼン環；

１個、２個、または３個の環ヘテロ原子を含む５員環または６員環に縮合したピリジン環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含む５員環または６員環に縮合したピリミジン環；

１個、２個、または３個の環ヘテロ原子を含む５員環または６員環に縮合したピロール環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含む５員環または６員環に縮合したピラゾール環；
１個または２個の環ヘテロ原子を含む５員環または６員環に縮合したピラジン環；
１個または２個の環ヘテロ原子を含む５員環または６員環に縮合したイミダゾール環；
１個または２個の環ヘテロ原子を含む５員環または６員環に縮合したオキサゾール環；
１個または２個の環ヘテロ原子を含む５員環または６員環に縮合したイソオキサゾール環；
１個または２個の環ヘテロ原子を含む５員環または６員環に縮合したチアゾール環；
１個または２個の環ヘテロ原子を含む５員環または６員環に縮合したイソチアゾール環；
１個、２個、または３個の環ヘテロ原子を含む５員環または６員環に縮合したチオフェン環；
１個、２個、または３個の環ヘテロ原子を含む５員環または６員環に縮合したフラン環；
１個、２個、または３個の環ヘテロ原子を含む５員または６員芳香族複素環に縮合したシクロヘキシル環；および
１個、２個、または３個の環ヘテロ原子を含む５員または６員芳香族複素環に縮合したシクロペンチル環
から選択される基でありうる。

【００５１】

５員環に縮合した６員環を含む二環式ヘテロアリール基の特定の例としてはベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、プリニル（例えばアデニニル、グアニニル）、インダゾリル、ベンゾジオキソリル、およびピラゾロピリジニル基が挙げられるがそれに限定されない。

【００５２】

縮合した２個の６員環を含む二環式ヘテロアリール基の特定の例としてはキノリニル、イソキノリニル、クロマニル、チオクロマニル、クロメニル、イソクロメニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾジオキサニル、キノリジニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジアジニル、ピリドピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、およびプテリジニル基が挙げられるがそれに限定されない。

【００５３】

「ヘテロアリール（１～６Ｃ）アルキル」とは、本明細書に定義の（１～６Ｃ）アルキレン基に共有結合した、本明細書に定義のヘテロアリール基を意味する。ヘテロアラルキル基の例としてはピリジン－３－イルメチル、３－（ベンゾフラン－２－イル）プロピルなどが挙げられる。

【００５４】

「アリール」という用語は、５～１２個の炭素原子を有する環式または多環式芳香環を意味する。アリールという用語は一価の種および二価の種の両方を含む。アリール基の例としてはフェニル、ビフェニル、ナフチルなどが挙げられるがそれに限定されない。特定の実施形態では、アリールはフェニルである。

【００５５】

「アリール（１～６Ｃ）アルキル」という用語は、本明細書に定義の（１～６Ｃ）アルキレン基に共有結合した、本明細書に定義のアリール基を意味する。アリール－（１～６Ｃ）アルキル基の例としてはベンジル、フェニルエチルなどが挙げられる。

【００５６】

本明細書では、２個以上の官能基を含む基を記述するためにいくつかの複合語も使用される。これらの用語は当業者に理解されよう。例えば、ヘテロシクリル（ｍ～ｎＣ）アルキルは、ヘテロシクリルで置換された（ｍ～ｎＣ）アルキルを含む。

【００５７】

「置換されていてもよい」という用語は、置換された基、構造、または分子、および置換されていない基、構造、または分子を意味する。「Ｒ^{1}基内の１個の／任意のＣＨ、Ｃ

H_2、CH_3基またはヘテロ原子（すなわちNH）が置換されていてもよい」という用語は、好適には、R^1基の（いずれか）１個の水素基が関連する規定の基で置換されていることを意味する。

【００５８】

任意選択の置換基が「１種または複数の」基から選択される場合、この定義は、すべての置換基が１種の指定された基から選択されること、または置換基が２種以上の指定された基から選択されることを含むものと理解すべきである。

【００５９】

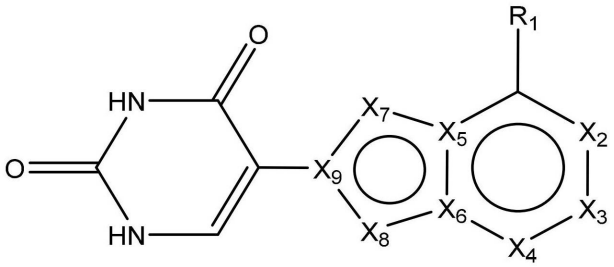
「本発明の化合物」という語句は、本明細書に一般的かつ具体的に開示される化合物を意味する。

【００６０】

本発明の化合物

第１の態様では、本発明は、以下に示す構造式Ｉを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物に関する：

【化１】



Ｉ

式中、

R_1は

（ｉ）－$NR_{1A}R_{1B}$；

（式中、R_{1A}およびR_{1B}はそれぞれ独立して水素、（１～６Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；

または、

または、R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成するように連結され；

任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル（R_{1A}およびR_{1B}により形成されるものを含む）、またはヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基は１個または複数のR_xで置換されていてもよい）；

（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい炭素結合ヘテロシクリル；

（ｉｉｉ）－Ｏ－R_{1C}；

（式中、R_{1C}は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～６Ｃ）アルキル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、（３～８Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択される）；

（ｉｖ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい（１～６Ｃ）アルキル；

（ｖ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、

（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい（３～６Ｃ）シクロアルキルであって、任意のアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基が１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（３～６Ｃ）シクロアルキル；

（ｖｉ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、または（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、炭素結合または窒素結合ヘテロアリール環

から選択され、

各R_xは独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}S(O)_pR_{1D}$（ｐは０、１、もしくは２である）、$(CH_2)_{q1}SO_2N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})SO_2R_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくはヘテロシクリルから選択され；

q_1は０、１、２、または３であり；

R_{1D}は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

R_{1E}は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、またはアリール（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

または、R_{1D}およびR_{1E}は、それらが結合している１個または複数の原子と一緒になって４～１０員複素環を形成するように連結され；

R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_{q2}NR_{1F}R_{1G}$、$(CH_2)_{q2}OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}OC(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{1F}$（ｐは０、１、または２である）、$(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})SO_2R_{1F}$でさらに置換されていてもよく；

q_2は０、１、２、または３であり；

R_{1F}およびR_{1G}はそれぞれ独立して水素、またはハロで置換されていてもよい（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

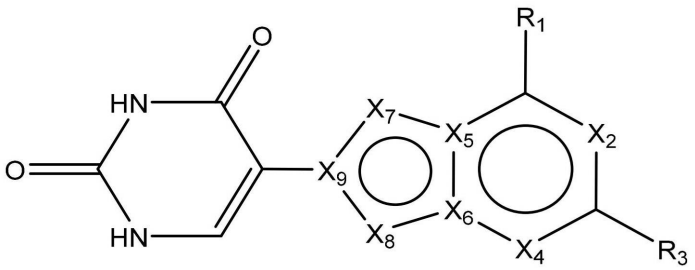
X_2はＮまたはCR_2から選択され；R_2は水素、ハロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；

X_3はＮまたはCR_3から選択され；R_3は水素、ハロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；
X_4はＮまたはCR_4から選択され；R_4は水素、ハロ（例えばフルオロもしくはクロロ）、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；
X_5はＮまたはＣから選択され；
X_6はＮまたはＣから選択され；
X_7はＮ、NR_{7N}、CR_7、Ｏ、またはＳから選択され；
　R_7は水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；
　R_{7N}は水素またはメチルから選択され；
X_8はＮ、NR_{8N}、CR_8、Ｏ、またはＳから選択され；
　R_8は水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；
　R_{8N}は水素またはメチルから選択され；
X_9はＮまたはＣから選択され、
但し、
　（ｉ）X_5およびX_6が両方ともＮであることはできず；
　（ｉｉ）X_7およびX_8の一方のみがＯまたはＳであってよく；
　（ｉｉｉ）R_1に結合している炭素原子と一緒になって二環式環を構成するX_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9基中の原子のうち４個以下がヘテロ原子であってよい。

【００６１】

１つの態様では、本発明は、以下に示す構造式Ｉ－Ｉ（式Ｉの下位式）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物に関する：

【化２】



I-I

式中、
R_1は
（ｉ）－$NR_{1A}R_{1B}$；
　（式中、R_{1A}およびR_{1B}はそれぞれ独立して水素、（１～６Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
　または、R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成するように連結され；
　任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル（R_{1A}およびR_{1B}により形成されるものを含む）、またはヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基は１個または複数のR_xで置換されていてもよい）；
（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい炭素結合ヘテロシクリル；

（ｉｉｉ）－Ｏ－Ｒ$_{1C}$；
（式中、Ｒ$_{1C}$は、いずれも１個または複数のＲ$_{x}$で置換されていてもよい、（１～６Ｃ）アルキル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、（３～８Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択される）；
（ｉｖ）１個または複数のＲ$_{x}$で置換されていてもよい（１～６Ｃ）アルキル；
（ｖ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい（３～６Ｃ）シクロアルキルであって、任意のアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基が１個または複数のＲ$_{x}$で置換されていてもよい、（３～６Ｃ）シクロアルキル；
（ｖｉ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、または（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、炭素結合または窒素結合ヘテロアリール環
から選択され、
各Ｒ$_{x}$は独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、（ＣＨ$_{2}$）$_{q1}$ＮＲ$_{1D}$Ｒ$_{1E}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{q1}$ＯＲ$_{1D}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{q1}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{1D}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{q1}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{1D}$、Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{q1}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{1D}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{q1}$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_{1D}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{q1}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_{1E}$）Ｒ$_{1D}$、Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{q1}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_{1E}$）Ｒ$_{1D}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{q1}$Ｎ（Ｒ$_{1E}$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{1D}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{q1}$Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ$_{1D}$（ｐは０、１、もしくは２である）、（ＣＨ$_{2}$）$_{q1}$ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ$_{1E}$）Ｒ$_{1D}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{q1}$Ｎ（Ｒ$_{1E}$）ＳＯ$_{2}$Ｒ$_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくはヘテロシクリルから選択され；
ｑ１は０、１、２、または３であり；
Ｒ$_{1D}$は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
Ｒ$_{1E}$は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、またはアリール（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
または、Ｒ$_{1D}$およびＲ$_{1E}$は、それらが結合している１個または複数の原子と一緒になって４～１０員複素環を形成するように連結され；
Ｒ$_{x}$、Ｒ$_{1D}$、およびＲ$_{1E}$置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル基、または、Ｒ$_{1D}$およびＲ$_{1E}$が連結される際に形成されるヘテロシクリル基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ$_{2}$）$_{q2}$ＮＲ$_{1F}$Ｒ$_{1G}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{q2}$ＯＲ$_{1F}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{q2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{1F}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{q2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{1F}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{q2}$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_{1F}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{q2}$

Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_{1G}$）Ｒ$_{1F}$、（ＣＨ$_2$）$_{q2}$Ｎ（Ｒ$_{1G}$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{1F}$、（ＣＨ$_2$）$_{q2}$Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ$_{1F}$（ｐは０、１、または２である）、（ＣＨ$_2$）$_{q2}$ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_{1G}$）Ｒ$_{1F}$、（ＣＨ$_2$）$_{q2}$Ｎ（Ｒ$_{1G}$）ＳＯ$_2$Ｒ$_{1F}$でさらに置換されていてもよく；

ｑ２は０、１、２、または３であり；

Ｒ$_{1F}$およびＲ$_{1G}$はそれぞれ独立して水素、またはハロで置換されていてもよい（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

Ｘ$_2$はＮまたはＣＲ$_2$から選択され；Ｒ$_2$は水素、ハロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；

Ｒ$_3$は水素、ハロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；

Ｘ$_4$はＮまたはＣＲ$_4$から選択され；Ｒ$_4$は水素、ハロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；

Ｘ$_5$はＮまたはＣから選択され；

Ｘ$_6$はＮまたはＣから選択され；

Ｘ$_7$はＮ、ＮＲ$_{7N}$、ＣＲ$_7$、Ｏ、またはＳから選択され；

Ｒ$_7$は水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；

Ｒ$_{7N}$は水素またはメチルから選択され；

Ｘ$_8$はＮ、ＮＨ、ＣＨ、Ｏ、またはＳから選択され；

Ｘ$_9$はＮまたはＣから選択され、

但し、

（ｉ）Ｘ$_5$およびＸ$_6$が両方ともＮであることはできず；

（ｉｉ）Ｘ$_7$およびＸ$_8$の一方のみがＯまたはＳであってよく；

（ｉｉｉ）Ｒ$_1$およびＲ$_3$に結合している炭素原子と一緒になって二環式環を構成するＸ$_2$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$基中の原子のうち４個以下がヘテロ原子であってよい。

【００６２】

本発明の特定の化合物としては、例えば、Ｒ$_1$、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$、ならびに任意の関連する派生基がそれぞれ、別途記載がない限り、上記定義の意味のいずれか、または以下の段落（１）～（２４）のいずれかに定義の意味のいずれかを有する、式ＩもしくはＩ－Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、および／もしくは溶媒和物が挙げられる。

【００６３】

（１）Ｒ$_1$は

（ｉ）－ＮＲ$_{1A}$Ｒ$_{1B}$；

（式中、Ｒ$_{1A}$およびＲ$_{1B}$はそれぞれ独立して水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され、

または、Ｒ$_{1A}$およびＲ$_{1B}$は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成するように連結され；

任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル（Ｒ$_{1A}$およびＲ$_{1B}$により形成されるものを含む）、またはヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基は１個または複数のＲ$_x$で置換されていてもよい）；

（ｉｉ）１個または複数のＲ$_x$で置換されていてもよい炭素結合ヘテロシクリル；

（ｉｉｉ）－Ｏ－Ｒ$_{1C}$；

（式中、Ｒ$_{1C}$は、いずれも１個または複数のＲ$_x$で置換されていてもよい、（１～６

Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択される）；
（ｉｖ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい（１～６Ｃ）アルキル；
（ｖ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３～６Ｃ）シクロアルキル；
（ｖｉ）フルオロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、または（１～３Ｃ）ヒドロキシアルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、炭素結合または窒素結合単環式ヘテロアリール環
から選択され、

各R_xは独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}S(O)_pR_{1D}$（ｐは０、１、もしくは２である）、$(CH_2)_{q1}SO_2N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})SO_2R_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくはヘテロシクリルから選択され；

q_1は０、１、または２であり；

R_{1D}は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

R_{1E}は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、またはアリール（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

または、R_{1D}およびR_{1E}は、それらが結合している１個または複数の原子と一緒になって４～１０員複素環を形成するように連結され；

R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_{q2}NR_{1F}R_{1G}$、$(CH_2)_{q2}OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}OC(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{1F}$（ｐは０、１、または２である）、$(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})SO_2R_{1F}$でさらに置換されていてもよく；

q_2は０、１、または２であり；

R_{1F}およびR_{1G}はそれぞれ独立して水素、またはハロで置換されていてもよい（１～４Ｃ）アルキルから選択される。

【００６４】

（２）R_1は
（ｉ）－$NR_{1A}R_{1B}$；
（式中、R_{1A}およびR_{1B}はそれぞれ独立して水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキルから選択され、
または、R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成するように連結され；
任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル基、またはR_{1A}およびR_{1B}により形成されるヘテロシクリル基は１個または複数のR_xで置換されていてもよい）；
（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい炭素結合ヘテロシクリル；
（ｉｉｉ）－Ｏ－R_{1C}；
（式中、R_{1C}は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～６Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、フェニル、またはフェニル（１～２Ｃ）アルキルから選択される）；
（ｉｖ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）フルオロアルキル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３Ｃ）シクロアルキルから選択され、
各R_xは独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～４Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、４～１０員ヘテロシクリル、（４～１０員）ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくは４～６員ヘテロシクリルから選択され；
q_1は０、１、または２であり；
R_{1D}は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
R_{1E}は水素または（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
または、R_{1D}およびR_{1E}は、それらが結合している１個または複数の原子と一緒になって４～１０員複素環を形成するように連結され；
R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～４Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、４～１０員ヘテロシクリル、（４～１０員）ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_{q2}NR_{1F}R_{1G}$、$(CH_2)_{q2}OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}OC(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{1F}$（ｐは０、１、または２である）、$(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})SO_2R_{1F}$

でさらに置換されていてもよく；
　　ｑ２は０または１であり；
　　R_{1F}およびR_{1G}はそれぞれ独立して水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される。
【００６５】
（３）R_1は
（ｉ）－$NR_{1A}R_{1B}$；
（式中、R_{1A}およびR_{1B}の一方は水素であり、他方は（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
または、R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～１０員複素環系（４員、５員、もしくは６員単環式複素環、５～９員架橋複素環、５～１０員架橋縮合複素環、および５～１０員架橋スピロ環式複素環を含む）を形成するように連結され；任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル基、または４～１０員ヘテロシクリル基（R_{1A}およびR_{1B}により形成されるものを含む）は１個または複数のR_xで置換されていてもよく；
１個または複数のR_xで置換されていてもよい）；
（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい、炭素結合４～１０員ヘテロシクリル（４員、５員、または６員単環式複素環、縮合複素環、およびスピロ環式複素環を含む）；
（ｉｉｉ）－Ｏ－R_{1C}；
（式中、R_{1C}は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～６Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、フェニル、またはフェニル（１～２Ｃ）アルキルから選択される）；
（ｉｖ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）フルオロアルキル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３Ｃ）シクロアルキル
から選択され、
　各R_xは独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～４Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくは４～６員ヘテロシクリルから選択され；
　　ｑ１は０または１であり；
　　R_{1D}は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～４Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
　　R_{1E}は水素または（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
　　または、R_{1D}およびR_{1E}は、それらが結合している１個または複数の原子と一緒になって４～１０員複素環を形成するように連結され；
　　R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル

、フェニル（１～４Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、$NR_{1F}R_{1G}$、OR_{1F}、Ｃ（Ｏ）R_{1F}、Ｃ（Ｏ）OR_{1F}、ＯＣ（Ｏ）R_{1F}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{1G}）R_{1F}、Ｎ（R_{1G}）Ｃ（Ｏ）R_{1F}、または$S(O)_pR_{1F}$（ｐは０、１、もしくは２である）でさらに置換されていてもよく；

R_{1F}およびR_{1G}はそれぞれ独立して水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される。

【００６６】

（４）R_1は

（ｉ）$-NR_{1A}R_{1B}$；

（式中、R_{1A}およびR_{1B}の一方は水素であり、他方は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～４Ｃ）アルキル、アリール（１～２Ｃ）アルキル、またはヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキルから選択され；または、

R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員、５員、もしくは６員単環式複素環、５～１０員縮合複素環、５～１０員架橋複素環、または５～１０員スピロ環式複素環を形成するように連結される）；

（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい、炭素結合４～１０員ヘテロシクリル（４員、５員、または６員単環式複素環、縮合複素環、架橋複素環、およびスピロ環式複素環を含む）；

（ｉｉｉ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）フルオロアルキル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３Ｃ）シクロアルキルから選択され、

各R_xは独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～３Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、（４～６員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくは４～６員ヘテロシクリルから選択され；

q_1は０または１であり；

R_{1D}は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキルから選択され；

R_{1E}は水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；

または、R_{1D}およびR_{1E}は、それらが結合している１個または複数の原子と一緒になって４～９員複素環を形成するように連結され；

R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～４Ｃ）ア

ルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＮＲ$_{1F}$Ｒ$_{1G}$、ＯＲ$_{1F}$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{1F}$、およびＣ（Ｏ）ＯＲ$_{1F}$（例えばハロ、シアノ、ヒドロキシ、または（１～４Ｃ）アルキル）でさらに置換されていてもよく；

Ｒ$_{1F}$およびＲ$_{1G}$はそれぞれ独立して水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される。

【００６７】

（５）Ｒ$_1$は

（ｉ）－ＮＲ$_{1A}$Ｒ$_{1B}$；

（式中、Ｒ$_{1A}$およびＲ$_{1B}$の一方は水素であり、他方は、いずれも１個または複数のＲ$_x$で置換されていてもよい、（１～４Ｃ）アルキルまたはフェニル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；または、

Ｒ$_{1A}$およびＲ$_{1B}$は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のＲ$_x$で置換されていてもよい、４員、５員、もしくは６員単環式複素環、６～１０員縮合複素環、６～１０員架橋複素環、または６～１０員スピロ環式複素環を形成するように連結される）；または、

（ｉｉ）いずれも１個または複数のＲ$_x$で置換されていてもよい、炭素結合４員、５員、もしくは６員単環式複素環、６～１０員縮合複素環、６～１０員架橋複素環、または６～１０員スピロ環式複素環；

（ｉｉｉ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）フルオロアルキル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３Ｃ）シクロアルキルから選択され、

各Ｒ$_x$は独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、（ＣＨ$_2$）$_{q1}$ＮＲ$_{1D}$Ｒ$_{1E}$、（ＣＨ$_2$）$_{q1}$ＯＲ$_{1D}$、（ＣＨ$_2$）$_{q1}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{1D}$、Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{q1}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{1D}$、（ＣＨ$_2$）$_{q1}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{1D}$、（ＣＨ$_2$）$_{q1}$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_{1D}$、（ＣＨ$_2$）$_{q1}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_{1E}$）Ｒ$_{1D}$、Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{q1}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_{1E}$）Ｒ$_{1D}$、または（ＣＨ$_2$）$_{q1}$Ｎ（Ｒ$_{1E}$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{1D}$から選択され；

ｑ１は０または１であり；

Ｒ$_{1D}$は（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキルから選択され；

Ｒ$_{1E}$は水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；

または、Ｒ$_{1D}$およびＲ$_{1E}$は、それらが結合している１個または複数の原子と一緒になって４～８員複素環を形成するように連結され；

Ｒ$_x$、Ｒ$_{1D}$、およびＲ$_{1E}$置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル基、または、Ｒ$_{1D}$およびＲ$_{1E}$が連結される際に形成されるヘテロシクリル基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＮＲ$_{1F}$Ｒ$_{1G}$、ＯＲ$_{1F}$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{1F}$、およびＣ（Ｏ）ＯＲ$_{1F}$（例えばハロ、シアノ、ヒドロキシ、または（１～４Ｃ）アルキル）でさらに置換されていてもよく；

Ｒ$_{1F}$およびＲ$_{1G}$はそれぞれ独立して水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される。

【００６８】

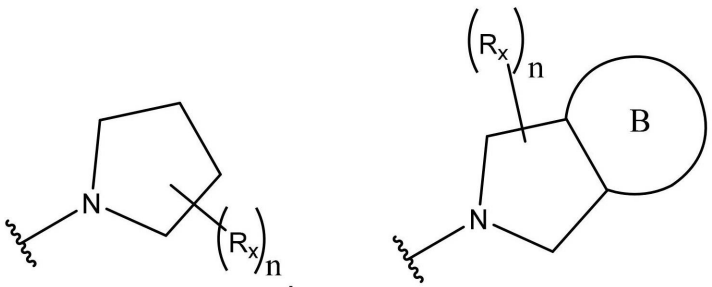
（６）Ｒ$_1$は

（ｉ）－ＮＲ$_{1A}$Ｒ$_{1B}$；

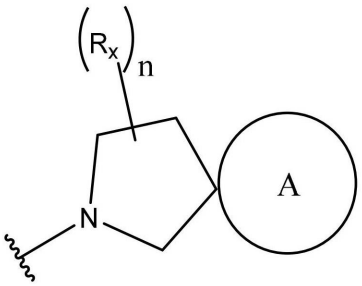
（式中、Ｒ$_{1A}$およびＲ$_{1B}$の一方は水素であり、他方は、いずれも１個または複数のＲ$_x$で置換されていてもよい、（１～４Ｃ）アルキルまたはフェニル（１～２Ｃ）アルキ

ルから選択され；または、
R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員、５員、もしくは６員単環式複素環、７～９員縮合複素環、または７～９員スピロ環式複素環を形成するように連結される）；または、
（ｉｉ）いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、炭素結合４員、５員、もしくは６員単環式複素環、７～９員縮合複素環、または７～９員スピロ環式複素環；
（ｉｉｉ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）フルオロアルキル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３Ｃ）シクロアルキルから選択され、
各R_xは独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、または$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$から選択され；ｑ１は０または１であり；
R_{1D}は（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～２Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
R_{1E}は水素またはメチルから選択され；
または、R_{1D}およびR_{1E}は、それらが結合している１個または複数の原子と一緒になって４～８員複素環を形成するように連結され；
R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～２Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、（４～９員）ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基は、ハロ、シアノ、もしくはヒドロキシ、（１～２Ｃ）アルキル、または（１～２Ｃ）ハロアルキルでさらに置換されていてもよい。
【００６９】
（７）R_1は$-NR_{1A}R_{1B}$であり；
R_{1A}およびR_{1B}の一方は水素であり、他方は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～４Ｃ）アルキルまたはフェニル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；または、
R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員もしくは５員複素環系、７～９員縮合複素環、または７～９員スピロ環式複素環を形成するように連結され；
各R_xは独立してハロ、シアノ、（１～２Ｃ）アルキル、OR_{1D}、$OC(O)R_{1D}$、または$OC(O)N(R_{1E})R_{1D}$から選択され；
R_{1D}は（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
R_{1E}は水素またはメチルから選択され；
または、R_{1D}およびR_{1E}は、それらが結合している１個または複数の原子と一緒になって４～８員複素環を形成するように連結され；
R_xまたはR_{1D}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基は、ハロ、シアノ、もしくはヒドロキシ、（１～２Ｃ）アルキル、または（１～２Ｃ）ハロアルキルでさらに置換されていてもよい。

【００７０】
（８）R_1は－$NR_{1A}R_{1B}$であり；
R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員もしくは５員窒素結合複素環、７～９員縮合複素環、または７～９員スピロ環式複素環を形成するように連結され；
各R_xは独立してハロ、（１～２Ｃ）アルキル、OR_{1D}、$OC(O)R_{1D}$、または$OC(O)N(R_{1E})R_{1D}$から選択され；
R_{1D}は（１～４Ｃ）アルキル、フェニル（１～２Ｃ）アルキル、６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、６～９員ヘテロシクリル、または（６～９員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
R_{1E}は水素であり；
または、R_{1D}およびR_{1E}は、それらが結合している１個または複数の原子と一緒になって４～８員複素環を形成するように連結され；
R_xまたはR_{1D}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、フェニル（１～２Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基は、ハロ、シアノ、もしくはヒドロキシ、（１～２Ｃ）アルキル、または（１～２Ｃ）ハロアルキルでさらに置換されていてもよい。
【００７１】
（９）R_1は下記式の基であり：
【化３】

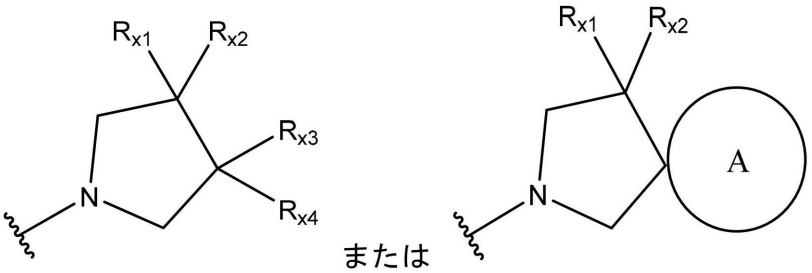


または



式中、ｎは０、１、２、３、または４であり；
R_xは存在する毎に独立して前記段落のいずれか１つに定義の通りであり；
環Ａは、それが結合している炭素原子と一緒になって、１個または複数のR_xで置換されていてもよいスピロ縮合３～６員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環となり；
環Ｂは、それが結合している炭素原子と一緒になって、１個または複数のR_xで置換されていてもよい縮合３～６員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環となる。
【００７２】
（１０）R_1は下記式の基であり：

【化４】



式中、

R_{x1}およびR_{x2}は独立して水素またはハロから選択され；

R_{x3}およびR_{x4}は独立して水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；

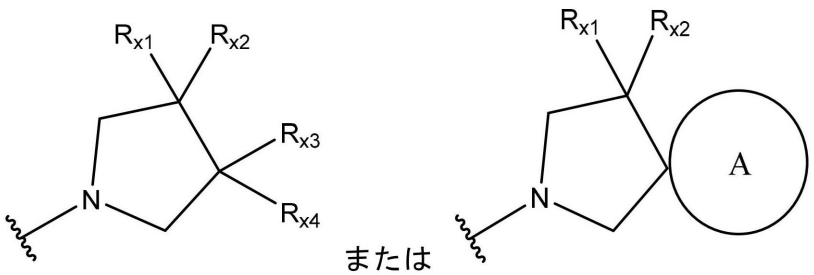
または、R_{x3}およびR_{x4}の一方は水素であり、他方はOR_{1D}であり；R_{1D}はフェニル（１～２Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、または（４～６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；前記フェニル（１～２Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、または（４～６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルはそれぞれ１個または複数のハロ、シアノ、ヒドロキシ、またはメチルで置換されていてもよく；

環Ａは、いずれもハロ、メチル、またはメトキシから選択される１個または複数の置換基で置換されていてもよい、スピロ縮合３～６員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環である。

【００７３】

（１１）R_1は下記式の基であり：

【化５】



式中、

R_{x1}およびR_{x2}は独立して水素またはフルオロから選択され；

R_{x3}およびR_{x4}は独立して水素、ハロ、またはメチルから選択され；

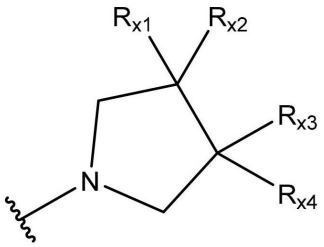
または、R_{x3}およびR_{x4}の一方は水素であり、他方はOR_{1D}であり；R_{1D}は（６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルであり；前記（６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルは１個または複数のハロ、シアノ、またはメチルで置換されていてもよく；

環Ａは、いずれもハロまたはメチルから選択される１個または複数の置換基で置換されていてもよい、スピロ縮合３～５員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環である。

【００７４】

（１２）R_1は下記式の基であり：

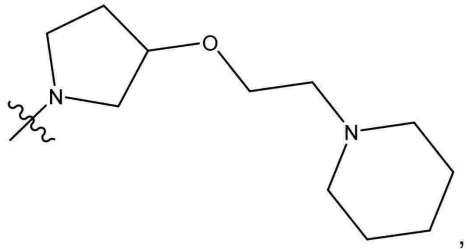
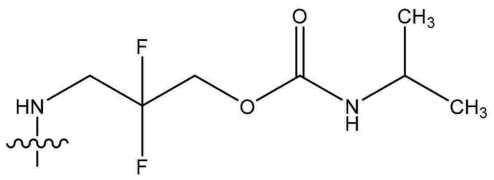
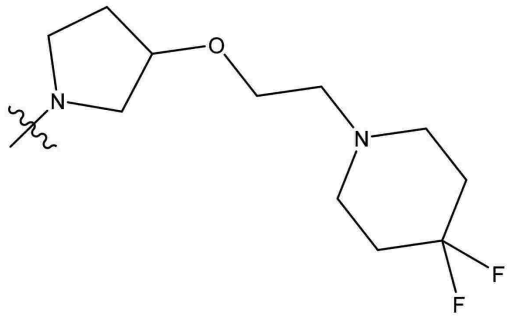
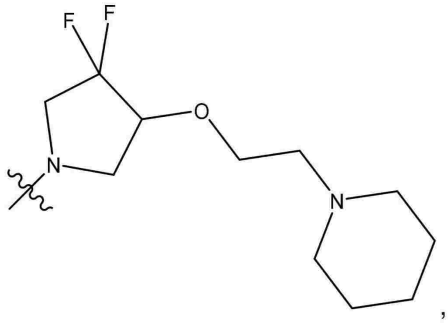
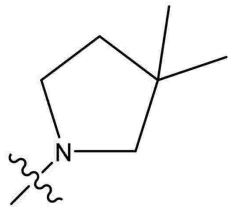
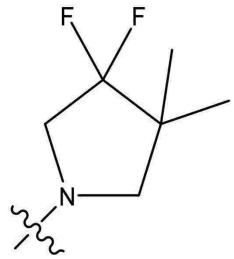
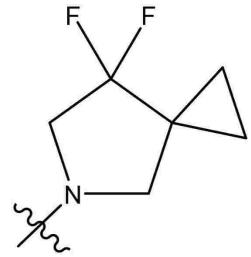
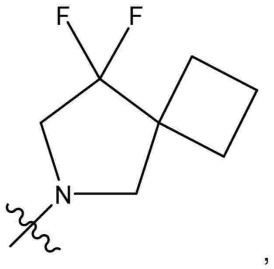
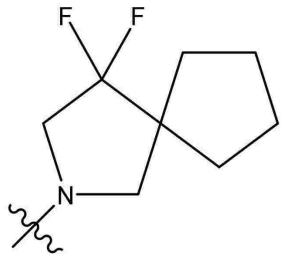
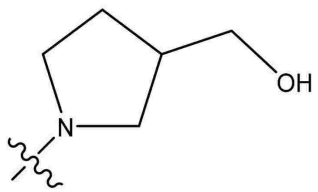
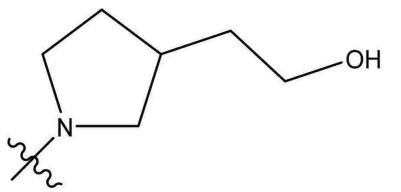
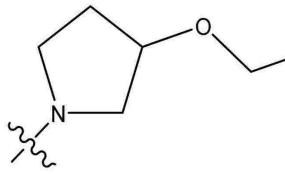
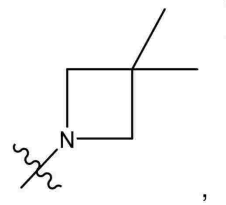
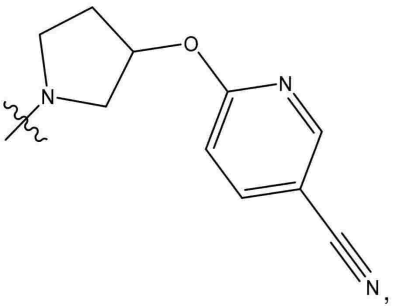
【化６】



式中、
R_{x1}およびR_{x2}は両方とも水素であるか、または両方ともフルオロであり；
R_{x3}およびR_{x4}は水素、ハロ、またはメチルから選択され；
または、R_{x3}およびR_{x4}の一方は水素であり、他方はOR_{1D}であり；R_{1D}は（６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルであり；前記（６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルは１個または複数のハロ、シアノ、またはメチルで置換されていてもよい。

【００７５】
（１３）R_1は

【化７－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

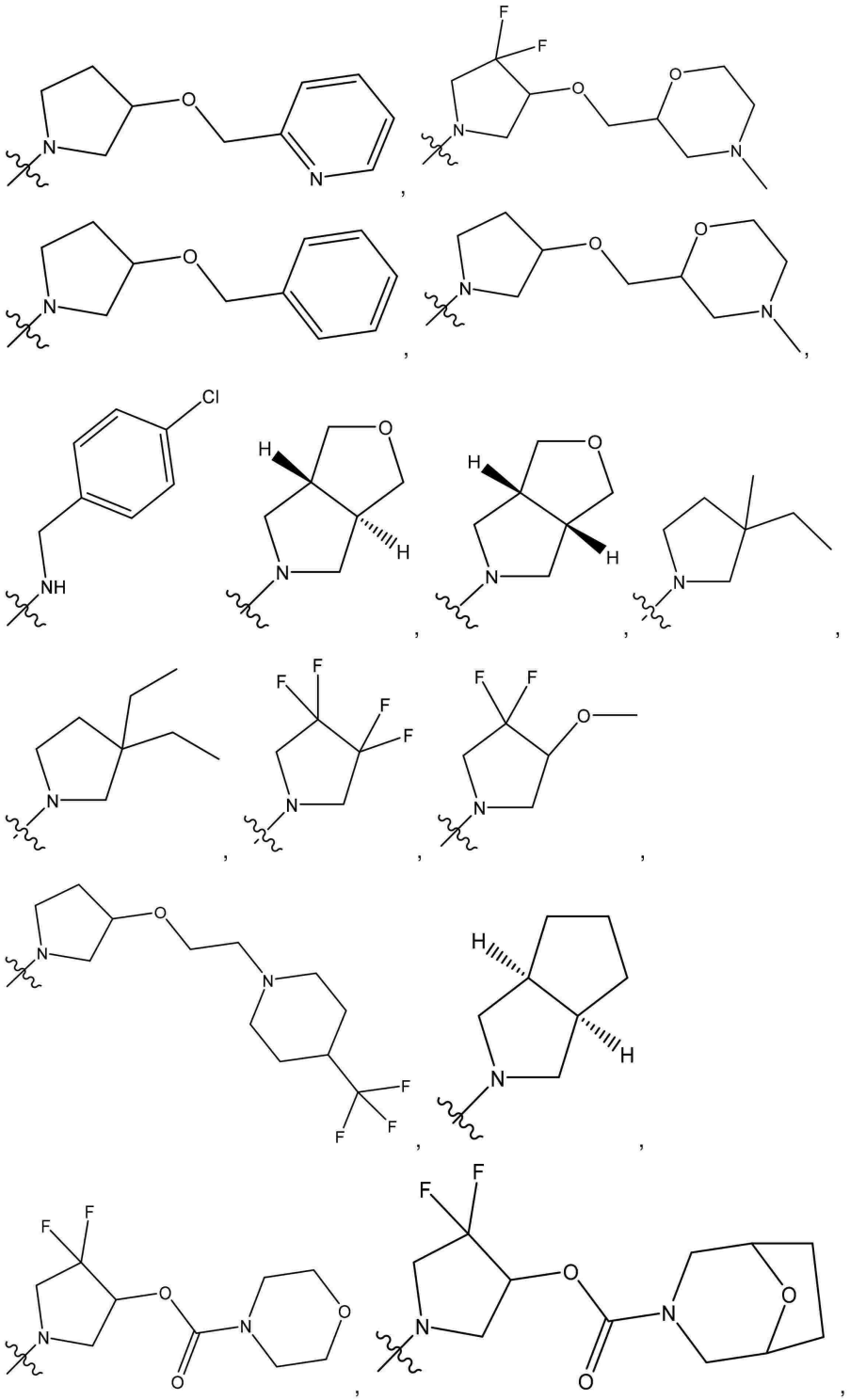
【化７－２】

,

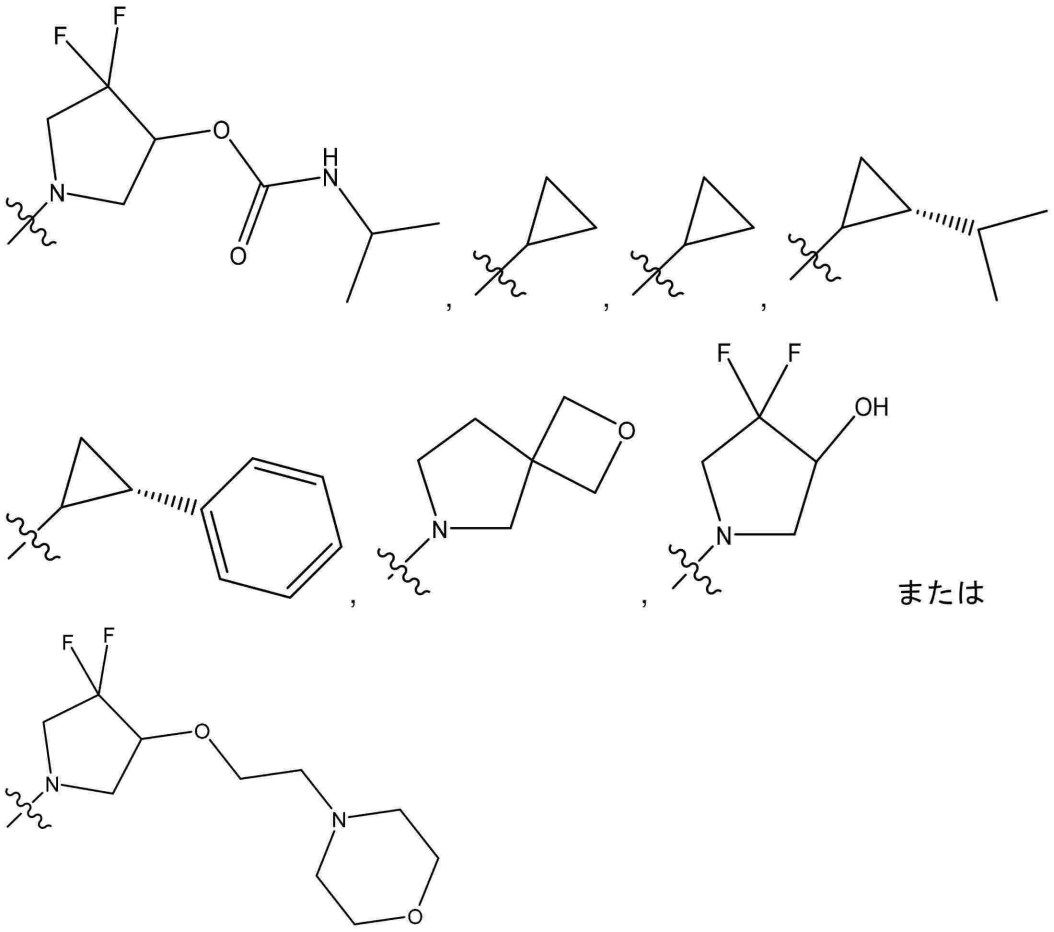
,

.

【化７－２】



【化７－３】

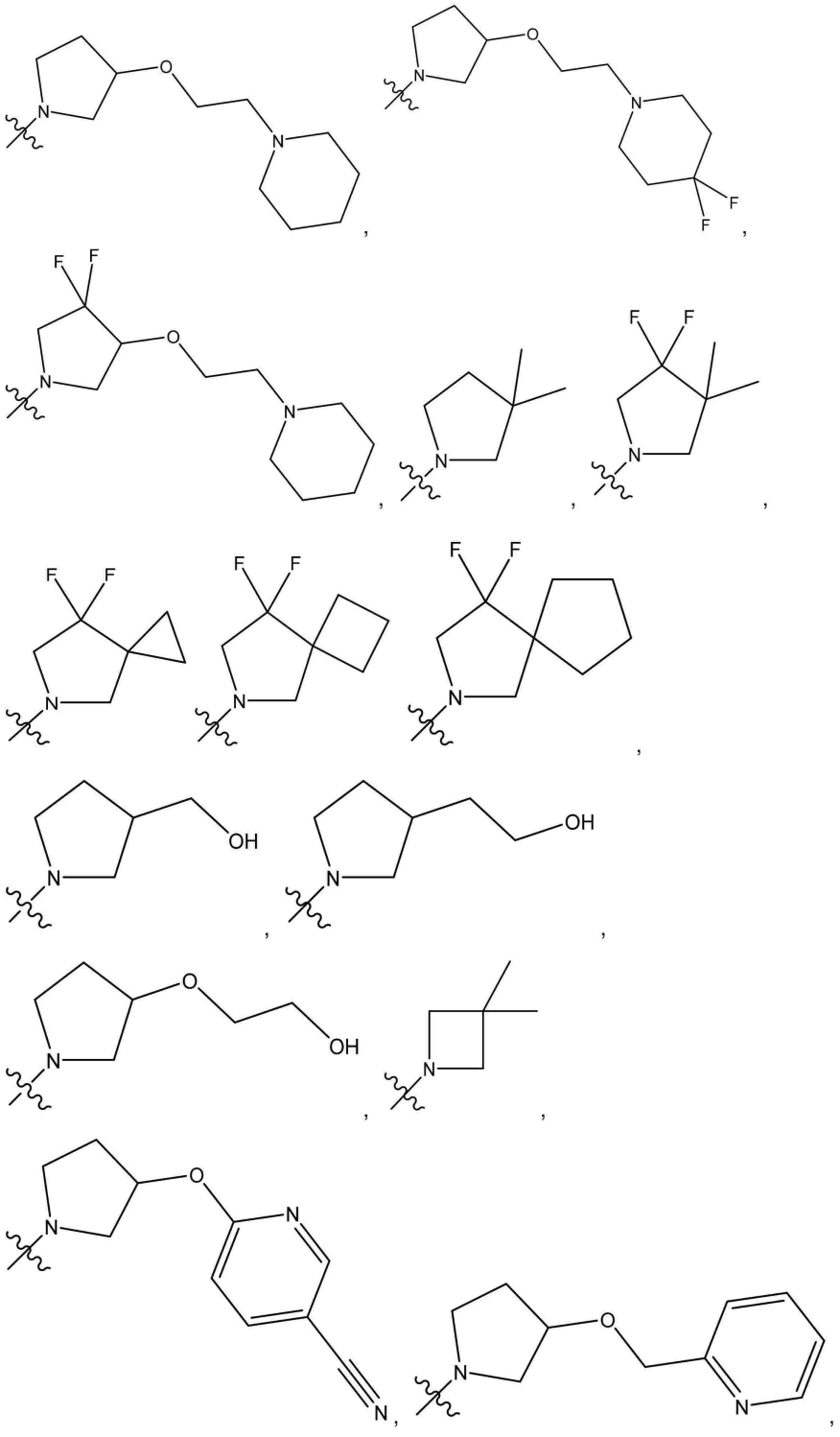


から選択される。

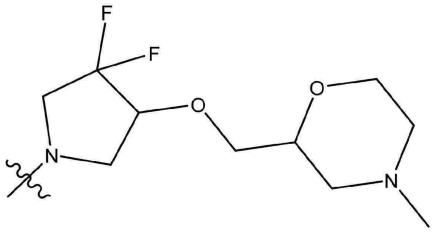
【００７６】

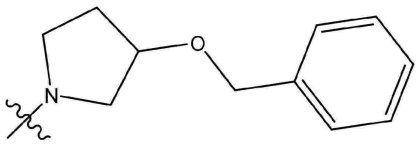
（１４）R_1は

【化８－１】

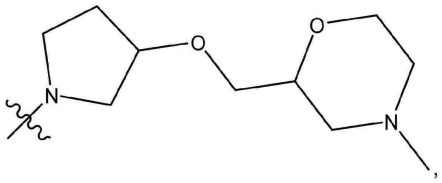


【化８－２】

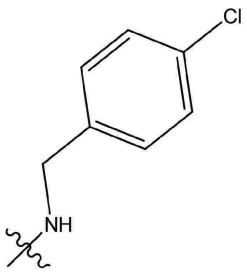


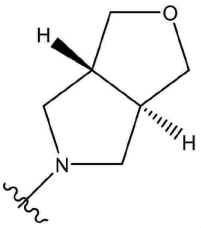


, ,

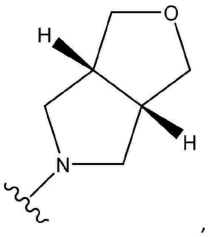


,

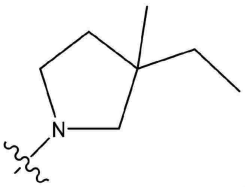




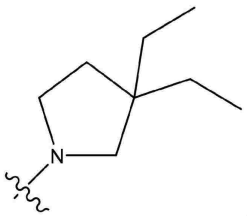
,



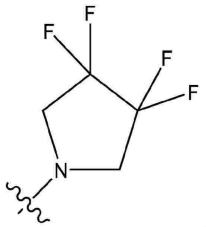
,



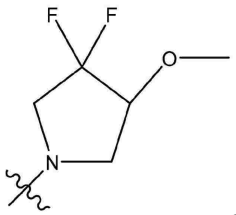
,



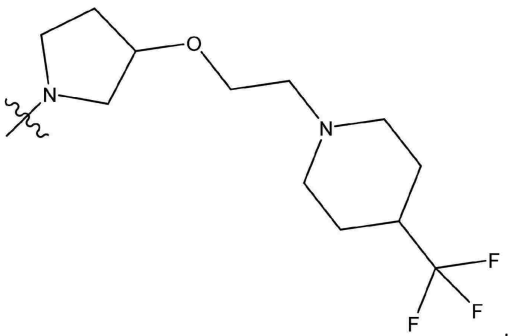
,



,

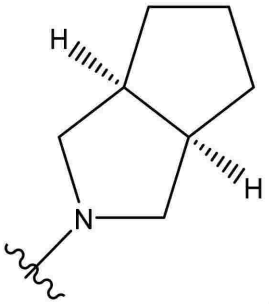
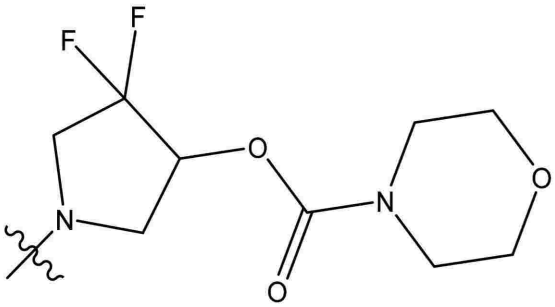
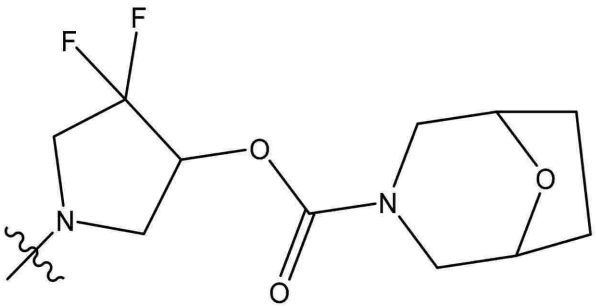
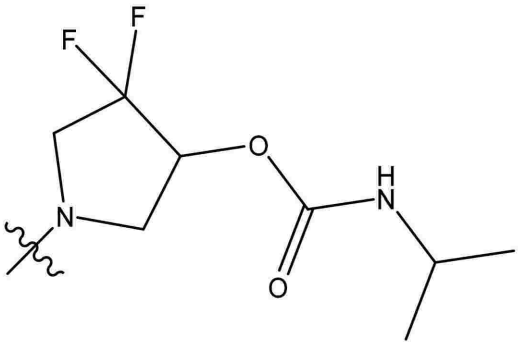


,



,

【化８－３】


,

,

または


から選択される。

【００７７】

（１５）X_2はＮまたはCR_2から選択され；R_2は水素、ハロ、メチル、メトキシ、ハロメチル、ハロメトキシ、またはシアノから選択され；

X_3はＮまたはCR_3から選択され；R_3は水素、ハロ、メチル、メトキシ、ハロメチル、ハロメトキシ、またはシアノから選択され；

X_4はＮまたはCR_4から選択され；R_4は水素、ハロ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）アルコキシ、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；

X_5はＮまたはＣから選択され；

X_6はＮまたはＣから選択され；

X_7はＮ、NR_{7N}、CR_7、Ｏ、またはＳから選択され；

R_7は水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；

R_{7N}は水素またはメチルから選択され；

X_8はＮ、NR_{8N}、CR_8、Ｏ、またはＳから選択され；

R_8は水素またはハロから選択され；

R_{8N}は水素またはメチルから選択され；

X_9はＮまたはＣから選択され、

但し、

（ｉ）X_5およびX_6が両方ともＮであることはできず；

（ｉｉ）X_7およびX_8の一方のみがＯまたはＳであってよく；

（ｉｉｉ）Ｒ$_1$に結合している炭素原子と一緒になって二環式環を構成するＸ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$基中の原子のうち４個以下がヘテロ原子であってよい。

【００７８】

（１５ａ）Ｘ$_2$はＮまたはＣＲ$_2$から選択され；Ｒ$_2$は水素またはシアノから選択され；
Ｘ$_3$はＮまたはＣＲ$_3$から選択され；Ｒ$_3$は水素、ハロ、またはシアノから選択され；
Ｘ$_4$はＮまたはＣＲ$_4$から選択され；Ｒ$_4$は水素、フルオロ、クロロ、ヨード、メチル、メトキシ、フルオロメチル（例えばＣＨ$_2$Ｆ、ＣＨＦ$_2$、もしくはＣＦ$_3$）、またはシアノから選択され；
Ｘ$_5$はＣであり；
Ｘ$_6$はＮまたはＣから選択され；
Ｘ$_7$はＮ、ＣＲ$_7$、またはＳから選択され；Ｒ$_7$は水素、ハロ、またはメチルから選択され；
Ｘ$_8$はＮ、ＮＲ$_{8N}$、ＣＲ$_8$、Ｏ、またはＳから選択され；
Ｒ$_8$は水素またはハロから選択され；
Ｒ$_{8N}$は水素またはメチルであり；
Ｘ$_9$はＮまたはＣから選択され、
但し、
（ｉ）Ｘ$_5$およびＸ$_6$が両方ともＮであることはできず；
（ｉｉ）Ｘ$_7$およびＸ$_8$の一方のみがＯまたはＳであってよく；
（ｉｉｉ）Ｒ$_1$に結合している炭素原子と一緒になって二環式環を構成するＸ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$基中の原子のうち４個以下がヘテロ原子であってよい。

【００７９】

（１６）Ｘ$_2$はＮまたはＣＲ$_2$から選択され；Ｒ$_2$は水素またはシアノから選択され；
Ｘ$_3$はＮまたはＣＲ$_3$から選択され；Ｒ$_3$は水素、ハロ、またはシアノから選択され；
Ｘ$_4$はＮまたはＣＲ$_4$から選択され；Ｒ$_4$は水素、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、フルオロメチル（例えばＣＨ$_2$Ｆ、ＣＨＦ$_2$、もしくはＣＦ$_3$）、またはシアノから選択され；
Ｘ$_5$はＣであり；
Ｘ$_6$はＮまたはＣから選択され；
Ｘ$_7$はＮ、ＣＲ$_7$、またはＳから選択され；Ｒ$_7$は水素、ハロ、またはメチルから選択され；
Ｘ$_8$はＮ、ＮＲ$_{8N}$、ＣＲ$_8$、Ｏ、またはＳから選択され；
Ｒ$_8$は水素またはハロから選択され；
Ｒ$_{8N}$は水素またはメチルであり；
Ｘ$_9$はＮまたはＣから選択され、
但し、
（ｉ）Ｘ$_5$およびＸ$_6$が両方ともＮであることはできず；
（ｉｉ）Ｘ$_7$およびＸ$_8$の一方のみがＯまたはＳであってよく；
（ｉｉｉ）Ｒ$_1$に結合している炭素原子と一緒になって二環式環を構成するＸ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$基中の原子のうち４個以下がヘテロ原子であってよい。

【００８０】

（１６ａ）Ｘ$_2$はＮまたはＣＲ$_2$から選択され；Ｒ$_2$は水素またはシアノから選択され；
Ｘ$_3$はＮまたはＣＲ$_3$から選択され；Ｒ$_3$は水素、ハロ、またはシアノから選択され；
Ｘ$_4$はＮまたはＣＲ$_4$から選択され；Ｒ$_4$は水素、フルオロ、クロロ、ヨード、メチル、またはフルオロメチル（例えばＣＨ$_2$Ｆ、ＣＨＦ$_2$、もしくはＣＦ$_3$）から選択され；

X_5はＣであり；
X_6がＣまたはＮであり；
X_7はＮまたはCR_7であり、R_7は水素であり；
X_8はＮ、CR_8、またはＳから選択され；R_8は水素であり；
X_9はＮまたはＣから選択され、
但し、
（ｉ）X_5およびX_6が両方ともＮであることはできず；
（ｉｉ）X_7およびX_8の一方のみがＯまたはＳであってよく；
（ｉｉｉ）R_1に結合している炭素原子と一緒になって二環式環を構成するX_2、X_3、X_4、X_6、X_8、およびX_9基中の原子のうち４個以下がヘテロ原子であってよい。

【００８１】

（１７）X_2はＮまたはCR_2から選択され；R_2は水素またはシアノから選択され；
X_3はＮまたはCR_3から選択され；R_3は水素、ハロ、またはシアノから選択され；
X_4はＮまたはCR_4から選択され；R_4は水素、フルオロ、クロロ、メチル、またはフルオロメチル（例えばCH_2F、CHF_2、もしくはCF_3）から選択され；
X_5はＣであり；
X_6はＣまたはＮであり；
X_7はＮまたはCR_7であり、R_7は水素であり；
X_8はＮ、CR_8、またはＳから選択され；R_8は水素であり；
X_9はＮまたはＣから選択され、
但し、
（ｉ）X_5およびX_6が両方ともＮであることはできず；
（ｉｉ）X_7およびX_8の一方のみがＯまたはＳであってよく；
（ｉｉｉ）R_1に結合している炭素原子と一緒になって二環式環を構成するX_2、X_3、X_4、X_6、X_8、およびX_9基中の原子のうち４個以下がヘテロ原子であってよい。

【００８２】

（１７ａ）X_2はCR_2またはＮから選択され；R_2は水素またはシアノから選択され；
X_3はＮまたはCR_3から選択され；R_3は水素、ハロ、またはシアノから選択され；
X_4はＮまたはCR_4から選択され；R_4は水素、フルオロ、クロロ、ヨード（例えば水素もしくはフルオロ）、メチル、またはフルオロメチル（例えばCH_2F、CHF_2、もしくはCF_3）から選択され；
X_5はＣであり；
X_6はＮまたはＣであり；
X_7はCR_7であり；R_7は水素であり；
X_8はＮであり；
X_9はＮまたはＣから選択され、
但し、
ｉ）X_2およびX_3の一方はＮであり、他方は適宜CR_2またはCR_3であり；
ｉｉ）X_6およびX_9の一方はＮであり、他方はＣである。

【００８３】

（１８）X_2はCR_2またはＮから選択され；R_2は水素またはシアノから選択され；
X_3はＮまたはCR_3から選択され；R_3は水素、ハロ、またはシアノから選択され；
X_4はＮまたはCR_4から選択され；R_4は水素、フルオロ、クロロ（例えば水素もしくはフルオロ）、メチル、またはフルオロメチル（例えばCH_2F、CHF_2、もしくはCF_3）から選択され；
X_5はＣであり；
X_6はＮまたはＣであり；
X_7はCR_7であり；R_7は水素であり；
X_8はＮであり；

X_9はＮまたはＣから選択され、
但し、
ｉ）X_2およびX_3の一方はＮであり、他方は適宜CR_2またはCR_3であり；
ｉｉ）X_6およびX_9の一方はＮであり、他方はＣである。
【００８４】
（１９）X_2はＮであり；
X_3はCR_3であり；R_3は水素、ハロ、またはシアノから選択され；
X_4はＮまたはCR_4から選択され；R_4は水素、クロロ、またはフルオロ（例えば水素またはフルオロ）から選択され；
X_5はＣであり；
X_6はＣまたはＮであり；
X_7はCR_7であり；R_7は水素であり；
X_8はＮ、CR_8、またはＳから選択され；R_8は水素であり；
X_9はＮまたはＣから選択される。
【００８５】
（２０）X_2はＮであり；
X_3はCR_3であり；R_3は水素、ハロ、またはシアノから選択され；
X_4はＮまたはCR_4であり；R_4は水素、クロロ、またはフルオロ（例えば水素またはフルオロ）から選択され；
X_5はＣであり；
X_6はＣまたはＮであり；
X_7はCR_7であり；R_7は水素であり；
X_8はＮであり；
X_9はＮまたはＣから選択される。
【００８６】
（２１）X_2はＮであり；
X_3はCR_3であり；R_3は水素であり；
X_4はCR_4であり；R_4は水素、クロロ、またはフルオロから選択され；
X_5はＣであり；
X_6はＮであり；
X_7はCR_7であり；R_7は水素であり；
X_8はＮであり；
X_9はＣである。
【００８７】
（２２）X_2はＮであり；
X_3はCR_3であり；R_3は水素であり；
X_4はCR_4であり；R_4は水素であり；
X_5はＣであり；
X_6はＮであり；
X_7はCR_7であり；R_7は水素であり；
X_8はＮであり；
X_9はＣである。
【００８８】
（２３）X_2はＮであり；
X_3はCR_3であり；R_3は水素であり；
X_4はCR_4であり；R_4はクロロであり；
X_5はＣであり；
X_6はＮであり；
X_7はCR_7であり；R_7は水素であり；
X_8はＮであり；

X_9はＣである。
【００８９】
（２４）X_2はＮであり；
X_3はCR_3であり；R_3は水素であり；
X_4はCR_4であり；R_4はフルオロであり；
X_5はＣであり；
X_6はＮであり；
X_7はCR_7であり；R_7は水素であり；
X_8はＮであり；
X_9はＣである。
【００９０】
好適には、本明細書に定義のヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される１個、２個、または３個のヘテロ原子を含む、単環式ヘテロアリール基、または単環式、二環式、もしくは架橋ヘテロシクリル基である。
【００９１】
好適には、ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される１個、２個、または３個のヘテロ原子を含む、５員または６員ヘテロアリール環である。
【００９２】
好適には、ヘテロシクリル基は、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される１個、２個、または３個のヘテロ原子を含む、４員、５員、６員、７員、８員、または９員ヘテロシクリル環である。最も好適には、ヘテロシクリル基は、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される１個、２個、または３個のヘテロ原子を含む、５員、６員、もしくは７員の単環または二環［例えばモルホリニル（例えば４－モルホリニル）、ピリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、またはピロリジノニル］である。
【００９３】
好適には、アリール基はフェニルである。
【００９４】
好適には、R_1は上記段落（１）～（１４）のいずれか１つに定義の通りである。最も好適には、R_1は上記段落（８）または（９）に定義の通りである。
【００９５】
好適には、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１５）～（１８）、または（１９）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。より好適には、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１７）、（１７ａ）、（１８）、または（１９）のいずれか１つに定義の通りである。最も好適には、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１９）に定義の通りである。
【００９６】
好適には、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１５）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。より好適には、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。さらに好適には、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１９）、（２０）、または（２１）に定義の通りである。
【００９７】
好適には、R_2は上記段落（１５）～（１８）のいずれか１つに定義の通りである。最も好適には、R_2は上記段落（１８）に定義の通りである。
【００９８】
好適には、R_3は上記段落（１５）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。最も好適には、R_3は上記段落（２１）に定義の通りである。
【００９９】
好適には、R_4は上記段落（１５）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。好

適には、R_4は上記段落（１５ａ）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。より好適には、R_4は段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。最も好適には、R_4は上記段落（２１）に定義の通りである。

【０１００】

好適には、R_4は上記段落（１５）～（２４）のいずれか１つに定義の通りである。好適には、R_4は上記段落（１５ａ）～（２４）のいずれか１つに定義の通りである。より好適には、R_4は段落（１８）～（２４）のいずれか１つに定義の通りである。最も好適には、R_4は上記段落（２１）に定義の通りである。

【０１０１】

好適には、R_4は上記段落（２２）、（２３）、または（２４）のいずれか１つに定義の通りである。

【０１０２】

好適には、R_7は上記段落（１５）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。最も好適には、R_7は上記段落（２１）に定義の通りである。

【０１０３】

好適には、R_8は上記段落（１５）～（１９）のいずれか１つに定義の通りである。最も好適には、R_8は上記段落（１９）に定義の通りである。

【０１０４】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１）、（２）、（３）、（４）、（５）、（６）、（７）、（８）、（９）、（１０）、（１１）、（１２）、（１３）、または（１４）のいずれか１つに定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１０５】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１０６】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（２）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１０７】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（３）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１０８】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（４）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１０９】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（５）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１１０】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（６）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１１１】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（７）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１１２】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（８）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１１３】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（９）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１１４】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１０）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１１５】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１１）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１１６】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１２）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１１７】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１３）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１１８】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１４）に定義の通りであり、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１１９】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１５）～（１８）、または（１９）～（２１）のいずれか１つに定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１２０】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１５）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１２１】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１６）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１２２】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１７）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１２３】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１５ａ）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１２４】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およ

びＸ$_9$は上記段落（１６ａ）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１２５】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$は上記段落（１７ａ）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１２６】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$は上記段落（１８）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１２７】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$は上記段落（１９）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１２８】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$は上記段落（２０）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１２９】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$は上記段落（２１）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１３０】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（１）、（２）、（３）、（４）、（５）、（６）、（７）、（８）、（９）、（１０）、（１１）、（１２）、（１３）、（１４）のいずれか１つに定義の通りであり、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１３１】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（１）に定義の通りであり、Ｘ$_2$、Ｒ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１３２】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（２）に定義の通りであり、Ｘ$_2$、Ｒ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１３３】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（３）に定義の通りであり、Ｘ$_2$、Ｒ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１３４】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（４）に定義の通りであり、Ｘ$_2$、Ｒ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１３５】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（５）に定義の通りであり、Ｘ$_2$、Ｒ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１３６】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（６）に定義の通りであり、Ｘ$_2$、Ｒ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、およびＸ$_9$は本明細書中の定義のうちいずれか

１つを示す。
【０１３７】
上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（７）に定義の通りであり、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１３８】
上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（８）に定義の通りであり、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１３９】
上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（９）に定義の通りであり、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１４０】
上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１０）に定義の通りであり、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１４１】
上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１１）に定義の通りであり、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１４２】
上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１２）に定義の通りであり、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１４３】
上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１３）に定義の通りであり、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１４４】
上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１４）に定義の通りであり、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１４５】
上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１５）～（１８）、または（１９）～（２１）のいずれか１つに定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１４６】
上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１５）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１４７】
上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１６）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１４８】
上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１７）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１４９】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１５ａ）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１５０】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１６ａ）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１５１】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１７ａ）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１５２】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１８）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１５３】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１９）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１５４】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（２０）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１５５】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（２１）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１５６】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（２２）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１５７】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（２３）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

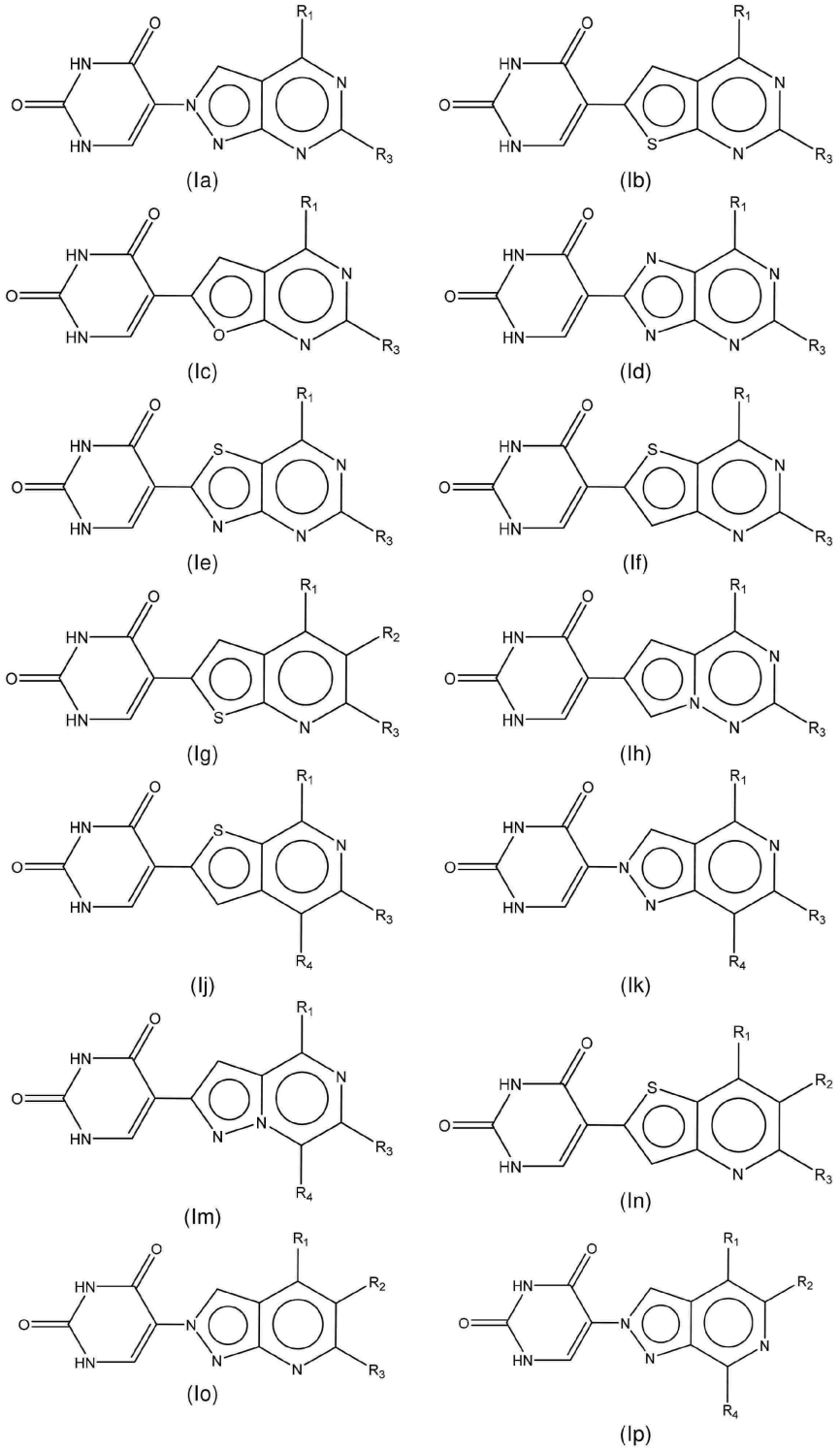
【０１５８】

上記式Ｉ－Ｉの化合物の特定の群では、X_2、R_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（２４）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１５９】

本発明の化合物の特定の群では、本化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、および／もしくは溶媒和物は、以下に示す構造式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐ［式（Ｉ）の下位定義］を有する：

【化９】



式中、R_1、R_2、R_3、およびR_4は本明細書に定義の通りである。

【０１６０】

上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１６１】

上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（２）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１６２】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（３）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１６３】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（４）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１６４】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（５）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１６５】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（６）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１６６】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（７）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１６７】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（８）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１６８】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（９）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１６９】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１０）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１７０】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１１）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１７１】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１２）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１７２】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１３）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１７３】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１４）に定義の通りであり、R_2、R_3、およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１７４】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、

Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は上記段落（１５）～（１８）、または（１９）～（２１）のいずれか１つに定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１７５】

上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は上記段落（１５）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１７６】

上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は上記段落（１６）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１７７】

上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は上記段落（１７）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１７８】

上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は上記段落（１５ａ）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１７９】

上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は上記段落（１６ａ）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１８０】

上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は上記段落（１７ａ）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１８１】

上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は上記段落（１８）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１８２】

上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$はそれぞれ独立して上記段落（１９）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１８３】

上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$はそれぞれ独立して上記段落（２０）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１８４】

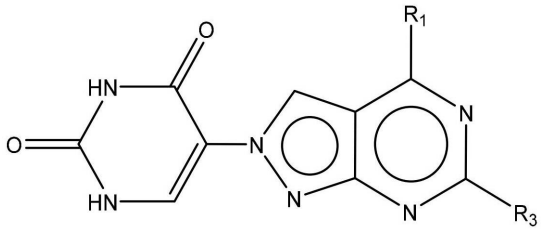
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$はそれぞれ独立して上記段落（２１）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０１８５】

上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$はそれぞれ独立して上記段落（２２）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示

す。
【０１８６】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_2、R_3、およびR_4はそれぞれ独立して上記段落（２３）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１８７】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、R_2、R_3、およびR_4はそれぞれ独立して上記段落（２４）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０１８８】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、
R_1は段落（１）～（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_2、R_3、およびR_4はそれぞれ独立して上記段落（１５）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。
【０１８９】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、
R_1は段落（７）～（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_2、R_3、およびR_4はそれぞれ独立して上記段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。
【０１９０】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、
R_1は上記段落（９）～（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_2、R_3、およびR_4はそれぞれ独立して上記段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。
【０１９１】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、
R_1は段落（１２）、（１３）、または（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_2、R_3、およびR_4はそれぞれ独立して上記段落（１９）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。
【０１９２】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、
R_1は段落（１２）、（１３）、または（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_2、R_3、およびR_4はそれぞれ独立して上記段落（１９）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。
【０１９３】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉａ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。
【０１９４】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉｂ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。
【０１９５】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉｃ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。

【０１９６】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉｄ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。
【０１９７】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉｅ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。
【０１９８】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉｆ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。
【０１９９】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉｇ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。
【０２００】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉｈ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。
【０２０１】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉｊ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。
【０２０２】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉｋ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。
【０２０３】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉｍ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。
【０２０４】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉｎ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。
【０２０５】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉｏ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。
【０２０６】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物は、本明細書に定義の構造式Ｉｐ［式（Ｉ）の下位定義］を有する。
【０２０７】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、および／もしくは溶媒和物は、以下に示す構造式Ｉａ［式（Ｉ）の下位定義］を有する：
【化１０】



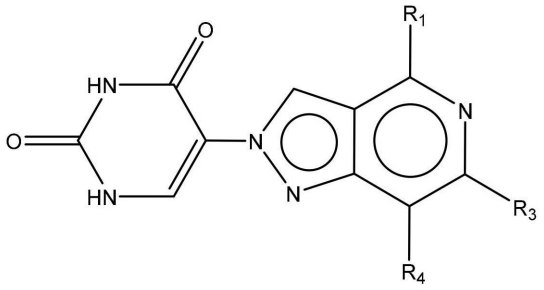
(Ia)

式中、R_1およびR_3は本明細書に定義の通りである。
【０２０８】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１）に定義の通りであり、R_3

は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２０９】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（２）に定義の通りであり、R_3は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２１０】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（３）に定義の通りであり、R_3は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２１１】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（４）に定義の通りであり、R_3は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２１２】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（５）に定義の通りであり、R_3は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２１３】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（６）に定義の通りであり、R_3は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２１４】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（７）に定義の通りであり、R_3は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２１５】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（８）に定義の通りであり、R_3は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２１６】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（９）に定義の通りであり、R_3は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２１７】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１０）に定義の通りであり、R_3は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２１８】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１１）に定義の通りであり、R_3は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２１９】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１２）に定義の通りであり、R_3は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２２０】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１３）に定義の通りであり、R_3は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２２１】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１４）に定義の通りであり、R_3は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２２２】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_3は上記段落（１５）～（１８）、または（１９）～（２１）のいずれか１つに定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２２３】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_3は上記段落（１５）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２２４】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_3は上記段落（１６）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２２５】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_3は上記段落（１７）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２２６】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_3は上記段落（１５ａ）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２２７】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_3は上記段落（１６ａ）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２２８】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_3は上記段落（１７ａ）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２２９】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_3は上記段落（１８）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２３０】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_3は上記段落（１９）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２３１】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_3は上記段落（２０）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２３２】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_3は上記段落（２１）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２３３】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２３４】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、
R_1は段落（１）～（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_3は上記段落（１５）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。
【０２３５】
上記式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、Ｉｊ、Ｉｋ、Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、またはＩｐの化合物の特定の群では、
R_1は段落（７）～（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_3は上記段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。
【０２３６】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、
R_1は上記段落（９）～（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_3は上記段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。
【０２３７】
上記式Ｉａの化合物の特定の群では、
R_1は段落（１２）、（１３）、または（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_3は上記段落（１９）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。
【０２３８】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、および／もしくは溶媒和物は、以下に示す構造式Ｉｋ［式（Ｉ）の下位定義］を有する：

【化１１】



(Ik)

式中、R_1およびR_3は本明細書に定義の通りである。

【０２３９】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２４０】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（２）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２４１】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（３）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２４２】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（４）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２４３】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（５）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２４４】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（６）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２４５】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（７）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２４６】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（８）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２４７】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（９）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２４８】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１０）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２４９】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１１）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２５０】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１２）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２５１】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１３）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２５２】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１４）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２５３】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（１５）～（１８）、または（１９）～（２１）のいずれか１つに定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２５４】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（２２）～（２４）のいずれか１つに定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２５５】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（１５）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２５６】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（１６）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２５７】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（１７）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２５８】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（１５ａ）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２５９】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（１６ａ）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２６０】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（１７ａ）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２６１】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（１８）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２６２】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（１９）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２６３】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（２０）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２６４】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（２１）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２６５】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（２２）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２６６】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（２３）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２６７】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（２４）に定義の通り

であり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２６８】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（１５）～（２０）のいずれか１つに定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２６９】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（１５）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２７０】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（１６）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２７１】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（１７）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２７２】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（１５ａ）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２７３】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（１６ａ）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２７４】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（１７ａ）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２７５】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（１８）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２７６】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（１９）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２７７】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（２０）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２７８】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（２１）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２７９】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（２２）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２８０】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（２３）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２８１】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（２４）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０２８２】
上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、
R_1は段落（１）～（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_3は上記段落（１５）～（２１）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_4は上記段落（１５）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。
【０２８３】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、
R_1は段落（７）～（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_3は上記段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_4は上記段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。

【０２８４】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、
R_1は上記段落（９）～（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_3は上記段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_4は上記段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。

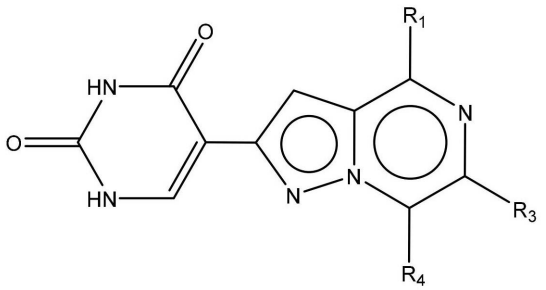
【０２８５】

上記式Ｉｋの化合物の特定の群では、
R_1は段落（１２）、（１３）、または（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_3は水素であり；
R_4は上記段落（１９）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。

【０２８６】

本発明の化合物の特定の群では、本化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、および／もしくは溶媒和物は、以下に示す構造式Ｉｍ［式（Ｉ）の下位定義］を有する：

【化１２】



(Im)

式中、R_1、R_3、およびR_4は本明細書に定義の通りである。

【０２８７】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（１）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２８８】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（２）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２８９】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（３）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２９０】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（４）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２９１】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（５）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２９２】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_1は上記段落（６）に定義の通りであり、R_3およびR_4は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２９３】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（７）に定義の通りであり、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２９４】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（８）に定義の通りであり、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２９５】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（９）に定義の通りであり、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２９６】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（１０）に定義の通りであり、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２９７】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（１１）に定義の通りであり、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２９８】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（１２）に定義の通りであり、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０２９９】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（１３）に定義の通りであり、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３００】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_1$は上記段落（１４）に定義の通りであり、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３０１】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は上記段落（１５）～（１８）、または（１９）～（２１）のいずれか１つに定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３０２】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は上記段落（２２）～（２４）のいずれか１つに定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３０３】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は上記段落（１５）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３０４】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は上記段落（１６）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３０５】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は上記段落（１７）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３０６】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は上記段落（１８）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３０７】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は上記段落（１９）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３０８】

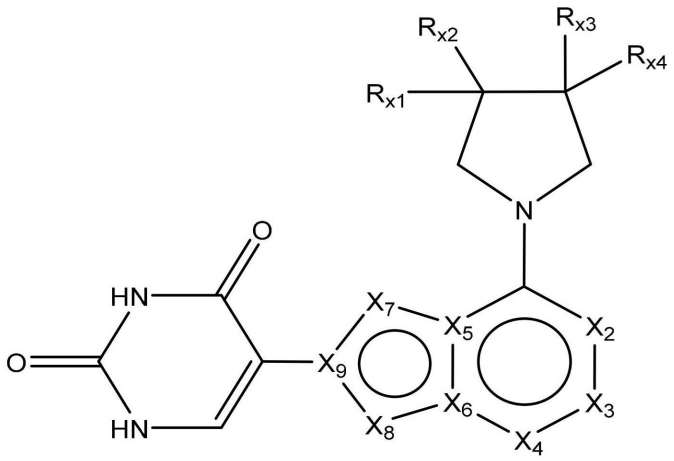
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は上記段落（２０）に定義の通りであり、Ｒ$_1$は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３０９】

上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は上記段落（２１）に定義の通り

であり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０３１０】
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（２２）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０３１１】
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（２３）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０３１２】
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_3およびR_4は上記段落（２４）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０３１３】
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（１８）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０３１４】
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（１９）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０３１５】
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（２０）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０３１６】
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（２１）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０３１７】
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（２２）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０３１８】
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（２３）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０３１９】
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、R_3は水素であり、R_4は上記段落（２４）に定義の通りであり、R_1は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。
【０３２０】
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、
R_1は段落（７）～（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_3は上記段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_4は上記段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。
【０３２１】
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、
R_1は上記段落（９）～（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_3は上記段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_4は上記段落（１８）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。
【０３２２】
上記式Ｉｍの化合物の特定の群では、
R_1は段落（１２）、（１３）、または（１４）のいずれか１つに定義の通りであり；
R_3は水素であり；
R_4は上記段落（１９）～（２１）のいずれか１つに定義の通りである。
【０３２３】
本発明の化合物の特定の群では、本化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、および／もしくは溶媒和物は、以下に示す構造式ＩＩ［式（Ｉ）の下位定義］を有する：

【化１３】



(II)

式中、X_2、X_3、X_4、X_5、R_{x1}、R_{x2}、R_{x3}、およびR_{x4}は本明細書に定義の通りである。

【０３２４】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１５）に定義の通りであり、R_{x1}、R_{x2}、R_{x3}、およびR_{x4}は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３２５】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１６）に定義の通りであり、R_{x1}、R_{x2}、R_{x3}、およびR_{x4}は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３２６】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１７）に定義の通りであり、R_{x1}、R_{x2}、R_{x3}、およびR_{x4}は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３２７】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１８）に定義の通りであり、R_{x1}、R_{x2}、R_{x3}、およびR_{x4}は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３２８】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（１９）に定義の通りであり、R_{x1}、R_{x2}、R_{x3}、およびR_{x4}は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３２９】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（２０）に定義の通りであり、R_{x1}、R_{x2}、R_{x3}、およびR_{x4}は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３３０】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は上記段落（２１）に定義の通りであり、R_{x1}、R_{x2}、R_{x3}、およびR_{x4}は本明細書中の定義のうちいずれか１つを示す。

【０３３１】

上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書の任意の箇所に定義の通りであり、R_{x1}、R_{x2}、R_{x3}、およびR_{x4}は上記段落（１０）に定義の通りである。

【０３３２】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書の任意の箇所に定義の通りであり、R_{x1}、R_{x2}、R_{x3}、およびR_{x4}は上記段落（１１）に定義の通りである。
【０３３３】
上記式Ｉの化合物の特定の群では、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9は本明細書の任意の箇所に定義の通りであり、R_{x1}、R_{x2}、R_{x3}、およびR_{x4}は上記段落（１２）に定義の通りである。
【０３３４】
本発明の特定の化合物としては、本出願の実施例の節に記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、特に
５－［４－［３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
５－［４－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
６－［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－（２－ピリジルメトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３－ベンジルオキシピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［

３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］ピリミジン－２，４－ジオール；
５－［４－［３－［２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－２－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３－エチル－３－メチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジエチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＲ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［６－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－９Ｈ－プリン－８－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［

３，２－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［２－クロロ－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（４－クロロフェニル）メチルアミノ］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
［３－［［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］Ｎ－イソプロピルカルバメート；
５－［４－［３－［２－［４－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］エトキシ］］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］モルホリン－４－カルボキシレート；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］Ｎ－イソプロピルカルバメート；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
６－［１－［２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］］ピロリジン（６３ｙｒｒｏｌｉｄｉｎｅ）－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミ

ジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－（２－モルホリノエトキシ）ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－フルオロ－４－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－カルボニトリル；

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－ヨード－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；および
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオンのうちいずれかが挙げられる。

【０３３５】

本発明の特定の化合物としては、本出願の実施例の節に記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、特に
５－［４－［３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
５－［４－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
６－［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－（２－ピリジルメトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３－ベンジルオキシピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン

－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］ピリミジン－２，４－ジオール；
５－［４－［３－［２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－２－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３－エチル－３－メチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジエチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＲ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３

，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［６－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－９Ｈ－プリン－８－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［２－クロロ－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（４－クロロフェニル）メチルアミノ］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
［３－［［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］Ｎ－イソプロピルカルバメート；
５－［４－［３－［２－［４－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］エトキシ］］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］モルホリン－４－カルボキシレート；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］Ｎ－イソプロピルカルバメート；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
６－［１－［２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］］ピロリジン（６８ｙｒｒｏｌｉｄｉｎｅ）－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラ

ゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－（２－モルホリノエトキシ）ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－フルオロ－４－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イ

ル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－クロロ－４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－カルボニトリル；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；および
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオンのうちいずれかが挙げられる。

【０３３６】

本発明の特定の化合物としては、本出願の実施例の節に記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、特に
５－［４－［３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
６－［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－（２－ピリジルメトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３－ベンジルオキシピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チアゾロ

［４，５－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］ピリミジン－２，４－ジオール；
５－［４－［３－［２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン塩酸塩；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－２－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３－エチル－３－メチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジエチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＲ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［

２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［６－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－９Ｈ－プリン－８－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［２－クロロ－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（４－クロロフェニル）メチルアミノ］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
［３－［［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］Ｎ－イソプロピルカルバメート；
５－［４－［３－［２－［４－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］モルホリン－４－カルボキシレート；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］Ｎ－イソプロピルカルバメート；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
６－［１－［２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジ

オン；および
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオンのうちいずれかが挙げられる。
【０３３７】
通常、式（Ｉ）の化合物を構成する様々な官能基および置換基は、式（Ｉ）の化合物の分子量が１０００を超えないように選択される。より通常には、本化合物の分子量は９００未満、例えば８００未満、または７５０未満、または７００未満、または６５０未満である。より好ましくは、分子量は６００未満、例えば５５０以下である。
【０３３８】
本発明の化合物の好適な薬学的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の酸付加塩であり、例を挙げれば、例えば無機酸または有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、クエン酸、メタンスルホン酸、またはマレイン酸との酸付加塩である。さらに、十分に酸性である本発明の化合物の好適な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩もしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩もしくはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または、薬学的に許容されるカチオンを生じさせる有機塩基との塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン、もしくはトリス－（２－ヒドロキシエチル）アミンとの塩である。
【０３３９】
同じ分子式を有するが、原子の結合の性質もしくは順序、または空間中の原子の配置が異なる化合物を、「異性体」と呼ぶ。空間中の原子の配置が異なる異性体を「立体異性体」と呼ぶ。互いの鏡像ではない立体異性体を「ジアステレオマー」と呼び、互いの重ね合せられない鏡像である立体異性体を「鏡像異性体」と呼ぶ。化合物が不斉中心を有する場合、例えば４個の異なる基に結合している場合、鏡像異性体の対がありうる。鏡像異性体は、不斉中心の絶対配置によって特徴づけることができ、ＣａｈｎおよびＰｒｅｌｏｇのＲおよびＳ順位則によって、または分子が偏光面を回転させる様式によって記述され、右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ（＋）－異性体または（－）－異性体）と呼ばれる。キラル化合物は個々の鏡像異性体として、またはそれらの混合物として存在しうる。等比率の鏡像異性体を含む混合物を「ラセミ混合物」と呼ぶ。
【０３４０】
本発明の化合物は１個または複数の不斉中心を有しうるものであり、したがって、これらの化合物は個々の（Ｒ）もしくは（Ｓ）立体異性体として、またはそれらの混合物として生じうる。別途指示がない限り、本明細書および特許請求の範囲における特定の化合物の記述または呼称は、個々の鏡像異性体およびそれらのラセミ混合物または他の混合物の両方を含むように意図されている。立体化学配置の確定および立体異性体の分離のための方法、例えば光学活性出発原料からの合成またはラセミ体の分割による方法は、当技術分野において周知である（“Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ Ｊ．Ｍａｒｃｈ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１の第４章における考察を参照）。本発明のいくつかの化合物は幾何異性中心を有しうる（ＥおよびＺ異性体）。本発明が、抗増殖活性を有するすべての光学異性体、ジアステレオ異性体、および幾何異性体、ならびにそれらの混合物を包含するということを理解すべきである。
【０３４１】
本発明はまた、１つまたは複数の同位体置換を含む、本明細書に定義の本発明の化合物を包含する。例えば、Ｈは、１Ｈ、２Ｈ（Ｄ）、および３Ｈ（Ｔ）を含む任意の同位体でありうるし；Ｃは、１２Ｃ、１３Ｃ、および１４Ｃを含む任意の同位体でありうるし；Ｏは、１６Ｏおよび１８Ｏを含む任意の同位体でありうるし；他も同様である。
【０３４２】
また、式（Ｉ）の特定の化合物が、溶媒和形および非溶媒和形、例えば水和形で存在し

うるということを理解すべきである。本発明が、抗増殖活性を有するすべてのこれらの溶媒和形を包含するということを理解すべきである。

【０３４３】

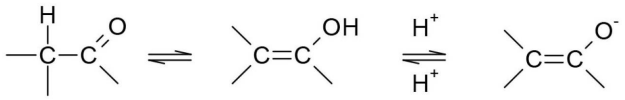
また、式Ｉの特定の化合物が多形性を示しうるということ、および、本発明が、抗増殖活性を有するすべてのこれらの形態を包含するということを理解すべきである。

【０３４４】

式Ｉの化合物はいくつかの異なる互変異性形で存在しうるものであり、式Ｉの化合物に対する言及はすべてのこれらの形態を含む。誤解がないように言うと、化合物がいくつかの互変異性形のうち１つとして存在しうるものであって、１つのみが具体的に記載または図示されている場合は、それにもかかわらず、すべての他の互変異性形が式Ｉに包含される。互変異性形の例としてはケト形、エノール形、およびエノラート形、例えば以下の互変異性対：ケト／エノール（以下に図示）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、およびニトロ／アシニトロが挙げられる。

【０３４５】

【化１４】



ケト　　エノール　　エノラート

【０３４６】

アミン官能基を含む式Ｉの化合物は、Ｎ－オキシドを形成することもある。アミン官能基を含む式Ｉの化合物に対する本明細書中での言及は、Ｎ－オキシドも含む。化合物が数個のアミン官能基を含む場合、１個または２個以上の窒素原子が酸化されてＮ－オキシドを形成することがある。Ｎ－オキシドの特定の例としては、第三級アミンのＮ－オキシド、または窒素含有複素環の窒素原子のＮ－オキシドがある。Ｎ－オキシドは、対応するアミンを過酸化水素または過酸（例えばペルオキシカルボン酸）などの酸化剤で処理することで形成されうる。例えばＡｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｂｙ　Ｊｅｒｒｙ　Ｍａｒｃｈ，４ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，ｐａｇｅｓ．を参照。より特別には、Ｎ－オキシドは、アミン化合物と例えばｍ－クロロペルオキシ安息香酸（ｍＣＰＢＡ）とをジクロロメタンなどの不活性溶媒中で反応させるというＬ．Ｗ．Ｄｅａｄｙ（Ｓｙｎ．Ｃｏｍｍ．１９７７，７，５０９－５１４）の手順によって作製されうる。

【０３４７】

式（Ｉ）の化合物は、本発明の化合物を放出するようにヒトまたは動物の体内で分解される、プロドラッグの形態で投与されうる。本発明の化合物の物理特性および／または薬物動態特性を変化させるために、プロドラッグが使用されることがある。特性改変基が結合可能である好適な基または置換基を本発明の化合物が含む場合に、プロドラッグが形成されうる。プロドラッグの例としては、式（Ｉ）の化合物中のカルボキシ基またはヒドロキシ基において形成されうるインビボで切断可能なエステル誘導体、および、式（Ｉ）の化合物中のカルボキシ基またはアミノ基において形成されうるインビボで切断可能なアミド誘導体が挙げられる。

【０３４８】

したがって、本発明は、有機合成によって利用可能になる場合の、および、そのプロドラッグの切断によってヒトまたは動物の体内で利用可能になる場合の、上記定義の式（Ｉ）の化合物を含む。したがって、本発明は、有機合成の手段によって生じる式Ｉの化合物、および、前駆体化合物の代謝によってヒトまたは動物の体内で生じる式Ｉの化合物を含み、すなわち、式（Ｉ）の化合物は、合成により生じる化合物または代謝により生じる化合物でありうる。

【０３４９】
式（Ｉ）の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、ヒトまたは動物の身体への投与に好適であり、望ましくない薬理活性がなく、かつ過度の毒性がないという、合理的な医学的判断に基づく、プロドラッグである。
【０３５０】
様々な形態のプロドラッグは、例えば、
ａ）Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．４２，ｐ．３０９－３９６，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｋ．Ｗｉｄｄｅｒ，ｅｔ ａｌ．（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８５）；
ｂ）Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５）；
ｃ）Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ ａｎｄ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｃｈａｐｔｅｒ ５“Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ”，ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ ｐ．１１３－１９１（１９９１）；
ｄ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，８，１－３８（１９９２）；
ｅ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，７７，２８５（１９８８）；
ｆ）Ｎ．Ｋａｋｅｙａ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．，３２，６９２（１９８４）；
ｇ）Ｔ．Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｖ．Ｓｔｅｌｌａ，“Ｐｒｏ－Ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ”，Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ，Ｖｏｌｕｍｅ １４；および
ｈ）Ｅ．Ｒｏｃｈｅ（ｅｄｉｔｏｒ），“Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ”，Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８７といった文献に記載されている。
【０３５１】
カルボキシ基を有する、式Ｉの化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えばそのインビボで切断可能なエステルである。カルボキシ基を含む、式Ｉの化合物のインビボで切断可能なエステルは、例えば、親酸を生じさせるようにヒトまたは動物の体内で切断される、薬学的に許容されるエステルである。カルボキシの好適な薬学的に許容されるエステルとしては、メチル、エチル、およびｔｅｒｔ－ブチルなどのＣ１～６アルキルエステル；メトキシメチルエステルなどのＣ１～６アルコキシメチルエステル；ピバロイルオキシメチルエステルなどのＣ１～６アルカノイルオキシメチルエステル；３－フタリジルエステル；シクロペンチルカルボニルオキシメチルおよび１－シクロヘキシルカルボニルオキシエチルエステルなどのＣ３～８シクロアルキルカルボニルオキシ－Ｃ１～６アルキルエステル；５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イルメチルエステルなどの２－オキソ－１，３－ジオキソレニルメチルエステル；ならびにメトキシカルボニルオキシメチルおよび１－メトキシカルボニルオキシエチルエステルなどのＣ１～６アルコキシカルボニルオキシ－Ｃ１～６アルキルエステルが挙げられる。
【０３５２】
ヒドロキシ基を有する、式（Ｉ）の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えばそのインビボで切断可能なエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基を含む、式Ｉの化合物のインビボで切断可能なエステルまたはエーテルは、例えば、親ヒドロキシ化合物を生じさせるようにヒトまたは動物の体内で切断される、薬学的に許容されるエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基の好適な薬学的に許容されるエステル形成基としては、リン酸エステル（ホスホロアミド酸環状エステルを含む）などの無機酸エステルが挙げられる。ヒドロキシ基のさらなる好適な薬学的に許容されるエステル形成基とし

ては、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル基、ならびに置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル基などのＣ１～１０アルカノイル基；エトキシカルボニル、Ｎ，Ｎ－（Ｃ１～６）２カルバモイル、２－ジアルキルアミノアセチル、および２－カルボキシアセチル基などのＣ１～１０アルコキシカルボニル基が挙げられる。フェニルアセチルおよびベンゾイル基における環置換基の例としてはアミノメチル、Ｎ－アルキルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン－１－イルメチル、および４－（Ｃ１～４アルキル）ピペラジン－１－イルメチルが挙げられる。ヒドロキシ基の好適な薬学的に許容されるエーテル形成基としては、アセトキシメチルおよびピバロイルオキシメチル基などのα－アシルオキシアルキル基が挙げられる。

【０３５３】

カルボキシ基を有する、式（Ｉ）の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えばそのインビボで切断可能なアミド、例えば、アンモニア；メチルアミンなどのＣ１～４アルキルアミン；ジメチルアミン、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミン、またはジエチルアミンなどの（Ｃ１～４アルキル）２アミン；２－メトキシエチルアミンなどのＣ１～４アルコキシ－Ｃ２～４アルキルアミン；ベンジルアミンなどのフェニル－Ｃ１～４アルキルアミンなどのアミンと形成されるアミド、および、グリシンなどのアミノ酸またはそのエステルと形成されるアミドである。

【０３５４】

アミノ基を有する、式Ｉの化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えばそのインビボで切断可能なアミド誘導体である。アミノ基由来の好適な薬学的に許容されるアミドとしては、例えば、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル基、ならびに置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル基などのＣ１～１０アルカノイル基と形成されるアミドが挙げられる。フェニルアセチルおよびベンゾイル基における環置換基の例としてはアミノメチル、Ｎ－アルキルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン－１－イルメチル、および４－（Ｃ１～４アルキル）ピペラジン－１－イルメチルが挙げられる。

【０３５５】

式（Ｉ）の化合物のインビボ効果は、部分的には、式（Ｉ）の化合物の投与後にヒトまたは動物の体内で形成される１種または複数の代謝産物によって発揮されうる。先に記載のように、式（Ｉ）の化合物のインビボ効果は、前駆体化合物（プロドラッグ）の代謝によっても発揮されうる。

【０３５６】

本発明は、特定の実施形態に関する任意選択の特徴、好ましい特徴、もしくは好適な特徴、または他の特徴による、本明細書に定義の任意の化合物または任意の特定の化合物群に関しうるが、本発明は、前記の任意選択の特徴、好ましい特徴、もしくは好適な特徴、または特定の実施形態を特に除外する、任意の化合物または任意の特定の化合物群にも関しうる。

【０３５７】

好適には、本発明は、本明細書に定義の生物活性を有さない任意の個々の化合物を除外する。

【０３５８】

合成

本発明の化合物を、当技術分野において公知である任意の好適な技術によって調製することができる。本発明の化合物の調製のための特定の方法は、以下の実施例の節に記載されている。

【０３５９】

本明細書に記載の合成方法、および出発原料を調製するために使用される任意の参考文献記載の合成方法に関する記述においては、当業者が、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験期間、およびワークアップ手順の選択を含む、すべての提示される反応条件の選択を行うことができるということを理解すべきである。

【０３６０】
有機合成の当業者には、分子の様々な部分に存在する官能基が、利用される試薬および反応条件に適合性があるものでなければならないということが理解されよう。
【０３６１】
本明細書に定義の方法における本発明の化合物の合成中に、または特定の出発原料の合成中に、特定の置換基の望ましくない反応を防ぐためにそれらを保護することが望ましい場合があるということが認識されよう。熟練した化学者であれば、この保護がいつ必要になるか、および、これらの保護基をどのように導入し、後に除去することができるかを認識するであろう。
【０３６２】
保護基の例については、本件に関する多くの一般的テキストのうち１つ、例えばＴｈｅｏｄｏｒａ　Ｇｒｅｅｎによる「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」（出版社：Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ）を参照。保護基は、問題となる保護基の除去のための文献に記載されているかまたは熟練した化学者に公知である任意の好都合な方法によって適宜除去することができ、これらの方法は、分子中の他の箇所における基への干渉を最小限にしながら保護基の除去を実行するように選択される。
【０３６３】
したがって、反応物が例えばアミノ、カルボキシ、またはヒドロキシなどの基を含む場合、本明細書に言及されるいくつかの反応においてこの基を保護することが望ましいことがある。
【０３６４】
例えば、アミノまたはアルキルアミノ基の好適な保護基は、例えば、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えばアセチル；アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、もしくはｔ－ブトキシカルボニル基；アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル；またはアロイル基、例えばベンゾイルである。上記保護基の脱保護条件は、保護基の選択に応じて必然的に異なる。したがって、例えば、アシル基、例えばアルカノイルもしくはアルコキシカルボニル基またはアロイル基を、例えば、好適な塩基、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムでの加水分解によって除去することができる。あるいは、アシル基、例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基を、例えば、好適な酸、例えば塩酸、硫酸、もしくはリン酸、またはトリフルオロ酢酸での処理によって除去することができ、アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル基を、例えば、触媒、例えばパラジウム炭素上での水素化によって、またはルイス酸、例えばトリス（トリフルオロ酢酸）ホウ素での処理によって除去することができる。第一級アミノ基の好適な別の保護基は、例えば、アルキルアミン、例えばジメチルアミノプロピルアミンでの処理、またはヒドラジンでの処理によって除去可能な、フタロイル基である。
【０３６５】
ヒドロキシ基の好適な保護基は、例えば、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えばアセチル；アロイル基、例えばベンゾイル；またはアリールメチル基、例えばベンジルである。上記保護基の脱保護条件は、保護基の選択に応じて必然的に異なる。したがって、例えば、アシル基、例えばアルカノイルまたはアロイル基を、例えば、好適な塩基、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウムや水酸化ナトリウム、またはアンモニアでの加水分解によって除去することができる。あるいは、アリールメチル基、例えばベンジル基を、例えば、触媒、例えばパラジウム炭素上での水素化によって除去することができる。
【０３６６】
カルボキシ基の好適な保護基は、例えば、塩基、例えば水酸化ナトリウムでの加水分解によって例えば除去可能な、エステル化基、例えばメチルもしくはエチル基であり、または、例えば、酸、例えば有機酸、例えばトリフルオロ酢酸での処理によって例えば除去可

能な、ｔ－ブチル基であり、または、例えば、触媒、例えばパラジウム炭素上での水素化によって例えば除去可能な、ベンジル基である。

【０３６７】

樹脂を保護基として使用してもよい。

【０３６８】

式（Ｉ）の化合物を合成するために使用される方法論は、R_1およびR_2、ならびにそれに関連する任意の置換基の性質に応じて異なる。式（Ｉ）の化合物の調製のための好適な方法は、付随の実施例にさらに記載されている。

【０３６９】

式（Ｉ）の化合物が本明細書に定義の方法のうちいずれか１つによって合成されたとき、この方法は、

（ｉ）存在する任意の保護基を除去する工程；

（ｉｉ）式（Ｉ）の化合物を別の式（Ｉ）の化合物に変換する工程；

（ｉｉｉ）式Ｉの化合物の薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を形成する工程；および／または

（ｉｖ）式Ｉの化合物のプロドラッグを形成する工程といったさらなる工程のうち１つまたは複数をさらに含んでもよい。

【０３７０】

上記（ｉｉ）の一例は、式（Ｉ）の化合物を合成した後に、Ｒ１またはＲ２基のうち１つまたは複数をさらに反応させることで、この基の性質を変化させて別の式（Ｉ）の化合物を得ることができるという場合である。

【０３７１】

得られた式（Ｉ）の化合物を当技術分野において周知の技術を使用して単離および精製することができる。

【０３７２】

生物活性

本発明の化合物の薬理効果を測定するために、実施例の節（生物学的実施例Ａ、Ｂ、およびＣ）に記載の生物学的アッセイを使用することができる。

【０３７３】

式Ｉの化合物の薬理特性は、予想通り、構造の変化によって変動するが、本発明の化合物は生物学的実施例Ａ、Ｂ、およびＣに記載のアッセイにおいて活性であることがわかった。

【０３７４】

一般に、ＣＤ７３阻害活性に関して、本発明の化合物は生物学的実施例Ａに記載のアッセイにおいて３μＭ以下のIC_{50}を示し、本発明の好ましい化合物は５００ｎＭ以下のIC_{50}を示し、本発明の最も好ましい化合物は２００ｎＭ以下のIC_{50}を示した。

【０３７５】

医薬組成物

本発明のさらなる態様によれば、上記定義の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される希釈剤または担体との組み合わせを含む、医薬組成物が提供される。

【０３７６】

本発明の組成物は、経口使用に好適な形態（例えば錠剤、トローチ剤、硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤、水性もしくは油性の懸濁液剤や乳剤、分散性の散剤もしくは顆粒剤、シロップ剤、またはエリキシル剤として）、局所使用に好適な形態（例えばクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、または水性もしくは油性の溶液剤もしくは懸濁液剤として）、吸入による投与に好適な形態（例えば微粉散剤または液体エアロゾル剤として）、吹送による投与に好適な形態（例えば微粉散剤として）、あるいは非経口投与に好適な形態（例えば静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内、もしくは筋肉内投与用の滅菌水性もしくは油性溶液剤、または直腸投与用の坐薬として）でありうる。

【０３７７】
本発明の組成物は、当技術分野において周知である、従来の薬学的賦形剤を使用する従来の手順によって得ることができる。したがって、経口使用が意図される組成物は、例えば１種または複数の着色料、甘味料、香味料、および／または保存料を含みうる。
【０３７８】
治療における使用のための本発明の化合物の有効量とは、本明細書において言及される増殖性状態を処置もしくは予防する、その進行を遅らせる、および／またはこの状態に関連する症状を減少させるために十分な量のことである。
【０３７９】
１つの剤形を生じさせるために１種または複数の賦形剤と組み合わせられる有効成分の量は、処置される個人および特定の投与経路に応じて必然的に異なる。例えば、一般に、ヒトへの経口投与が意図される製剤は、例えば０．５ｍｇ～０．５ｇ（より好適には０．５～１００ｍｇ、例えば１～３０ｍｇ）の有効剤を、組成物全体の約５～約９８重量パーセントで変動しうる適切かつ好都合な量の賦形剤との混合物として含む。
【０３８０】
周知の医療原則によれば、治療または予防目的での式Ｉの化合物の用量の大きさは、状態の性質および重症度、動物または患者の年齢および性別、ならびに投与経路に応じて必然的に異なる。
【０３８１】
治療または予防目的で本発明の化合物を使用する場合、一般的には、例えば０．１ｍｇ／ｋｇ体重～７５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の一日量が受け取られ、必要であれば分割量で与えられるように投与される。一般に、非経口経路が使用される場合は、それよりも少ない用量が投与される。したがって、例えば、静脈内または腹腔内投与では、例えば０．１ｍｇ／ｋｇ体重～３０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の用量が一般に使用される。同様に、吸入による投与では、例えば０．０５ｍｇ／ｋｇ体重～２５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の用量が使用される。経口投与も、特に錠剤の形態で好適でありうる。通常、単位剤形は約０．５ｍｇ～０．５ｇの本発明の化合物を含む。
【０３８２】
治療的使用および適用
本発明は、ＣＤ７３阻害剤として機能する化合物を提供する。
【０３８３】
本発明のさらなる態様によれば、インビトロまたはインビボでＣＤ７３を阻害する方法であって、細胞と有効量の本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物とを接触させる段階を含む、方法が提供される。
【０３８４】
本発明のさらなる態様によれば、インビトロまたはインビボでＣＤ７３を選択的に阻害する方法であって、細胞と有効量の本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物とを接触させる段階を含む、方法が提供される。
【０３８５】
本発明のさらなる態様によれば、インビトロまたはインビボで細胞増殖を阻害する方法であって、細胞と有効量の本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは本明細書に定義の医薬組成物とを接触させる段階を含む、方法が提供される。好適には、化合物または医薬組成物は、１種または複数の追加の抗増殖剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。
【０３８６】
本発明のさらなる態様によれば、ＣＤ７３活性に関連する疾患または障害を処置することを必要とする患者において前記処置を行う方法であって、前記患者に治療有効量の本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは本明細書に定義の医薬組成物を投与する段階を含む、方法が提供される。

【０３８７】
本発明のさらなる態様によれば、増殖性障害を処置することを必要とする患者において前記処置を行う方法であって、前記患者に治療有効量の本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは本明細書に定義の医薬組成物を投与する段階を含む、方法が提供される。好適には、化合物または医薬組成物は、１種または複数の追加の抗増殖剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。
【０３８８】
本発明のさらなる態様によれば、がんを処置することを必要とする患者において前記処置を行う方法であって、前記患者に治療有効量の本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは本明細書に定義の医薬組成物を投与する段階を含む、方法が提供される。好適には、化合物または医薬組成物は、１種または複数の追加の抗がん剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。
【０３８９】
本発明のさらなる態様によれば、治療における使用のための、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは医薬組成物が提供される。
【０３９０】
本発明のさらなる態様によれば、増殖性状態の処置における使用のための、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは本明細書に定義の医薬組成物が提供される。好適には、化合物または医薬組成物は、１種または複数の追加の抗増殖剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。
【０３９１】
本発明のさらなる態様によれば、がんの処置における使用のための、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、あるいは医薬組成物が提供される。特定の実施形態では、がんはヒトがんである。好適には、化合物または医薬組成物は、１種または複数の追加の抗がん剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。
【０３９２】
本発明のさらなる態様によれば、ＣＤ７３活性阻害剤としての使用のための、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が提供される。本発明の特定の化合物は選択的ＣＤ７３阻害剤である。
【０３９３】
本発明のさらなる態様によれば、ＣＤ７３活性が関与する疾患または障害の処置における使用のための、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が提供される。
【０３９４】
本発明のさらなる態様によれば、増殖性状態の処置のための医薬の製造における、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用が提供される。好適には、化合物または医薬組成物は、１種または複数の追加の抗増殖剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。
【０３９５】
本発明のさらなる態様によれば、がんの処置のための医薬の製造における、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用が提供される。好適には、がんはヒトがんである。好適には、化合物または医薬組成物は、１種または複数の追加の抗がん剤（例えばチェックポイント阻害剤および／または細胞毒性剤）との組み合わせで投与される。

【０３９６】
本発明のさらなる態様によれば、ＣＤ７３活性阻害剤としての使用のための医薬の製造における、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用が提供される。
【０３９７】
本発明のさらなる態様によれば、ＣＤ７３活性が関与する疾患または障害の処置のための医薬の製造における、本明細書に定義の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用が提供される。
【０３９８】
「増殖性障害」という用語は、本明細書においては互換的に使用されるものであり、インビトロであれインビボであれ、望ましくない過剰細胞または異常細胞の望ましくないまたは制御不能の細胞増殖、例えば新生物性増殖または過形成性増殖に関する。増殖性状態の例としては、悪性の新生物および腫瘍、がん、白血病、乾癬、骨疾患、線維増殖性障害（例えば結合組織の）、ならびにアテローム性動脈硬化症を含むがそれに限定されないものである、前悪性および悪性の細胞増殖が挙げられるがそれに限定されない。肺、結腸、乳房、卵巣、前立腺、肝臓、膵臓、脳、および皮膚を含むがそれに限定されない、任意の種類の細胞を処置することができる。
【０３９９】
本発明の化合物の抗増殖効果は、特にヒトがんの処置に適用される。
【０４００】
より具体的には、がん、特に固形腫瘍、例えば非小細胞肺がん、頭頸部扁平上皮がん、および尿路上皮がんの処置における使用のための、一般式（Ｉ）の化合物が提供される。
【０４０１】
また、がん、特に固形腫瘍、例えば非小細胞肺がん、頭頸部扁平上皮がん、および尿路上皮がんの処置のための医薬の製造における、一般式（Ｉ）の化合物の使用が提供される。
【０４０２】
本発明はさらに、がん、特に固形腫瘍、例えば非小細胞肺がん、頭頸部扁平上皮がん、および尿路上皮がんの処置のための方法であって、前記処置を必要とする患者に有効量の一般式（Ｉ）の化合物を投与する段階を含む、方法を提供する。
【０４０３】
処置される患者は、好適には哺乳動物、より好適にはヒトである。
【０４０４】
投与経路
本発明の化合物、またはこれらの化合物を含む医薬組成物を、全身／末梢であれ局所であれ（すなわち作用が望まれる部位において）、任意の好都合な投与経路によって対象に投与することができる。
【０４０５】
投与経路としては経口（例えば経口摂取による）；頬側；舌下；経皮（例えばパッチ、プラスターなどによるものを含む）；経粘膜（例えばパッチ、プラスターなどによるものを含む）；鼻内（例えば点鼻薬による）；眼内（例えば点眼薬による）；肺内（例えば、エアロゾルを例えば使用しての、例えば口または鼻を通じた、吸入療法または吹送療法による）；直腸（例えば坐薬または浣腸による）；膣内（例えばペッサリーによる）；例えば注射による、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、くも膜下腔内、脊髄内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、および胸骨内を含む、非経口；例えば皮下または筋肉内でのデポーまたはリザーバの埋め込みによる経路が挙げられるがそれに限定されない。
【０４０６】
併用療法
式Ｉの化合物は、増殖性障害、例えばがんの処置および／または予防に有用である。本

明細書に定義の式Ｉの化合物を、１種または複数のさらなる抗増殖／抗がん治療、例えば、１種もしくは複数のさらなる抗増殖／抗がん剤による化学療法、放射線療法、および／または従来の手術との組み合わせで使用することができる。

【０４０７】

さらなる抗増殖／抗がん剤は、本明細書に定義の式（Ｉ）の化合物と共に医薬組成物に含まれてもよく、あるいは、単独で、式（Ｉ）の化合物と同時に、またはその先もしくは後に投与されてもよい。

【０４０８】

したがって、本発明のさらなる態様では、がんの処置における同時の、順次の、または個別の使用のための組み合わせ製剤としての、一般式（Ｉ）の化合物と、がんの処置または予防において有用なさらなる薬剤とを含む、製品が提供される。

【０４０９】

本発明はまた、がんの処置における同時の、順次の、または個別の使用のための組み合わせ製剤としての、一般式（Ｉ）の化合物と、がんの処置における使用のための１種または複数のさらなる抗増殖／抗がん剤との組み合わせを提供する。

【０４１０】

特に、本明細書に定義の併用療法は、固形腫瘍、例えば非小細胞肺がん、頭頸部扁平上皮がん、および尿路上皮がんの処置に好適である。

【０４１１】

本明細書に定義の式Ｉの化合物との組み合わせで使用可能である［単独で、または一般式（Ｉ）の化合物との組み合わせ医薬組成物もしくは組み合わせ製剤の一部として］、好適なさらなる抗増殖／抗がん剤としては、

１）他の形態のがん免疫療法剤および抗がん化学療法剤；

２）Ａ２ｂアンタゴニスト；

３）ペムブロリズマブ、ニボルマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、およびアテゾリズマブを含むがそれに限定されない、抗ＰＤ－１およびＰＤＬ－１抗体；ならびに

４）イピリムマブを含むがそれに限定されない、抗ＣＴＬＡ４抗体が挙げられる。

【０４１２】

本明細書に定義の式Ｉの化合物は、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、およびアテゾリズマブを含むがそれに限定されない、抗ＰＤ－１およびＰＤＬ－１抗体との組み合わせで使用するために特に好適である。

【０４１３】

一般式（Ｉ）のＣＤ７３阻害剤は、ＣＡＲ－Ｔ細胞治療薬を含むがそれに限定されない、細胞ベースの免疫療法薬およびがんワクチンとの組み合わせで使用することもできる。

【０４１４】

さらなる抗増殖／抗がん化学療法剤の例としては、ＭＥＫ（例えばＭＥＫ１、ＭＥＫ２、またはＭＥＫ１およびＭＥＫ２）阻害剤（例えばＸＬ５１８、ＣＩ－１０４０、ＰＤ０３５９０１、セルメチニブ／ＡＺＤ６２４４、ＧＳＫ１　１２０２１２／トラメチニブ、ＧＤＣ－０９７３、ＡＲＲＹ－１６２、ＡＲＲＹ－３００、ＡＺＤ８３３０、ＰＤ０３２５９０１、Ｕ０１２６、ＰＤ９８０５９、ＴＡＫ－７３３、ＰＤ３　１８０８８、ＡＳ７０３０２６、ＢＡＹ　８６９７６６）、アルキル化剤（例えばシクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、メルファラン、メクロレタミン、ウラムスチン、チオテパ、ニトロソ尿素、ナイトロジェンマスタード（例えばメクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（例えばヘキサメチルメラミン、チオテパ）、アルキルスルホネート（例えばブスルファン）、ニトロソ尿素（例えばカルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン）、トリアゼン（ダカルバジン））、代謝拮抗剤（例えば５－アザチオプリン、ロイコボリン、カペシタビン、フルダラビン、ゲムシタビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、葉酸類似体（例えばメトトレキサート）、またはピリミジン類似体（例えばフルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン）、プリン類似体（例えばメルカプトプリン

、チオグアニン、ペントスタチン）、など）、植物アルカロイド（例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、パクリタキセル、ドセタキセルなど）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えばイリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド（ＶＰ１６）、リン酸エトポシド、テニポシドなど）、抗腫瘍抗生物質（例えばドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、プリカマイシンなど）、白金系化合物または白金含有剤（例えばシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン）、アントラセンジオン（例えばミトキサントロン）、置換尿素（例えばヒドロキシ尿素）、メチルヒドラジン誘導体（例えばプロカルバジン）、副腎皮質抑制剤（例えばミトタン、アミノグルテチミド）、エピポドフィロトキシン（例えばエトポシド）、抗生物質（例えばダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン）、酵素（例えばＬ－アスパラギナーゼ）、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達阻害剤（例えばＵ０１２６、ＰＤ９８０５９、ＰＤ１８４３５２、ＰＤ０３２５９０１、ＡＲＲＹ－１４２８８６、ＳＢ２３９０６３、ＳＰ６００１２５、ＢＡＹ　４３－９００６、ワートマニン、またはＬＹ２９４００２）、Ｓｙｋ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、抗体（例えばリツキサン）、ゴシポール、ゲナセンス、ポリフェノールＥ、クロロフシン、オールトランスレチノイン酸（ＡＴＲＡ）、ブリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（ＴＲＡＩＬ）、５－アザ－２’－デオキシシチジン、オールトランスレチノイン酸、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ゲムシタビン、イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標））、ゲルダナマイシン、１７－Ｎ－アリルアミノ－１７－デメトキシゲルダナマイシン（１７－ＡＡＧ）、フラボピリドール、ＬＹ２９４００２、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、ＢＡＹ　１１－７０８２、ＰＫＣ４１２、ＰＤ１８４３５２、２０－エピ－１，２５ジヒドロキシビタミンＤ３；５－エチニルウラシル；アビラテロン；アクラルビシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ＡＬＬ－ＴＫアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレブリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管新生阻害剤；アンタゴニストＤ；アンタゴニストＧ；アンタレリクス；抗背側化形態形成タンパク質１；抗アンドロゲン物質（前立腺がん）；抗エストロゲン物質；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシネート；アポトーシス遺伝子調節剤；アポトーシス制御剤；アプリン酸；ａｒａ－ＣＤＰ－ＤＬ－ＰＴＢＡ；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン１；アキシナスタチン２；アキシナスタチン３；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バッカチンＩＩＩ誘導体；バラノール；バチマスタット；ＢＣＲ／ＡＢＬアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；β－ラクタム誘導体；β－アレチン；ベタクラマイシンＢ；ベツリン酸；ｂＦＧＦ阻害剤；ビカルタミド；ビサントレン；ビスアジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンＡ；ビゼレシン；ブレフラート；ブロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシイミン；カルシポトリオール；カルホスチンＣ；カンプトテシン誘導体；カナリアポックスＩＬ－２；カペシタビン；カルボキサミド－アミノ－トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；ＣａＲｅｓｔ　Ｍ３；ＣＡＲＮ　７００；軟骨由来阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（ＩＣＯＳ）；カスタノスペルミン；セクロピンＢ；セトロレリクス；クロリン；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シスポルフィリン；クラドリビン；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンＡ；コリスマイシンＢ；コンブレタスタチンＡ４；コンブレタスタチン類似体；コナゲニン；クラムベシジン８１６；クリスナトール；クリプトフィシン８；クリプトフィシンＡ誘導体；クラシンＡ；シクロペンタアントラキノン；シクロプラタム（ｃｙｃｌｏｐｌａｔａｍ）；シペマイシン；シタラビンオクホスファート；細胞溶解因子；シトスタチン；ダクリキシマブ（ｄａｃｌｉｘｉｍａｂ）；デシタビン；デヒドロジデムニンＢ；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシホスファミド（ｄｅｘｉｆｏｓｆａｍｉｄｅ）；デクスラゾキサン；デクスベラパミル；ジアジクオン；ジデムニンＢ；ジドックス；ジエチルノルスペルミ

ン；ジヒドロ－５－アザシチジン；９－ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマイシンＳＡ；エブセレン；エコムスチン；エデルホシン；エドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エピルビシン；エプリステリド；エストラムスチン類似体；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン酸エトポシド；エクセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；塩酸フルオロダウノルビシン；ホルフェニメクス；ホルメスタン；ホストリエシン；ホテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリクス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルビシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモホシン；イロマスタット；イミダゾアクリドン；イミキモド；免疫賦活ペプチド；インスリン様増殖因子１受容体阻害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；ヨーベングアン；ヨードドキソルビシン；４－イポメアノール；イロプラクト（ｉｒｏｐｌａｃｔ）；イルソグラジン；イソベンガゾール（ｉｓｏｂｅｎｇａｚｏｌｅ）；イソホモハリコンドリンＢ；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリドＦ；ラメラリンＮトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球αインターフェロン；リュープロリド＋エストロゲン＋プロゲステロン；リュープロレリン；レバミゾール；リアロゾール；直鎖ポリアミン類似体；親油性二糖ペプチド；親油性白金化合物；リッソクリナミド７；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリビン；ルルトテカン；ルテチウムテキサフィリン；リソフィリン；細胞溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンＡ；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリライシン阻害剤；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；ＭＩＦ阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミスマッチ二本鎖ＲＮＡ；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシン類似体；ミトナフィド；マイトトキシン線維芽細胞増殖因子－サポリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム（ｍｏｌｇｒａｍｏｓｔｉｍ）；抗ヒト絨毛性ゴナドトロピンモノクローナル抗体；モノホスホリルリピドＡ＋マイコバクテリウム細胞壁ｓｋ；モピダモール；多剤耐性遺伝子阻害剤；多発性腫瘍抑制因子１系治療薬；マスタード抗がん剤；ミカペルオキシドＢ；マイコバクテリウム細胞壁抽出物；ミリアポロン；Ｎ－アセチルジナリン；Ｎ置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスチップ（ｎａｇｒｅｓｔｉｐ）；ナロキソン＋ペンタゾシン；ナパビン（ｎａｐａｖｉｎ）；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルビシン；ネリドロン酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素調節剤；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン（ｎｉｔｒｕｌｌｙｎ）；０６－ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダンセトロン；オンダンセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導物質；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パラウアミン；パルミトイルリゾキシン；パミドロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペグアスパルガーゼ；ペルデシン；ポリ硫酸ペントサンナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール（ｐｅｎｔｒｏｚｏｌｅ）；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；酢酸フェニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニル；塩酸ピロカルピン；ピラルビシン；ピリトレキシム；プラセチンＡ；プラセチンＢ；プラスミノーゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合物；白金－トリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビス－アクリドン；プロスタグランジンＪ２；プロテアソーム阻害剤；プロテインＡ系免疫調節剤；タンパク質キナーゼＣ阻害剤；微細藻類タンパク質キナーゼＣ阻害剤；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシ

ル化ヘモグロビン－ポリオキシエチレン重合体；ｒａｆアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；ｒａｓファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；ｒａｓ阻害剤；ｒａｓ－ＧＡＰ阻害剤；脱メチル化レテリプチン；レニウムＲｅ　１８６エチドロネート；リゾキシン；リボザイム；ＲＩＩレチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメクス；ルビギノンＢ１；ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン；ＳａｒＣＮＵ；サルコフィトールＡ；サルグラモスチム；Ｓｄｉ　１模倣体；セムスチン；老化由来阻害剤１；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達調節剤；単鎖抗原結合タンパク質；シゾフラン（ｓｉｚｏｆｕｒａｎ）；ソブゾキサン；ボロカプテートナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール（ｓｏｌｖｅｒｏｌ）；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルホス酸；スピカマイシンＤ；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンギスタチン１；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分裂阻害剤；スチピアミド；ストロメライシン阻害剤；スルフィノシン；過度活動性血管作動性腸管ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ（ｓｕｒａｄｉｓｔａ）；スラミン；

スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフール；テルラピリリウム；テロメラーゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；トロンボポエチン模倣体；チマルファシン；チモポイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリビン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；ＵＢＣ阻害剤；ウベニメクス；泌尿生殖洞由来増殖阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンＢ；ベクター系、赤血球遺伝子治療薬；ベラレソール；ベラミン（ｖｅｒａｍｉｎｅ）；ベルジン（ｖｅｒｄｉｎｓ）；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン（ｖｉｎｘａｌｔｉｎｅ）；ビタキシン（ｖｉｔａｘｉｎ）；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；ジノスタチンスチマラマー、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシビシン；アクラルビシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン（ａｍｂｏｍｙｃｉｎ）；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；塩酸ビサントレン；ビスナフィドジメシレート；ビゼレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナルナトリウム；ブロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルビシン；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン（ｃｉｒｏｌｅｍｙｃｉｎ）；クラドリビン；クリスナトールメシレート；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルビシン；デシタビン；デキソルマプラチン；デザグアニン；デザグアニンメシレート；ジアジクオン；ドキソルビシン；塩酸ドキソルビシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロマート；エピプロピジン；塩酸エピルビシン；エルブロゾール；塩酸エソルビシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロキシウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルオロシタビン（ｆｌｕｏｒｏｃｉｔａｂｉｎｅ）；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルビシン；イホスファミド；イイモホシン（ｉｉｍｏｆｏｓｉｎｅ）；インターロイキン２（組換えインターロイキン２またはｒＩＬ．ｓｕｂ．２を含む）；インターフェロンα－２ａ；インターフェロンα－２ｂ；インターフ

ェロンα－ｎ１；インターフェロンα－ｎ３；インターフェロンβ－１ａ；インターフェロンγ－１ｂ；イプロプラチン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸リュープロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；マイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスペル；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン（ｐｅｌｉｏｍｙｃｉｎ）；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルホスファミド；ピポブロマン；ピポスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼン；スパルホサートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフール；塩酸テロキサントロン；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリビン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツブロゾール；ウラシルマスタード；ウレデパ；バプレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシナート；硫酸ビンロイロシン；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルビシン、Ｇ２－Ｍ期の細胞を停止させる、および／または微小管の形成もしくは安定性を調節する、薬剤（例えば、Ｔａｘｏｌ（商標）（すなわちパクリタキセル）、Ｔａｘｏｔｅｒｅ（商標）、タキサン骨格を含む化合物、エルブロゾール（すなわちＲ－５５１０４）、ドラスタチン１０（すなわちＤＬＳ－１０およびＮＳＣ－３７６１２８）、イセチオン酸ミボブリン（すなわちＣＩ－９８０として）、ビンクリスチン、ＮＳＣ－６３９８２９、ジスコデルモリド（すなわちＮＶＰ－ＸＸ－Ａ－２９６として）、ＡＢＴ－７５１（Ａｂｂｏｔｔ、すなわちＥ－７０１０）、アルトリルチン（Ａｌｔｏｒｈｙｒｔｉｎｓ）（例えばアルトリルチンＡおよびアルトリルチンＣ）、スポンギスタチン（例えばスポンギスタチン１、スポンギスタチン２、スポンギスタチン３、スポンギスタチン４、スポンギスタチン５、スポンギスタチン６、スポンギスタチン７、スポンギスタチン８、およびスポンギスタチン９）、塩酸セマドチン（すなわちＬＵ－１０３７９３およびＮＳＣ－Ｄ－６６９３５６）、エポチロン（例えばエポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ（すなわちデスオキシエポチロンＡまたはｄＥｐｏＡ）、エポチロンＤ（すなわちＫＯＳ－８６２、ｄＥｐｏＢ、およびデスオキシエポチロンＢ）、エポチロンＥ、エポチロンＦ、エポチロンＢ　Ｎ－オキシド、エポチロンＡ　Ｎ－オキシド、１６－アザ－エポチロンＢ、２１－アミノエポチロンＢ（すなわちＢＭＳ－３　１０７０５）、２１－ヒドロキシエポチロンＤ（すなわちデスオキシエポチロンＦおよびｄＥｐｏＦ）、２６－フルオロエポチロン）、アウリスタチンＰＥ（すなわちＮＳＣ－６５４６６３）、ソブリドチン（すなわちＴＺＴ－１０２７）、硫酸ビンクリスチン、クリプトフィシン５２（すなわちＬＹ－３５５７０３）、ビチレブアミド（Ｖｉｔｉｌｅｖｕａｍｉｄｅ）、ツブリシンＡ、カナデンソール、センタウレイジン（すなわちＮＳＣ－１０６９６９）、オンコシジンＡ１（すなわちＢＴＯ－９５６およびＤＦ　Ｅ）、フィジアノリドＢ、ラウリマリド、ナルコシン（ＮＳＣ－５３６６としても知られる）、ナスカピン（Ｎａｓｃａｐｉｎｅ）、ヘミアステルリン、バナドセンアセチルアセトネート、モナストロール（Ｍｏｎｓａｔｒｏｌ）、イナノシン（Ｉｎａｎｏｃｉｎｅ）（すなわちＮＳＣ－６９８６６６）、エロイテロビン（例えばデスメチルエロイテロビン、デスアセチルエロイテロビン、イソエロイテロビンＡ、およびＺエロイテロビン）、カリベオシド

、カリベオリン、ハリコンドリンＢ、ジアゾナミドＡ、タッカロノリドＡ、ジオゾスタチン（Ｄｉｏｚｏｓｔａｔｉｎ）、（－）－フェニラヒスチン（すなわちＮＳＣＬ－９６Ｆ０３７）、ミオセベリンＢ、リン酸レスベラスタチンナトリウム（Ｒｅｓｖｅｒａｓｔａｔｉｎ　ｐｈｏｓｐｈａｔｅ　ｓｏｄｉｕｍ）、ステロイド（例えばデキサメタゾン）、フィナステリド、アロマターゼ阻害剤、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト（ＧｎＲＨ）、例えばゴセレリンまたはリュープロリド、副腎皮質ステロイド（例えばプレドニゾン）、プロゲスチン（例えばカプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン）、エストロゲン（例えばジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール）、抗エストロゲン物質（例えばタモキシフェン）、アンドロゲン（例えばプロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン）、抗アンドロゲン物質（例えばフルタミド）、免疫賦活剤（例えばカルメット－ゲラン桿菌（ＢＣＧ）、レバミゾール、インターロイキン２、α－インターフェロンなど）、モノクローナル抗体（例えば抗ＣＤ２０、抗Ｆ£ＥＲ２、抗ＣＤ５２、抗ＵＬＡ－ＤＲ、および抗ＶＥＧＦモノクローナル抗体）、免疫毒素（例えば抗ＣＤ３３モノクローナル抗体－カリケアマイシン結合体、抗ＣＤ２２モノクローナル抗体－シュードモナス外毒素結合体など）、放射免疫療法薬（例えば抗ＣＤ２０モノクローナル抗体とＩｎ、９０Ｙ、またはＩとの結合体など）、トリプトリド、ホモハリントニン、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、トポテカン、イトラコナゾール、ビンデシン、セリバスタチン、ビンクリスチン、デオキシアデノシン、セルトラリン、ピタバスタチン、イリノテカン、クロファジミン、５－ノニルオキシトリプタミン、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ＥＧＦＲ阻害剤、上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）標的化治療薬または治療剤（例えばゲフィチニブ（Ｉｒｅｓｓａ（商標））、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ（商標））、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（商標））、ラパチニブ（Ｔｙｋｅｒｂ（商標））、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（商標））、バンデタニブ（Ｃａｐｒｅｌｓａ（商標））、アファチニブ／ＢＩＢＷ２９９２、ＣＩ－１０３３／カネルチニブ、ネラチニブ／ＨＫＩ－２７２、ＣＰ－７２４７１４、ＴＡＫ－２８５、ＡＳＴ－１３０６、ＡＲＲＹ３３４５４３、ＡＲＲＹ－３８０、ＡＧ－１４７８、ダコミチニブ／ＰＦ２９９８０４、ＯＳＩ－４２０／デスメチルエルロチニブ、ＡＺＤ８９３１、ＡＥＥ７８８、ペリチニブ／ＥＫＢ－５６９、ＣＵＤＣ－１０１、ＷＺ８０４０、ＷＺ４００２、ＷＺ３１４６、ＡＧ－４９０、ＸＬ６４７、ＰＤ１５３０３５、ＢＭＳ－５９９６２６）、ソラフェニブ、イマチニブ、スニチニブ、ダサチニブ、ホルモン療法薬、などのうちいずれか１種または複数が挙げられるがそれに限定されない。

【０４１５】

上記に示すように、本発明の併用療法は、処置薬の個々の成分を同時に、順次に、または個別に投与することで行うことができる。これらの併用製剤では、先に記載の投与量範囲内の本発明の化合物、および承認された投与量範囲内の他の薬学的に有効な薬剤が使用される。

【０４１６】

本発明のこの態様によれば、上記定義の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物と、１種または複数のさらなる抗増殖／抗がん剤とを含む、がん（例えば、固形腫瘍を包含するがん）の処置における使用のための組み合わせが提供される。

【０４１７】

本発明のこの態様によれば、上記定義の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物と、上記で列挙されたものから選択される１種または複数のさらなる抗増殖／抗がん剤とを含む、増殖性状態、例えばがん（例えば、固形腫瘍を包含するがん）の処置における使用のための組み合わせも提供される。

【０４１８】

本発明のさらなる態様では、上記に列挙されるものから任意選択的に選択される別の抗腫瘍剤との組み合わせでのがんの処置における使用のための、本発明の化合物、またはそ

の薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が提供される。
【０４１９】
本明細書では、「組み合わせ」という用語が使用される場合、これが同時投与、個別投与、または順次投与を意味するということを理解すべきである。本発明の１つの態様では、「組み合わせ」とは同時投与を意味する。本発明の別の態様では、「組み合わせ」とは個別投与を意味する。本発明のさらなる態様では、「組み合わせ」とは順次投与を意味する。投与が順次投与または個別投与である場合、第２の成分の投与の遅延は、組み合わせの有益な効果を失わせるものであるべきではない。
【０４２０】
本発明のさらなる態様によれば、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物と、抗腫瘍剤（上記に列挙されるものから任意選択的に選択される）との組み合わせを、薬学的に許容される希釈剤または担体との組み合わせで含む、医薬組成物が提供される。
【実施例】
【０４２１】
一般的条件：
質量スペクトルをＬＣ－ＭＳシステム上でエレクトロスプレーイオン化を使用して実行した。これらは、ＰＤＡおよびＱＤａ質量検出器を備えたＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　Ｈ－Ｃｌａｓｓ　ＵＰＬＣか、Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ（バイナリポンプ／ＰＤＡ検出器）＋　ＺＱ質量分析計もしくはＡｃｑｕｉｔｙ　ｉ－Ｃｌａｓｓ（クォータナリポンプ／ＰＤＡ検出器）＋　Ｑｕａｔｔｒｏ　Ｍｉｃｒｏ質量分析計か、Ｗａｔｅｒｓ　ＰＤＡおよびＥＬＳ検出器を備えたＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ｕＰＬＣシステムか、またはＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－ＭＳ－２０１０ＥＶシステムを使用して実行した。［Ｍ＋Ｈ］＋とはモノアイソトピック分子量を意味する。
【０４２２】
ＮＭＲスペクトルをＢｒｕｋｅｒ　Ｕｌｔｒａｓｈｉｅｌｄ　５００ＭＨｚ　ＮＭＲ分光計またはＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　ＩＩＩ　ＨＤ　４００ＭＨｚ　ＮＭＲ分光計上で実行した。スペクトルを２９８Ｋで記録し、溶媒ピークを基準とした。
【０４２３】
以下の実施例は本発明を例示するように意図されており、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。温度は摂氏度で示される。別途言及がない限り、すべての蒸発は減圧下で、好ましくは約１５ｍｍＨｇ～１００ｍｍＨｇ（＝２０～１３３ｍｂａｒ）で行われる。最終生成物、中間体、および出発原料の構造は、標準的分析法、例えば微量分析、ならびに分光特性、例えばＭＳおよびＮＭＲによって確認される。使用される略語は、当技術分野において慣行的なものである。定義されていない場合、用語は一般に許容されている意味を有する。
【０４２４】
略語
ｂｒ　ブロード
ＣＤＩ　１，１’－カルボニルジイミダゾール
ｄ　二重項
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ｄｄ　二重項の二重項
ＤＩＰＥＡ　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡ　ジメチルアセトアミド
ＤＭＡＰ　４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＥｔＯＨ　エタノール

ＨＡＴＵ　Ｎ－［（ジメチルアミノ）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ－［４，５－ｂ］ピリジン－１－イルメチレン］－Ｎ－メチルメタンアミニウム　ヘキサフルオロホスフェート　Ｎ－オキシド
ＨＰＬＣ　高圧液体クロマトグラフィー
ＬＣ－ＭＳ　液体クロマトグラフィーおよび質量分析
ＬＤＡ　リチウムジイソプロピルアミド
ｍ　多重項
ｍＣＰＢＡ　ｍ－クロロ過安息香酸
ＭｅＣＮ　アセトニトリル
ＭｅＯＨ　ＭｅＯＨ
ＭＳ　質量分析
ｍｉｎ（ｓ）　分
ｍＬ　ミリリットル
ｍ／ｚ　質量電荷比
ＮＢＳ　Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＭＰ　Ｎ－メチル－２－ピロリドン
ＮＭＲ　核磁気共鳴
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$　［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）ジクロリド
ｐＴＳＡ　ｐ－トルエンスルホン酸
Ｒｔ　保持時間
ｓ　一重項
ｔ　三重項
ＴＢＡＢ　臭化テトラブチルアンモニウム
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＦＡＡ　無水トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
Ｘ－ｐｈｏｓ　２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル

【０４２５】

以下の実施例に関して、好ましい実施形態の化合物を、本明細書に記載の方法、または当技術分野において公知である他の方法を使用して合成した。

【０４２６】

好ましい実施形態の様々な出発原料、中間体、および化合物を適宜、沈殿、濾過、結晶化、蒸発、蒸留、およびクロマトグラフィーなどの従来の技術を使用して単離および精製することができる。別途記載がない限り、すべての出発原料を商業的供給業者から得て、精製せずに使用する。化合物から塩を公知の塩形成手順によって調製することができる。

【０４２７】

別途指示がない限り、分析用ＨＰＬＣ条件は以下の通りである。

【０４２８】

機器：ＬＣ－ＭＳ－１：
方法２Ａ
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８　２．１×５０ｍｍ　１．７μｍ
カラム温度：５０℃
流量：０．８ｍＬ／分
溶離液：Ａ：Ｈ$_2$Ｏ、０．１％ギ酸、Ｂ：ＭｅＣＮ
勾配：０．０～１．８分　２～９８％　Ｂ、１．８～２．１分　９８％　Ｂ、２．１～２．５　９８％　Ａ

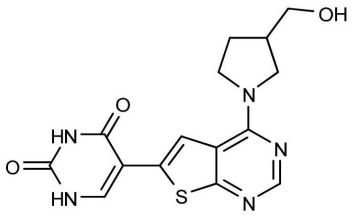
【０４２９】

方法２Ｂ

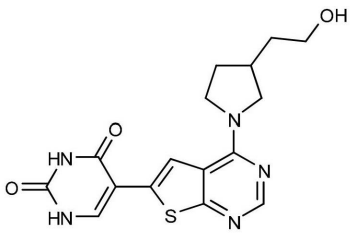
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８　２．１×５０ｍｍ　１．７μｍ
カラム温度：５０℃
流量：０．８ｍＬ／分
溶離液：Ａ：H_2O、０．１％アンモニア、Ｂ：ＭｅＣＮ
勾配：０．０～１．８分　２～９８％　Ｂ、１．８～２．１分　９８％　Ｂ、２．１～２．５　９８％　Ａ
【０４３０】
方法８Ａ
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８　２．１×５０ｍｍ　１．７μｍ
カラム温度：５０℃
溶離液：Ａ：H_2O、０．１％ギ酸、Ｂ：ＭｅＣＮ
流量：０．６ｍＬ／分
勾配：０．５～６．５分　２～９８％　Ｂ、６．５～７．６分　９８％　Ｂ、７．６～８．０　９８％　Ａ
【０４３１】
方法８Ｂ
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８　２．１×５０ｍｍ　１．７μｍ
カラム温度：５０℃
溶離液：Ａ：H_2O、０．１％アンモニア、Ｂ：ＭｅＣＮ
流量：０．６ｍＬ／分
勾配：０．５～６．５分　２～９８％　Ｂ、６．５～７．６分　９８％　Ｂ、７．６～８．０　９８％　Ａ
【０４３２】
方法８Ｂ［０～１０％］
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８　２．１×５０ｍｍ　１．７μｍ
カラム温度：５０℃
溶離液：Ａ：Ｈ２Ｏ、０．１％アンモニア、Ｂ：ＭｅＣＮ
流量：０．６ｍＬ／分
勾配：０．０～０．５分　２％　Ｂ；０．５～６．５分　２～１０％　Ｂ；６．５～７．５分　９８％　Ｂ；７．５～７．６分　２％　Ｂ；７．６～８．０　２％　Ｂ
【０４３３】
機器：ＬＣ－ＭＳ－２：
方法２Ａ
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８　２．１×５０ｍｍ　１．７μｍ
カラム温度：５０℃
流量：０．８ｍＬ／分
溶離液：Ａ：H_2O、Ｂ：ＭｅＣＮ、　Ｃ：５０％　H_2O／５０％　ＭｅＣＮ　＋　２．０％ギ酸
勾配：０．０～１．７分　０～９５％　Ｂ、５％　Ｃ；１．７～２．１分　９５％　Ｂ、５％　Ｃ；２．１～２．５分　９５％　Ａ、５％　Ｃ
【０４３４】
方法２Ｂ
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８　２．１×５０ｍｍ　１．７μｍ
カラム温度：５０℃
流量：０．８ｍＬ／分
溶離液：Ａ：H_2O、Ｂ：ＭｅＣＮ、Ｃ：５０％　H_2O／５０％　ＭｅＣＮ　＋　２．０％アンモニア（水性）
勾配：０．０～１．７分　０～９５％　Ｂ、５％　Ｄ；１．７～２．１分　９５％　Ｂ、５％　Ｄ；２．１～２．５分　９５％　Ａ、５％　Ｄ
【０４３５】

方法８Ａ
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８　２．１×５０ｍｍ　１．７μｍ
カラム温度：５０℃
流量：０．８ｍＬ／分
溶離液：Ａ：$Ｈ_2Ｏ$、Ｂ：ＭｅＣＮ、Ｃ：５０％　$Ｈ_2Ｏ$／５０％　ＭｅＣＮ　＋　２．０％ギ酸
勾配：０．０～０．５分　９５％　Ａ、５％　Ｃ；０．５～６．５分　０～９５％　Ｂ、５％　Ｃ；６．６～７．５分　９５％　Ｂ、５％　Ｃ；７．５～７．６分　０～９５％　Ａ、５％　Ｃ；７．６～８．０分　９５％　Ａ、５％　Ｃ
【０４３６】
方法８Ｂ
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８　２．１×５０ｍｍ　１．７μｍ
カラム温度：５０℃
流量：０．８ｍＬ／分
溶離液：Ａ：$Ｈ_2Ｏ$、Ｂ：ＭｅＣＮ、Ｃ：５０％　$Ｈ_2Ｏ$／５０％　ＭｅＣＮ　＋　２．０％アンモニア（水性）
勾配：０．０～０．５分　９５％　Ａ、５％　Ｄ；０．５～６．５分　０～９５％　Ｂ、５％　Ｄ；６．６～７．５分　９５％　Ｂ、５％　Ｄ；７．５～７．６分　０～９５％　Ａ、５％　Ｄ；７．６～８．０分　９５％　Ａ、５％　Ｄ
【０４３７】
機器：ＬＣ－ＭＳ
方法７Ａ
カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｋｉｎｅｔｉｘ－ＸＢ　Ｃ１８　２．１×１００ｍｍ、１．７μｍ
カラム温度：４０℃
溶離液：Ａ：$Ｈ_2Ｏ$、０．１％ギ酸、Ｂ：アセトニトリル、０．１％ギ酸
流量：０．６ｍＬ／分
勾配：０～５．３分　５～１００％　Ｂ、５．３～５．８分　１００％　Ｂ、５．８～５．８２分　１００～５％　Ｂ、５．８２～７．００分　５％　Ｂ
【０４３８】
方法７Ｂ
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＵＰＬＣ（登録商標）ＢＥＨ（商標）Ｃ１８、２．１ｍｍ×１００ｍｍ、１．７μｍカラム
カラム温度：５５℃
溶離液：Ａ：ｐＨ１０に緩衝された２ｍＭ炭酸水素アンモニウム、Ｂ：アセトニトリル
流量：０．６ｍＬ／分
勾配：０～５．３分　５～１００％　Ｂ、５．３～５．８分　１００％　Ｂ、５．８～５．８２分　１００～５％　Ｂ、５．８２～７．００分　５％　Ｂ
【０４３９】
方法２Ａ
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＵＰＬＣ（登録商標）ＢＥＨ（商標）Ｃ１８　２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ
カラム温度：４０℃
溶離液：Ａ：Ｈ２Ｏ、０．１％ギ酸、Ｂ：アセトニトリル、０．１％ギ酸
流量：０．９ｍＬ／分
勾配：０～１．１０分　５～１００％　Ｂ、１．１０～１．３５分　１００％　Ｂ、１．３５～１．４０分　１００～５％　Ｂ、１．４０～１．５０分　５％　Ｂ
【０４４０】
方法２Ｂ
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＵＰＬＣ（登録商標）ＢＥＨ（商標）Ｃ１８　２．１×３０ｍｍ

、１．７μｍ
カラム温度：２０２０年９月２１日から５５℃、その前は４０℃
溶離液：Ａ：ｐＨ１０に緩衝された２ｍＭ炭酸水素アンモニウム、Ｂ：アセトニトリル
流量：１ｍＬ／分
勾配：０～１．１０分　１～１００％　Ｂ、１．１０～１．３５分　１００％　Ｂ、１．３５～１．４０分　１００％　Ｂ、１．４０～１．８０分　１％　Ｂ
【０４４１】
［実施例１］
５－［４－［３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０４４２】
【化１５】



【０４４３】
５－（４－クロロチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（中間体Ｄ）（８０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ピロリジン－３－イルメタノール（３７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７３ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（３ｍＬ）に溶解させ、７０℃で終夜加熱した。得られた混合物を室温に冷却した後、濾過した。収集した固体をＭｅＣＮ（５ｍＬ）およびジエチルエーテル（５ｍＬ）で洗浄し、水（＋０．１％ギ酸）中５～３５％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製した。生成物を凍結乾燥させた後、ＭｅＣＮと共沸させて標記化合物を黄色固体として得た。
LC-MS-1 (方法8A): Rt 1.52分; MS m/z 346.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.52 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.76 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.72 (m, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H).
【０４４４】
［実施例１．１］
５－［４－［３－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０４４５】
【化１６】



【０４４６】
５－（４－クロロチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（中間体Ｄ）および２－ピロリジン－３－イルエタノールから実施例１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2 (方法8A): Rt 1.91分; MS m/z 360.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6 @ 70℃) δ 11.53 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.51 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 3H).

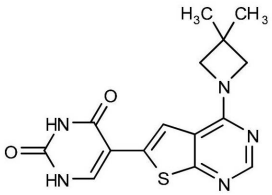
【０４４７】

［実施例１．２］

５－［４－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０４４８】

【化１７】



【０４４９】

５－（４－クロロチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（中間体Ｄ）および３，３－ジメチルアゼチジン塩酸塩から実施例１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-1 (方法8A): Rt 1.93分; MS m/z 330.2 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.53 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.08 (s, 4H), 1.34 (s, 6H).

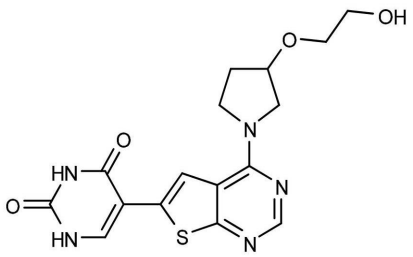
【０４５０】

［実施例１．３］

５－［４－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０４５１】

【化１８】



【０４５２】

５－（４－クロロチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（中間体Ｄ）および２－ピロリジン－３－イルオキシエタノール塩酸塩から実施例１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-1 (方法8A): Rt 1.53分; MS m/z 376.2 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.54 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.55 - 3.44 (m, 4H), 2.21 - 2.00 (m, 2H).

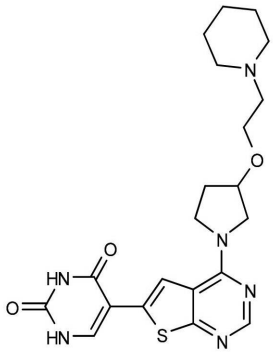
【０４５３】

［実施例２］

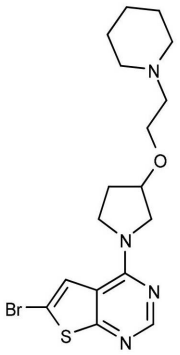
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０４５４】

【化１９】

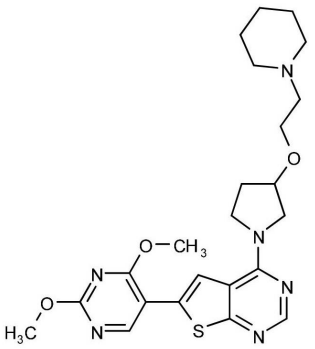


【０４５５】
工程１：
６－ブロモ－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン
【０４５６】
【化２０】



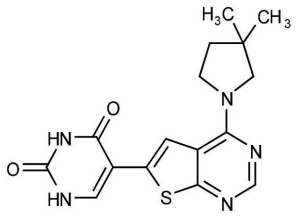
【０４５７】
６－ブロモ－４－クロロ－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（３３０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）および１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン二塩酸塩（４３０ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．９２ｍＬ、５．２９ｍｍｏｌ）を加え、溶液を８０℃で３時間加熱した。追加のＤＩＰＥＡ（０．４６ｍＬ、２．６５ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を８０℃で３０分間続けた。得られた混合物を室温に冷却し、溶液を減圧濃縮した後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中２～１０％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を桃色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2B): Rt 1.66分; MS m/z 411.0/413.0 = [M+H]+
1H NMR (500 MHz, メタノール-d4) δ 8.27 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.93 - 3.74 (m, 4H), 3.09 - 2.83 (m, 6H), 2.31 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.71 (s, 4H), 1.56 (s, 2H).
【０４５８】
工程２：
６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン
【０４５９】

【化２１】



【０４６０】
６－ブロモ－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程１）（７０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（７８ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）および水（０．２５ｍＬ）中脱気溶液にＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸（４７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた。フラスコを排気し、窒素（３×サイクル）を充填し、溶液を１００℃で１時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中２～８％　１Ｍ　NH_3　ＭｅＯＨ溶液の勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を褐色固体として得た。
LC-MS-1 (方法2B): Rt 1.47分; MS m/z 471.3 = [M+H]+
1H NMR (500 MHz, メタノール-d4) δ 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 2.49 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 4H), 2.19 (s, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.45 (p, J = 5.6 Hz, 4H), 1.36 - 1.27 (m, 2H).
【０４６１】
工程３：
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程２）（５８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の１Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ、２ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（１ｍＬ）中撹拌溶液を７０℃で終夜加熱した。室温に冷却して２日間撹拌した後、混合物を減圧濃縮した。水（＋０．１％　ＮＨ４ＯＨ）中２～３０％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、標記化合物をベージュ色固体として得た。
LC-MS-2 (方法8B): Rt 2.21分; MS m/z 443.1 = [M+H]+
1H NMR 70℃ (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.25 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.25 (p, J = 3.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.76 (m, 4H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 2.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 4H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.46 (p, J = 5.6 Hz, 4H), 1.38 - 1.31 (m, 2H).
【０４６２】
［実施例２．１］
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０４６３】

【化２２】



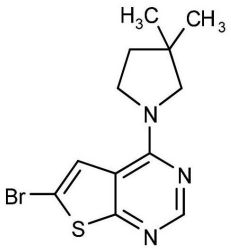
【０４６４】

工程１：

６－ブロモ－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン

【０４６５】

【化２３】



【０４６６】

６－ブロモ－４－クロロ－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジンおよび３，３－ジメチルピロリジン塩酸塩から実施例２の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.70分；MS m/z 311.8/313.8 = [M+H]+

1H NMR（500 MHz, DMSO-d6）δ 8.29（s, 1H）, 7.79（s, 1H）, 3.82（m, 2H）, 3.52（m, 2H）, 1.78（m, 2H）, 1.12（s, 6H）.

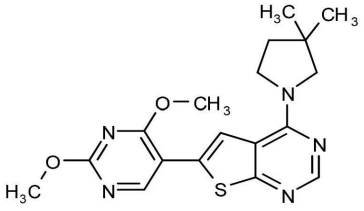
【０４６７】

工程２：

６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン

【０４６８】

【化２４】



【０４６９】

６－ブロモ－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程１）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.53分；MS m/z 372.0 = [M+H]+

1H NMR（500 MHz, DMSO-d6）δ 8.91（s, 1H）, 8.30（s, 1H）, 7.98（s, 1H）, 4.02（m, 8H）, 3.58（s, 2H）, 1.82（s, 2H）, 1.14（s, 6H）.

【０４７０】

工程３：

５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程２）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２の工程３と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.32分; MS m/z 344.0 = [M+H]+
1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.51 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.88 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H).

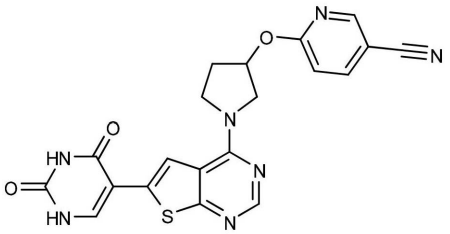
【０４７１】

［実施例３］

６－［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル

【０４７２】

【化２５】



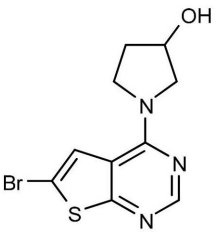
【０４７３】

工程１：

１－（６－ブロモチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピロリジン－３－オール

【０４７４】

【化２６】



【０４７５】

６－ブロモ－４－クロロ－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（３．００ｇ、１２．０２ｍｍｏｌ）およびピロリジン－３－オール（１．２６ｇ、１４．４３ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中撹拌懸濁液を窒素下でＤＩＰＥＡ（８．３８ｍＬ、４８．０９ｍｍｏｌ）により処理し、反応混合物を７０℃で３０分間加熱した。室温に冷却後、得られた懸濁液を濾過し、収集した固体をジエチルエーテル（５ｍＬ）で洗浄し、次に減圧乾燥させて標記化合物をクリーム色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.12分; MS m/z 299.9/301.9 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.08 - 5.01 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.99 - 3.59 (m, 4H), 2.06 - 1.86 (m, 2H).

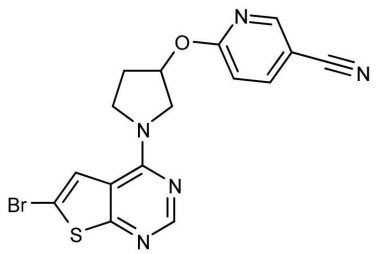
【０４７６】

工程２：

６－［１－（６－ブロモチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル

【０４７７】

【化２７】



【０４７８】

１－（６－ブロモチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピロリジン－３－オール（工程１）（３００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌懸濁液に水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル分散液）（４４ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。６－フルオロピリジン－３－カルボニトリル（１４６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を２０分間続けた。反応液を水（１５ｍＬ）で反応停止させ、混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（４×１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。石油エーテル中０～７５％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を無色固体として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.60分; MS m/z 402.0/404.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.18 - 3.95 (m, 4H), 2.50 - 2.31 (m, 2H).

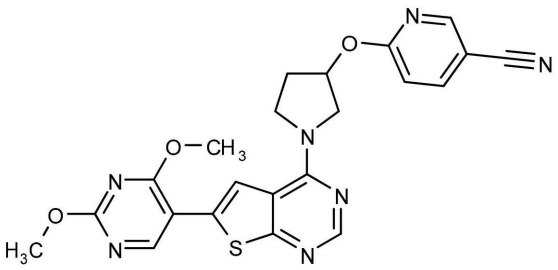
【０４７９】

工程３：

６－［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル

【０４８０】

【化２８】



【０４８１】

６－［１－（６－ブロモチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル（工程２）（３０６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸（２１０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（３４７ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）の撹拌混合物を窒素で１０分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１０分間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水性部分をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中２５～１００％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を明褐色固体として得た。

LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.40分; MS m/z 462.3 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6 @ 343K) δ 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.71 (d, J

= 2.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 5.84 - 5.79 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 1H).

【０４８２】

工程４：

６－［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル

６－［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル（工程３）（３０３ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の１Ｍ　ＨＣｌ（６．５７ｍＬ、６．５７ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（６ｍＬ）中撹拌溶液を７０℃で７時間加熱した。混合物を室温に冷却し、得られた懸濁液を濾取した。固体を水（２０ｍＬ）、ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）、ジエチルエーテル（２０ｍＬ）で洗浄し、減圧乾燥させて標記化合物を黄色固体として得た。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.46分; MS m/z 434.1 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, 酢酸-d4 @ 343K) δ 8.67 - 8.56 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.58 - 4.24 (m, 4H), 2.58 (s, 2H).

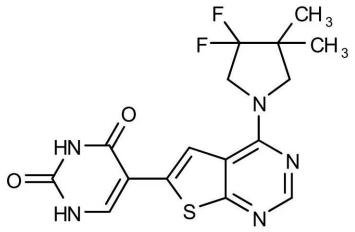
【０４８３】

［実施例４］

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０４８４】

【化２９】



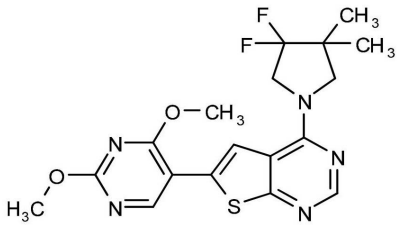
【０４８５】

工程１：

４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン

【０４８６】

【化３０】



【０４８７】

４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（中間体Ａ）（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩（１３３ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ

（０．４５ｍＬ、２．５９ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（３．５ｍＬ）懸濁液を８０℃で１６時間撹拌した。溶液を室温に冷却したところ、懸濁液が形成された。固体を濾去し、ＭｅＣＮ（３×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧濃縮し、石油エーテル中２０～６０％ ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を黄色固体として得た。

LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.57分; MS m/z 408.3 = [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.54 - 4.20 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 1.21 (s, 6H).

【０４８８】

工程２：

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程１）（１４１ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の１Ｍ ＨＣｌ（３．５ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）およびＥｔＯＨ（３．５ｍＬ）懸濁液を７０℃で３時間撹拌した。溶液を室温に冷却したところ、懸濁液が形成された。固体を濾取し、水（３×３ｍＬ）、ＭｅＣＮ（３×３ｍＬ）、およびジエチルエーテル（３×３ｍＬ）で洗浄し、減圧乾燥させた。水（＋０．１％ギ酸）中１５～４０％ ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、標記化合物を無色固体として得た。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.87分; MS m/z 380.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.59 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 3.94 - 3.76 (m, 2H), 1.21 (s, 6H).

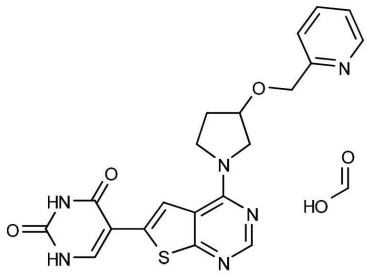
【０４８９】

［実施例４．１］

５－［４－［３－（２－ピリジルメトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン ギ酸塩

【０４９０】

【化３１】



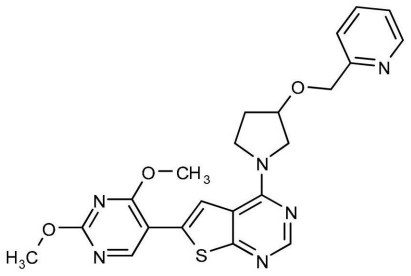
【０４９１】

工程１：

６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－（２－ピリジルメトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン

【０４９２】

【化３２】



【０４９３】

４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（中間体Ａ）および２－（ピロリジン－３－イルオキシメチル）ピリジン二塩酸塩から実施例４の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.15分; MS m/z 451.1 = [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.42 (br s, 1H), 4.20 - 3.70 (m, 10H), 2.27 (br s, 1H), 2.15 (br s, 1H).

【０４９４】

工程２：

５－［４－［３－（２－ピリジルメトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン　ギ酸塩

６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－（２－ピリジルメトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例４の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 1.78分; MS m/z 423.1 = [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 - 11.25 (m, 2H), 8.51 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.97 (br s, 4H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.14 (br s, 1H).

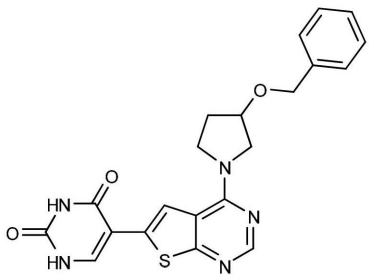
【０４９５】

［実施例４．２］

５－［４－（３－ベンジルオキシピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０４９６】

【化３３】

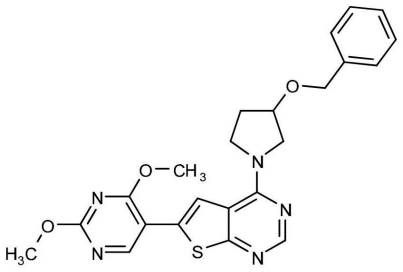


【０４９７】

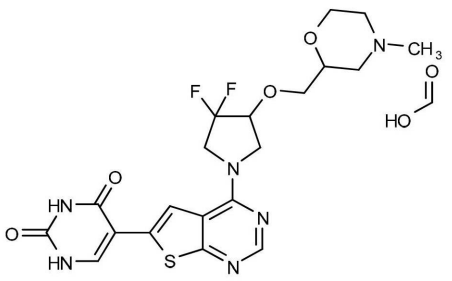
工程１：

４－（３－ベンジルオキシピロリジン－１－イル）－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン

【０４９８】
【化３４】

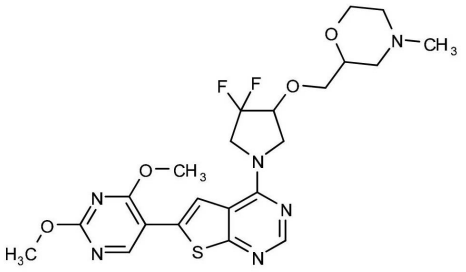


【０４９９】
４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（中間体Ａ）および３－ベンジルオキシピロリジンから実施例４の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1（方法2A）: Rt 1.51分; MS m/z 450.3 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 - 7.14 (m, 4H), 7.32 - 7.15 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 - 4.25 (m, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 4H), 3.97 (s, 6H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H).
【０５００】
工程２：
５－［４－（３－ベンジルオキシピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
４－（３－ベンジルオキシピロリジン－１－イル）－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例４の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1（方法8A）: Rt 2.57分; MS m/z 422.3 = [M+H]+
1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.28 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 5H), 4.64 - 4.57 (m, 2H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 4H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H).
【０５０１】
［実施例４．３］
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン　ギ酸塩
【０５０２】
【化３５】

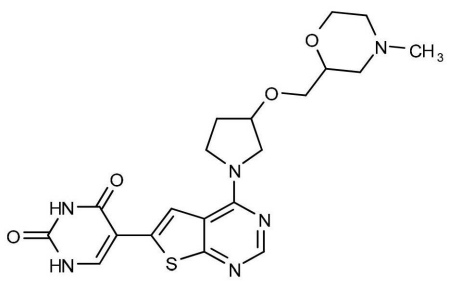


【０５０３】
工程１：
２－［［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］オキシメチル］

－４－メチル－モルホリン
【０５０４】
【化３６】

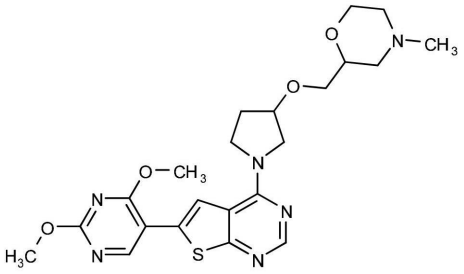


【０５０５】
４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（中間体Ａ）および２－［（４，４－ジフルオロピロリジン－３－イル）オキシメチル］－４－メチル－モルホリン二塩酸塩（中間体Ｈ）から実施例４の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.16分；MS m/z 509.1 = [M+H]+
^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 9.02（s，1H），8.41（s，1H），8.02（s，1H），4.44（br s，1H），4.38 - 4.13（m，3H），4.08（s，3H），4.05 - 3.91（m，4H），3.78 - 3.56（m，4H），3.53 - 3.42（m，1H），2.71 - 2.63（m，1H），2.60 - 2.54（m，1H），2.17 - 2.12（m，3H），1.99 - 1.86（m，1H），1.79 - 1.70（m，1H）.
【０５０６】
工程２：
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン　ギ酸塩
２－［［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］オキシメチル］－４－メチル－モルホリン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例４の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2（方法8A）：Rt 2.02分；MS m/z 481.0 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，酢酸-d4）δ 8.46（s，1H），8.10（d，J = 3.8 Hz，1H），8.06（s，1H），7.92 - 7.85（m，1H），4.41 - 4.02（m，7H），4.02 - 3.79（m，3H），3.65（t，J = 14.1 Hz，1H），3.54（d，J = 12.4 Hz，1H），3.12 - 2.91（m，2H），2.87（s，3H）.
【０５０７】
［実施例４．４］
５－［４－［３－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０５０８】
【化３７】



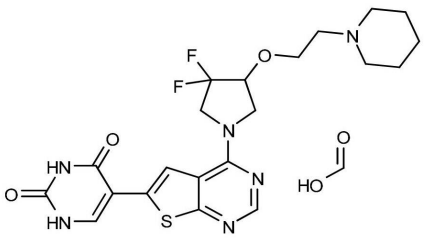
【０５０９】

工程１：
２－［［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシメチル］－４－メチル－モルホリン
【０５１０】
【化３８】



【０５１１】
４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（中間体Ａ）および４－メチル－２－（ピロリジン－３－イルオキシメチル）モルホリン（中間体Ｉ）から実施例４の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1（方法2A）: Rt 0.87分; MS m/z 473.3 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.12 - 3.62 (m, 10H), 3.61 - 3.40 (m, 4H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 5H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.72 (q, J = 9.8 Hz, 1H).
【０５１２】
工程２：
５－［４－［３－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン　ギ酸塩
２－［［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシメチル］－４－メチル－モルホリン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例４の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1（方法8B）: Rt 1.47分; MS m/z 445.3 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, 酢酸-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.24 - 3.81 (m, 7H), 3.82 - 3.60 (m, 3H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.20 - 2.91 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H).
【０５１３】
［実施例５］
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン　ギ酸塩
【０５１４】

【化３９】



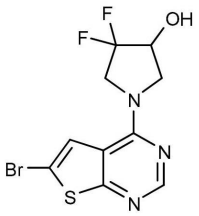
【０５１５】

工程１：

１－（６－ブロモチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール

【０５１６】

【化４０】



【０５１７】

６－ブロモ－４－クロロ－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジンおよび４，４－ジフルオロピロリジン－３－オール塩酸塩から実施例３の工程１と類似して標記化合物を調製した。LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.20分; MS m/z 336.1/338.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.26 (m, 1H), 4.57 - 4.31 (m, 1H), 4.31 - 3.96 (m, 3H), 3.90 - 3.58 (m, 1H).

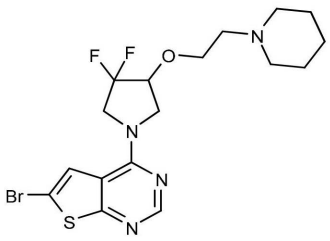
【０５１８】

工程２：

６－ブロモ－４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン

【０５１９】

【化４１】



【０５２０】

１－（６－ブロモチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール（工程１）（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、１－（２－クロロエチル）ピペリジン（中間体Ｊ、工程１）（１０８ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、ＴＢＡＢ（１０８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、および５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）のトルエン（６ｍＬ）中混合物を８０℃で１００分間加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）との間で分配した。相を分離し、水性部分をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～１０％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を黄色油状物として得た。

LC-MS-2（方法2A）: Rt 1.17分; MS m/z 447.0/449.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.41 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 3H), 4.09 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.79 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 1.51 - 1.44 (m, 4H), 1.38 - 1.32 (m, 2H).

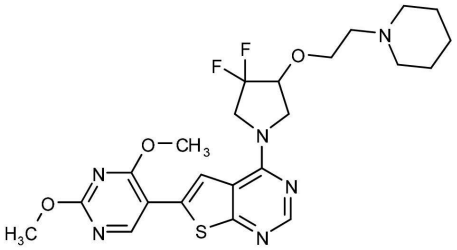
【０５２１】

工程３：

４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン

【０５２２】

【化４２】



【０５２３】

４－［２－［１－（６－ブロモチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］オキシエチル］モルホリン（工程２）および２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例３の工程３と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2（方法2A）: Rt 1.18分; MS m/z 507.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.01 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.39 - 4.15 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.42 (s, 4H), 1.56 - 1.42 (m, 4H), 1.41 - 1.30 (m, 2H).

【０５２４】

工程４：

５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン　ギ酸塩

４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程３）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例３の工程４と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2（方法8A）: Rt 2.04分; MS m/z 479.1 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.59 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 2.58 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 4H), 1.52 - 1.41 (m, 4H), 1.39 - 1.29 (m, 2H).

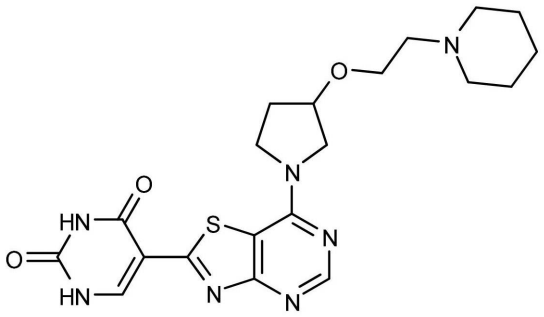
【０５２５】

［実施例６］

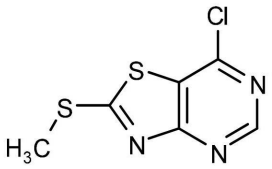
５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０５２６】

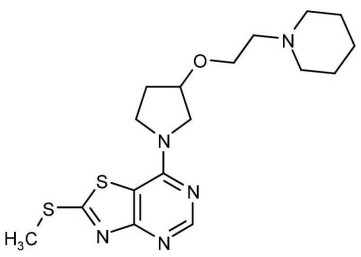
【化４３】



【０５２７】
工程１：
７－クロロ－２－メチルスルファニル－チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン
【０５２８】
【化４４】



【０５２９】
２－メチルスルファニル－６Ｈ－チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－７－オン（５００ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）のオキシ塩化リン（Ｖ）（５．０ｍＬ、６８．５５ｍｍｏｌ）溶液にＮ，Ｎ－ジメチルアニリン（０．７４ｍＬ、５．８８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮し、クロロホルム（２×１５ｍＬ）と共沸させた。残渣をＭｅＣＮ（約３ｍＬ）で粉砕し、得られた固体を濾取し、ＭｅＣＮ（２×１ｍＬ）で洗浄して標記化合物を帯黄白色固体として得た。
LC-MS (方法2A): Rt 0.74分; MS m/z 218.5 = [M+H]+
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.01 (s, 1H), 2.89 (s, 3H).
【０５３０】
工程２：
２－メチルスルファニル－７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン
【０５３１】
【化４５】



【０５３２】
７－クロロ－２－メチルスルファニル－チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン（工程１）および１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン（中間体Ｊ）から実施例２の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS (方法2A): Rt 0.46分; MS m/z 380.1 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.92 - 3.62 (m, 4H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.41 - 2.23 (m, 4H), 2.18 - 1.99 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 4H), 1.38 - 1.26 (m, 2H).

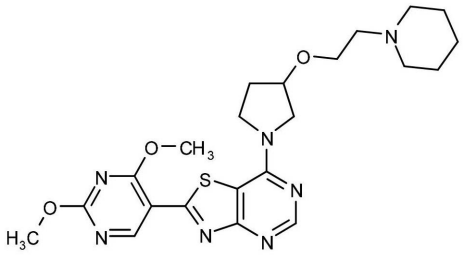
【０５３３】

工程３：

２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン

【０５３４】

【化４６】



【０５３５】

２－メチルスルファニル－７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン（工程２）（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、チオフェン－２－カルボン酸銅（Ｉ）（１１７ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液を窒素下、室温で１０分間撹拌した。（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸（９０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を６０℃で終夜加熱した。追加のＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、加熱を６０℃で４時間続けた。混合物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）と水（１ｍＬ）との間で分配した。混合物をガラス繊維濾紙を通じて濾過し、析出物を水（３ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液層を分離し、有機層を１０％　ＮＨ$_4$ＯＨ水溶液（２０ｍＬ）でさらに洗浄した。合わせた水層をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出し、有機抽出物を合わせて、水層がもはや青くなくなるまで１０％　ＮＨ$_4$ＯＨ水溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗材料を、水（＋０．１％　ＮＨ$_4$ＯＨ）中ＭｅＣＮで溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製した後、カラムを１００％　ＭｅＯＨで洗浄した。所望の生成物を含むＭｅＯＨ洗浄液の画分を減圧濃縮して、標記化合物を黄色油状物として得た。

LC-MS (方法7B): Rt 3.07分; MS m/z 472.3 = [M+H]+

【０５３６】

工程４：

５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン（工程３）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２の工程３と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS (方法7B): Rt 1.51分; MS m/z 444.2 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.60 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 4H), 1.38 - 1.30 (m, 2H).

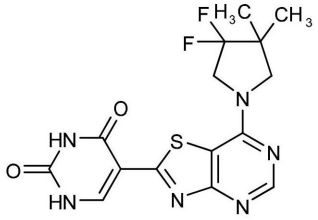
【０５３７】

［実施例６．１］

５－［７－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０５３８】

【化４７】



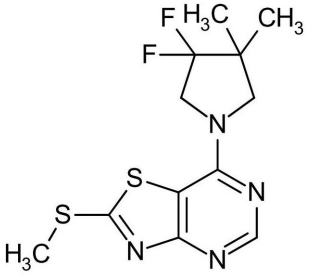
【０５３９】

工程１：

７－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－メチルスルファニル－チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン

【０５４０】

【化４８】



【０５４１】

７－クロロ－２－メチルスルファニル－チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン（実施例６、工程１）および３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩から実施例６の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-1（方法2A）：Rt 1.37分；MS m/z 317.5 = [M+H]+

1H NMR（400 MHz，DMSO-d6）δ 8.46（s，1H），4.23（t，J = 13.6 Hz，2H），3.80（s，2H），2.82（s，3H），1.19（s，6H）.

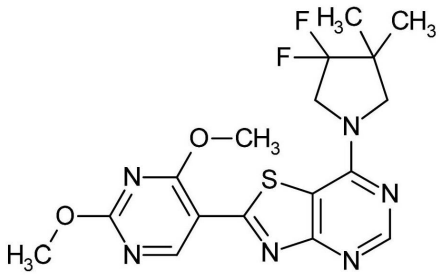
【０５４２】

工程２：

７－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン

【０５４３】

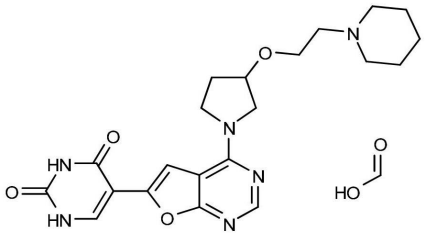
【化４９】



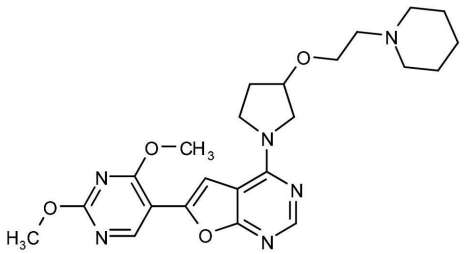
【０５４４】

７－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－メチルスルファニル－チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン（工程１）および（２，４－ジメトキ

シピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例６の工程３と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.45分; MS m/z 409.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.32 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).
【０５４５】
工程３：
５－［７－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン　７－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン（工程２）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例６の工程４と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2 (方法8B): Rt 2.48分; MS m/z 381.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.04 (br s, 1H), 11.92 (s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 4.28 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 1.23 (s, 6H).
【０５４６】
［実施例７］
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン　ギ酸塩
【０５４７】
【化５０】

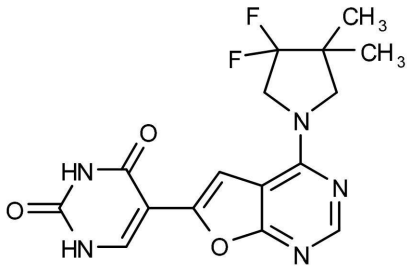


【０５４８】
工程１：
６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン
【０５４９】
【化５１】

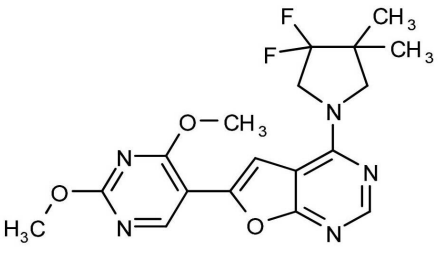


【０５５０】
４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン（中間体Ｃ）（２００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）および１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン（中間体Ｊ）（１６３ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）中撹拌懸濁液にＤＩＰＥＡ（０．４８ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を７０℃で９０分間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、濾過し、固体をＭｅＣＮ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧濃縮し、ＤＣＭ中０～１０％　１Ｍ　ＮＨ３　ＭｅＯＨ溶液の勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合

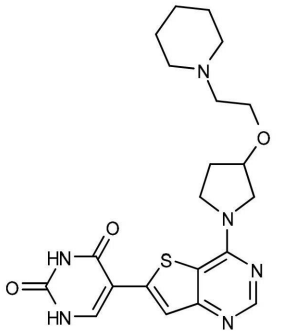
物を黄色固体として得た。
LC-MS-1（方法2A）：Rt 0.90分；MS m/z 455.4 = [M+H]+
1H NMR（500 MHz，酢酸-d4）δ 8.83（s，1H），8.42（s，1H），7.25（s，1H），4.53 - 4.33（m，1H），4.21（s，3H），4.10 - 3.87（m，8H），3.83 - 3.59（m，3H），3.46 - 3.35（m，2H），3.00 - 2.86（m，2H），2.49 - 2.08（m，2H），1.93 - 1.70（m，5H），1.52 - 1.37（m，1H）.
【０５５１】
工程２：
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン　ギ酸塩
６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程１）（１７０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４ｍＬ）中撹拌溶液に１Ｍ　ＨＣｌ（３．７４ｍＬ、３．７４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を７０℃で６時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却した後、減圧濃縮した。水（＋０．１％ギ酸）中５～３０％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、標記化合物を帯黄白色固体として得た。
LC-MS-2（方法8A）：Rt 1.73分；MS m/z 427.1 = [M+H]+
1H NMR（500 MHz，DMSO-d6 + D_2O，@ 343K）δ 8.28（s，1H），8.17（d，J = 2.3 Hz，1H），7.90（d，J = 1.9 Hz，1H），7.36（d，J = 2.3 Hz，1H），4.29（s，1H），3.87 - 3.76（m，3H），3.75 - 3.65（m，3H），2.95 - 2.88（m，2H），2.86 - 2.76（m，4H），2.21 - 2.08（m，2H），1.62 - 1.54（m，4H），1.46 - 1.37（m，2H）.
【０５５２】
［実施例７．１］
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０５５３】
【化５２】



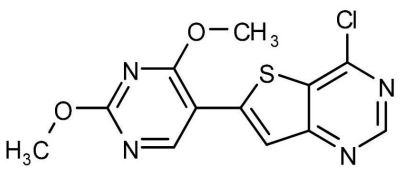
【０５５４】
工程１：
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン
【０５５５】
【化５３】



【０５５６】
４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン（中間体Ｃ）および３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩から実施例７の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1（方法2A）: Rt 1.54分; MS m/z 392.3 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.48 - 4.17 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.87 - 3.66 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).
【０５５７】
工程２：
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例７の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2（方法8A）: Rt 2.99分; MS m/z 364.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.61 - 11.43 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.91 - 3.70 (m, 2H), 1.21 (s, 6H).
【０５５８】
［実施例８］
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０５５９】
【化５４】



【０５６０】
工程１：
４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン
【０５６１】
【化５５】



【０５６２】
６－ブロモ－４－クロロ－チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンおよび（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS（方法7A）: Rt 3.29分; MS m/z 309.5/311.4 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.09 (s, 3H).

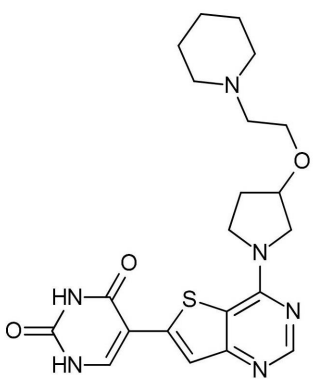
【０５６３】

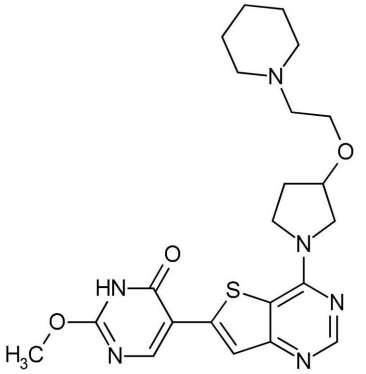
工程２：

５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０５６４】

【化５６】





【０５６５】

４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン（工程１）および１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン（中間体Ｊ）から実施例２の工程１と類似して標記化合物を調製した。反応をＮＭＰ中、１３０℃で行って、２－メトキシ－５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－６－オンおよび５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオンの３：７混合物を得た。

【０５６６】

２－メトキシ－５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－６－オンおよび５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオンの上記混合物を実施例２の工程３と類似して１Ｍ　ＨＣｌで処理した。

LC-MS (方法7B): Rt 1.56分; MS m/z 443.2 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.36 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 2.42 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 4H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 4H), 1.34 - 1.26 (m, 2H).

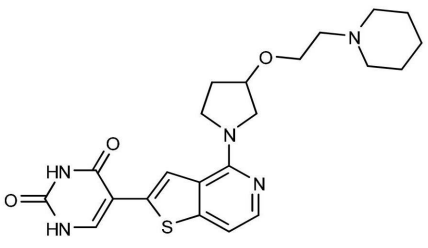
【０５６７】

［実施例９］

５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０５６８】

【化５７】



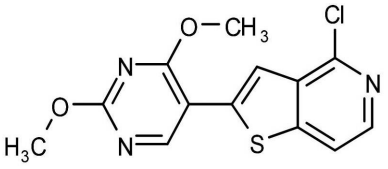
【０５６９】

工程１：

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［３，２－ｃ］ピリジン

【０５７０】

【化５８】



【０５７１】

２－ブロモ－４－クロロ－チエノ［３，２－ｃ］ピリジンおよび（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2（方法2A）: Rt 1.59分; MS m/z 308.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).

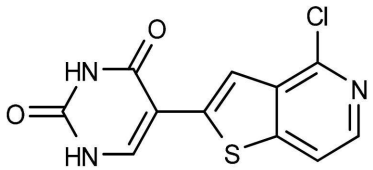
【０５７２】

工程２：

５－（４－クロロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０５７３】

【化５９】



【０５７４】

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［３，２－ｃ］ピリジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２の工程３と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2（方法2A）: Rt 1.05分; MS m/z 279.9 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.71 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 11.66 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H).

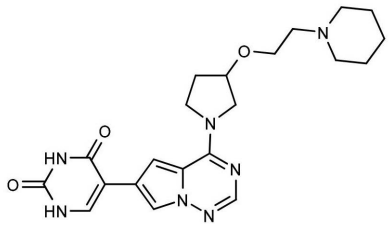
【０５７５】

工程３：

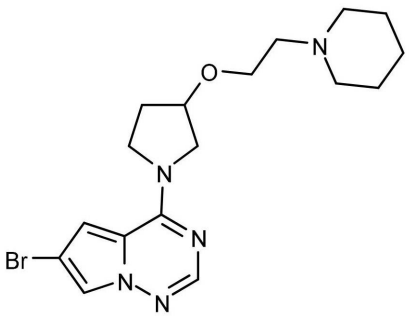
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［３，２－ｃ］ピリジン（工程２）および１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン（中間体Ｊ）から実施例２の工程１と類似して標記化合物を調製した。反応はＮＭＰ中、１２０℃で行った。
LC-MS-2 (方法8B): Rt 2.29分; MS m/z 442.1 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, 酢酸-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 4H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 4H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 1H).

【０５７６】
［実施例１０］
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］ピリミジン－２，４－ジオール
【０５７７】
【化６０】

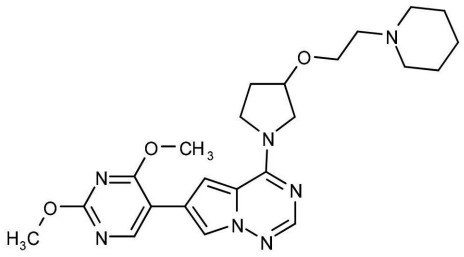


【０５７８】
工程１：
６－ブロモ－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン
【０５７９】
【化６１】



【０５８０】
６－ブロモ－４－クロロ－ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン（７５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン（中間体Ｊ）（７０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（１１２μＬ、０．６５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．５ｍＬ）溶液を室温で１時間撹拌した。得られた固体を減圧濾過により除去し、濾液を減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～１５％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を無色ガラス状物として得た。
LC-MS (方法2B): Rt 0.81分; MS m/z 394.2/396.2 = [M+H]+
1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.38 - 4.20 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 4H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 2.94 - 2.75 (m, 6H), 2.41 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.58 - 1.47 (m, 2H).

【０５８１】
工程２：
６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン
【０５８２】
【化６２】



【０５８３】
６－ブロモ－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン（工程１）（３０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（７４ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）溶液を５分間脱気し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（３ｍｇ、３．８μｍｏｌ）で処理した。反応混合物を１００℃で終夜加熱した後、室温に冷却した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、硫酸マグネシウムプラグを通じて濾過した。濾液を減圧濃縮し、ＤＣＭ中０～２０％　１Ｍ　ＮＨ３　ＭｅＯＨ溶液の勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を褐色油状物として得た。
LC-MS (方法7B): Rt 3.33分; MS m/z 454.7 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.50 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.32 - 4.13 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 4H), 2.34 - 2.00 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 4H), 1.45 - 1.34 (m, 2H).
【０５８４】
工程３：
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］ピリミジン－２，４－ジオール
６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン（工程２）（３７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の１Ｍ　ＨＣｌ（５００μＬ、０．５ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）溶液を７０℃で終夜加熱した。得られた混合物を室温に冷却した後、減圧濃縮した。粗生成物を３：１：１　ＤＭＳＯ：ＭｅＣＮ：H_2O（１．４ｍＬ）に溶解させ、塩基性条件（詳細は下記）下で分取ＨＰＬＣで精製して、標記化合物を無色粉末として得た。
LC-MS (方法7B): Rt 1.87分; MS m/z 426.3 = [M+H]+
1H NMR (500 MHz, メタノール-d4) δ 8.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 4.28 - 4.04 (m, 4H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 2.60 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.56 - 2.42 (m, 4H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.60 - 1.53 (m, 4H), 1.47 - 1.39 (m, 2H).
【０５８５】
精製条件：
Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム（３０ｍｍ×１００ｍｍ、５μｍ；温度：室温）。流量４０ｍＬ／分で注入量１５００μＬ。１０％　Ｂ（Ａ＝水中０．２％水酸

化アンモニウム、Ｂ＝アセトニトリル中０．２％水酸化アンモニウム）を２．０分間、次に１４．０分にわたって１０～９５％　Ｂの勾配、２．０分間保持。次に９５～１０％　Ｂの第２の勾配を０．２分にわたって適用し、０．９分間保持した。ＵＶスペクトルをＧｉｌｓｏｎ検出器を使用して２１５ｎｍで記録した。

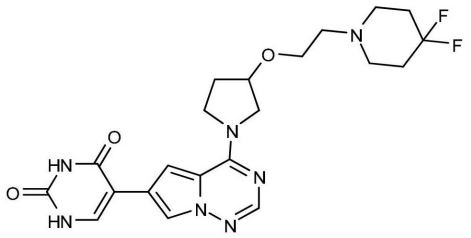
【０５８６】

［実施例１０．１］

５－［４－［３－［２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０５８７】

【化６３】



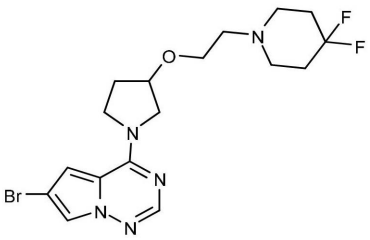
【０５８８】

工程１：

６－ブロモ－４－［３－［２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン

【０５８９】

【化６４】



【０５９０】

６－ブロモ－４－クロロ－ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジンおよび４，４－ジフルオロ－１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン二塩酸塩（中間体Ｂ）から実施例１０の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法2B): Rt 1.59分; MS m/z 430.0/431.9 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.19 (m, 1H), 4.15 - 3.80 (m, 3H), 3.77 - 3.60 (m, 3H), 2.70 - 2.55 (m, 6H), 2.44 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 4H).

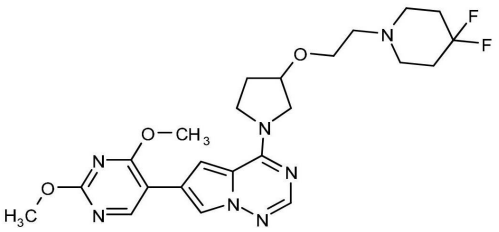
【０５９１】

工程２：

４－［３－［２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン

【０５９２】

【化６５】



【０５９３】

６－ブロモ－４－［３－［２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン（工程１）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例１０の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-1（方法2A）：Rt 0.95分；MS m/z 490.4 = [M+H]+

1H NMR（400 MHz，メタノール-d4）δ 8.67（br s，1H），8.04 - 7.99（m，1H），7.75（s，1H），7.35 - 7.28（m，1H），4.40 - 4.11（m，6H），4.06 - 3.83（m，4H），3.81 - 3.63（m，3H），2.43 - 2.04（m，2H），2.70 - 2.57（m，6H），2.02 - 1.85（m，4H）.

【０５９４】

工程３：

５－［４－［３－［２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－［３－［２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン（工程２）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例１０の工程３と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-1（方法8A）：Rt 1.48分；MS m/z 462.3 = [M+H]+

1H NMR（400 MHz，酢酸-d4）δ 8.35 - 8.27（m，1H），8.07（d，J = 3.5 Hz，1H），7.98（d，J = 8.3 Hz，1H），7.58（d，J = 5.5 Hz，1H），4.55 - 4.40（m，1H），4.35 - 4.14（m，2H），4.14 - 3.85（m，4H），3.78 - 3.35（m，6H），2.53 - 2.22（m，6H）.

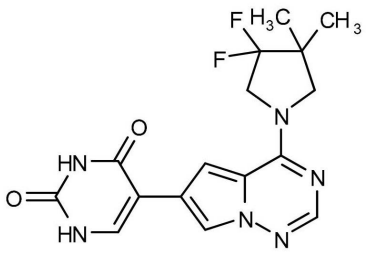
【０５９５】

［実施例１０．２］

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０５９６】

【化６６】

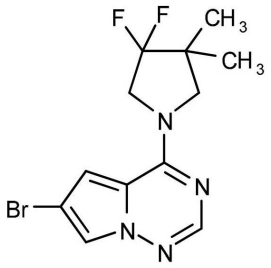


【０５９７】

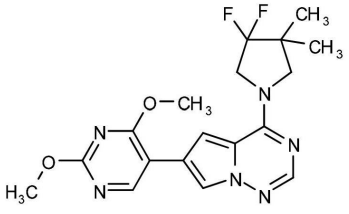
工程１：

６－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピ

ロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン
【０５９８】
【化６７】



【０５９９】
６－ブロモ－４－クロロ－ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジンおよび３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩から実施例１０の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.46分; MS m/z 331.1/333.1 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 1.18 (s, 6H).
【０６００】
工程２：
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン
【０６０１】
【化６８】



【０６０２】
６－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン（工程１）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例１０の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.69分; MS m/z 391.1 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.06 (m, 5H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 1.21 (s, 6H).
【０６０３】
工程３：
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン（工程２）および１Ｍ ＨＣｌから実施例１０の工程３と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.79分; MS m/z 363.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 2H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

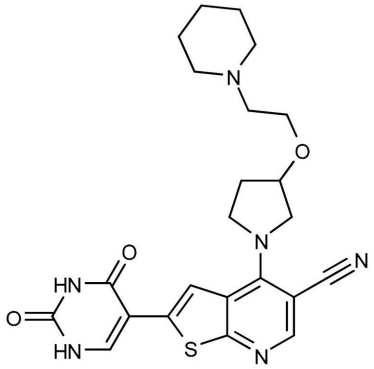
【０６０４】

［実施例１１］

２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル

【０６０５】

【化６９】



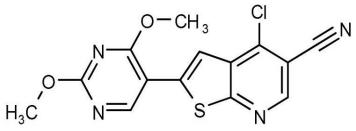
【０６０６】

工程１：

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル

【０６０７】

【化７０】



【０６０８】

４－クロロ－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリルおよび（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS (方法2A): Rt 1.01分; MS m/z 332.9 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).

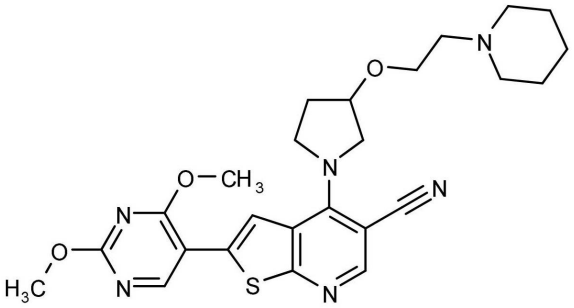
【０６０９】

工程２：

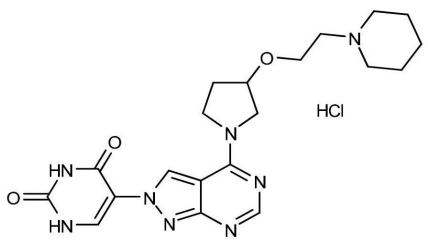
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル

【０６１０】

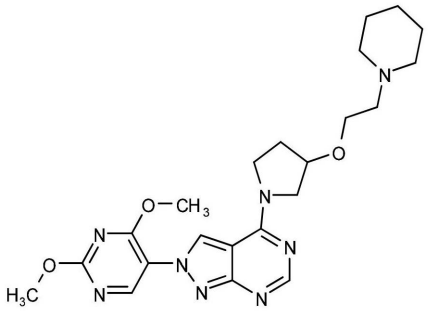
【化７１】



【０６１１】
４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（工程１）および１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン（中間体Ｊ）から実施例２の工程１と類似して標記化合物を調製した。反応はＤＭＡ中、８０℃で行った。
LC-MS (方法2A): Rt 0.71分; MS m/z 495.5 = [M+H]+
1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 5H), 3.97 (s, 3H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.81 - 1.59 (m, 6H).
【０６１２】
工程３：
２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（工程２）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２の工程３と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS (方法7A): Rt 1.38分; MS m/z 467.5 = [M+H]+
1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.71 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 4H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 4H), 1.35 - 1.26 (m, 2H).
【０６１３】
［実施例１２］
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン塩酸塩
【０６１４】
【化７２】

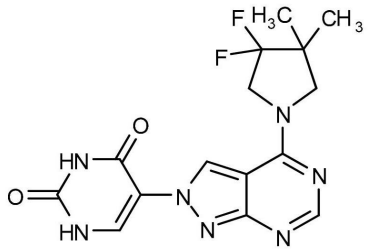


【０６１５】
工程１：
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン
【０６１６】
【化７３】



【０６１７】
４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン（中間体Ｊ）（７５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．１８ｍＬ、１．０３ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）溶液を８０℃で５時間４５分間撹拌した。室温に冷却後、得られた懸濁液を濾過し、収集した固体を減圧乾燥させて標記化合物を無色固体として得た。
LC-MS (方法7B): Rt 2.56分; MS m/z 455.6 = [M+H]+
1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 9.03 - 8.87 (m, 1H), 8.50 - 8.39 (m, 2H), 4.40 - 4.21 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.11 - 4.04 (m, 3H), 4.06 - 3.58 (m, 6H), 2.65 - 2.02 (m, 8H), 1.60 - 1.52 (m, 4H), 1.46 - 1.36 (m, 2H).
【０６１８】
工程２：
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン塩酸塩
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（工程１）（４７ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解させた。１Ｍ　ＨＣｌ（１ｍＬ、１．０３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を７０℃で終夜撹拌した。室温に冷却後、得られた混合物を減圧濃縮して、標記化合物を橙色固体として得た。
LC-MS (方法7B): Rt 1.37分; MS m/z 427.4 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.96 - 11.85 (m, 1H), 11.86 - 11.68 (m, 1H), 10.67 - 10.39 (m, 1H), 9.37 - 9.17 (m, 1H), 8.75 - 8.56 (m, 1H), 8.32 - 8.16 (m, 1H), 4.54 - 4.33 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 3H), 4.02 - 3.77 (m, 3H), 3.42 - 3.30 (不明確なm, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.43 - 2.09 (m, 2H), 1.89 - 1.54 (m, 5H), 1.44 - 1.21 (m, 1H).
【０６１９】
［実施例１３］
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０６２０】

【化７４】



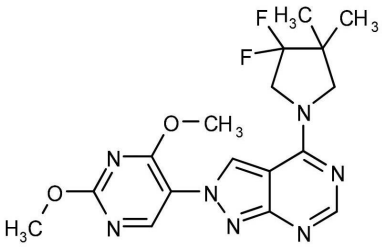
【０６２１】

工程１：

４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン

【０６２２】

【化７５】



【０６２３】

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）（１５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）および３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩（１０６ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（３ｍＬ）中撹拌懸濁液に窒素下でＤＩＰＥＡ（０．２７ｍＬ、１．５４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を７０℃で５分間加熱した。混合物を室温に冷却したところ、固体が析出した。固体を濾取し、水（１０ｍＬ）で洗浄した。粗材料を、ＤＣＭ中０～１０％ ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を帯黄白色固体として得た。

LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.09分; MS m/z 392.3 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.40 (t, J = 13. Hz, 1H), 4.17 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 6H), 3.89 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 1.28 - 1.13 (m, 6H).

【０６２４】

工程２：

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（工程１）（１８２ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）および１Ｍ ＨＣｌ（４．６５ｍＬ、４．６５ｍｍｏｌ）中撹拌溶液を７０℃で４．５時間加熱した。得られた混合物を減圧濃縮し、粗材料を水（３０ｍＬ）で処理して固体を析出させた。固体を濾取し、水（２０ｍＬ）、ＭｅＣＮ（２×２０ｍＬ）、およびジエチルエーテル（２×２０ｍＬ）で洗浄して標記化合物を桃色固体として得た。

LC-MS-1 (方法8A): Rt 1.94分; MS m/z 364.3 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.91 (s, 1H), 11.76 - 11.65 (m, 1H), 9.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 1H), 4.

57 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

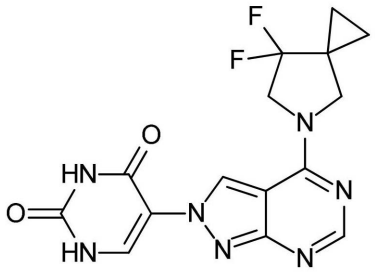
【０６２５】

［実施例１３．１］

５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０６２６】

【化７６】



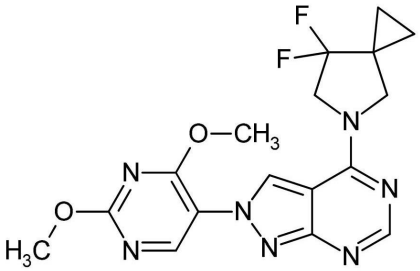
【０６２７】

工程１：

４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン

【０６２８】

【化７７】



【０６２９】

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）および７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン塩酸塩から実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.17分; MS m/z 390.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.01 - 8.82 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 6H), 3.94 (s, 1H), 1.12 - 1.03 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H).

【０６３０】

工程２：

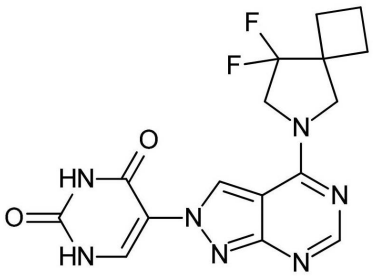
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例１３の工程２と類似して標記化合物を調製した。

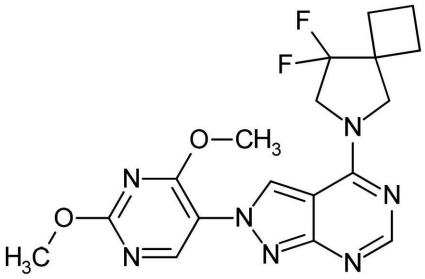
LC-MS-2 (方法8A): Rt 1.89分; MS m/z 362.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.62 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 1.12 - 1.05 (m, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 2H).

【０６３１】
［実施例１３．２］
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０６３２】
【化７８】

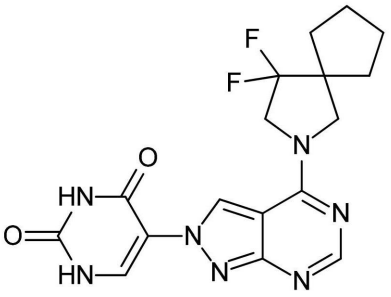


【０６３３】
工程１：
４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン
【０６３４】
【化７９】

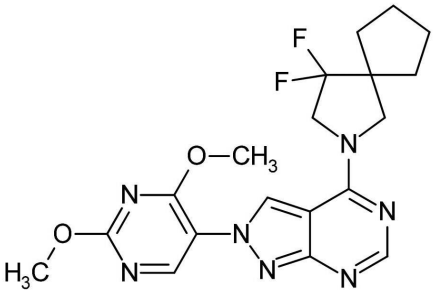


【０６３５】
４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）および８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン塩酸塩から実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1（方法2B）: Rt 1.29分; MS m/z 404.3 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 - 8.88 (m, 1H), 8.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 4.23 - 3.92 (m, 9H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.75 (m, 1H).
【０６３６】
工程２：
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例１３の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1（方法8A）: Rt 2.05分; MS m/z 376.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.81 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 9.06 - 8.92 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 1H), 4.17 - 3.93 (m, 3H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 1H).
【０６３７】
［実施例１３．３］
５－［４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）ピラゾ

ロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０６３８】
【化８０】



【０６３９】
工程１：
４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン
【０６４０】
【化８１】

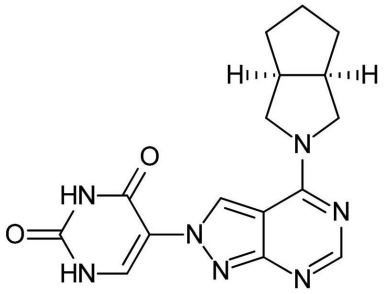


【０６４１】
４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）および４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン塩酸塩から実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1（方法2A）: Rt 1.20分; MS m/z 418.5 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 - 8.91 (m, 1H), 8.74 - 8.65 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.36 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 6H), 3.93 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.77 - 1.58 (m, 6H).
【０６４２】
工程２：
５－［４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例１３の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1（方法8A）: Rt 2.27分; MS m/z 390.3 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.88 (s, 1H), 11.67 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 2H), 1.79 - 1.61 (m, 6H).
【０６４３】
［実施例１３．４］

５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－２－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０６４４】

【化８２】



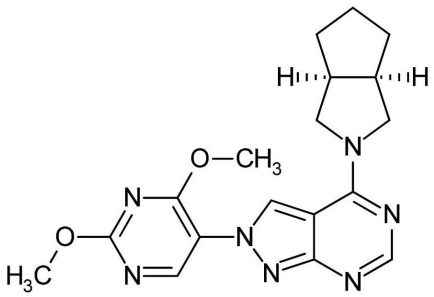
【０６４５】

工程１：

４－［（３ａＲ，６ａＳ）－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－２－イル］－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン

【０６４６】

【化８３】



【０６４７】

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）および（３ａＲ，６ａＳ）－１，２，３，３ａ，４，５，６，６ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール塩酸塩から実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-1（方法2A）：Rt 1.01分；MS m/z 368.5 = [M+H]+

1H NMR（400 MHz，メタノール-d4）δ 8.78（s，1H），8.71（s，1H），8.24（s，1H），4.22 - 4.10（m，4H），4.09（s，3H），4.07 - 3.97（m，1H），3.74 - 3.59（m，2H），3.06 - 2.95（m，1H），2.95 - 2.80（m，1H），2.09 - 1.94（m，2H），1.94 - 1.84（m，1H），1.80 - 1.72（m，1H），1.72 - 1.57（m，2H）.

【０６４８】

工程２：

５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－２－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－［（３ａＲ，６ａＳ）－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－２－イル］－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例１３の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-1（方法8A）：Rt 1.70分；MS m/z 340.2 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.84 (s, 1H), 11.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 1.94 - 1.73 (m, 3H), 1.68 - 1.46 (m, 3H).

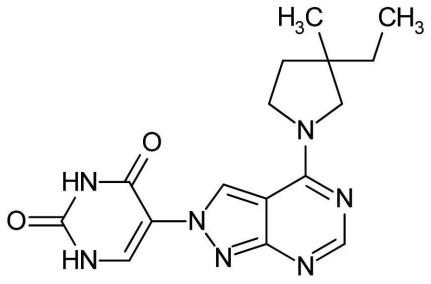
【０６４９】

［実施例１３．５］

５－［４－（３－エチル－３－メチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０６５０】

【化８４】



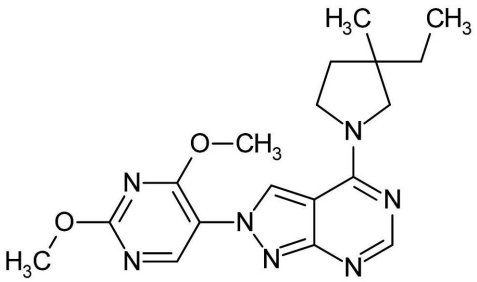
【０６５１】

工程１：

２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３－エチル－３－メチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン

【０６５２】

【化８５】



【０６５３】

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）および３－エチル－３－メチル－ピロリジンから実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.18分; MS m/z 370.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.93 - 3.69 (m, 2H), 3.64 - 3.43 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.51 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【０６５４】

工程２：

５－［４－（３－エチル－３－メチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３－エチル－３－メチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例１３の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.01分; MS m/z 342.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.68 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 2H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 2.11 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.18 - 1.05 (m, 3H), 1.02 - 0.88 (m, 3H).

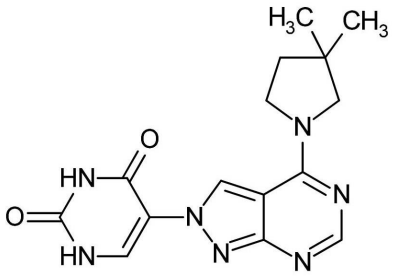
【０６５５】

［実施例１３．６］

５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０６５６】

【化８６】



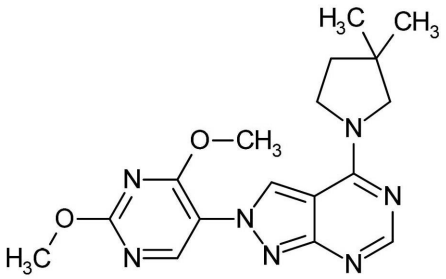
【０６５７】

工程１：

２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン

【０６５８】

【化８７】



【０６５９】

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）および３，３－ジメチルピロリジン塩酸塩から実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.10分; MS m/z 356.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.95 - 3.73 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.16 (s, 6H).

【０６６０】

工程２：

５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例１３の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 1.80分; MS m/z 328.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.57 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.90 (s, 1

H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.01 - 1.76 (m, 2H), 1.15 (s, 6H).

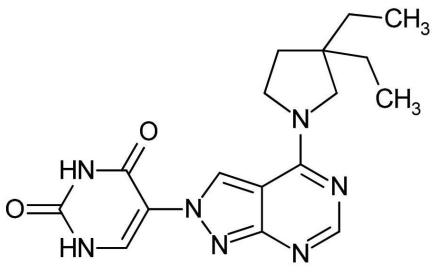
【０６６１】

［実施例１３．７］

５－［４－（３，３－ジエチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０６６２】

【化８８】



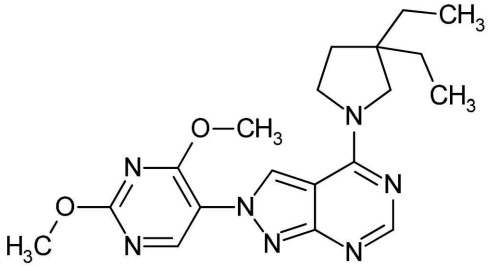
【０６６３】

工程１：

４－（３，３－ジエチルピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン

【０６６４】

【化８９】



【０６６５】

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）および３，３－ジエチルピロリジンから実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.24分; MS m/z 384.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.91 - 3.69 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.99 - 1.78 (m, 2H), 1.50 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

【０６６６】

工程２：

５－［４－（３，３－ジエチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

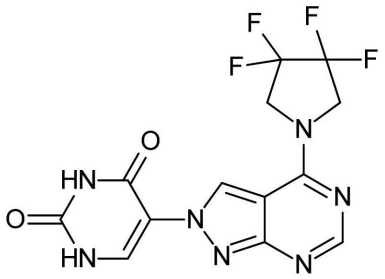
４－（３，３－ジエチルピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例１３の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.29分; MS m/z 356.1 = [M+H]+

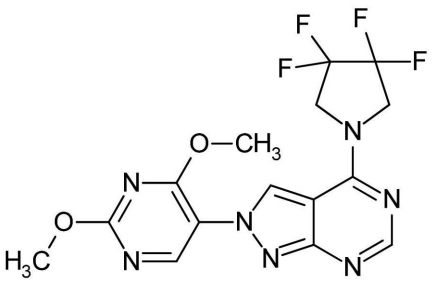
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.41 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.99 - 1.75 (m, 2H), 1.48 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

【０６６７】

［実施例１３．８］
５－［４－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０６６８】
【化９０】

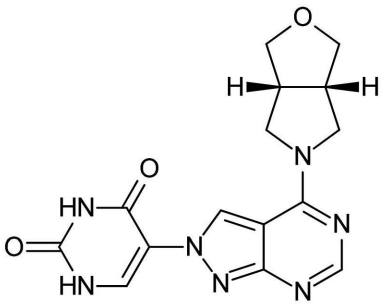


【０６６９】
工程１：
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン
【０６７０】
【化９１】

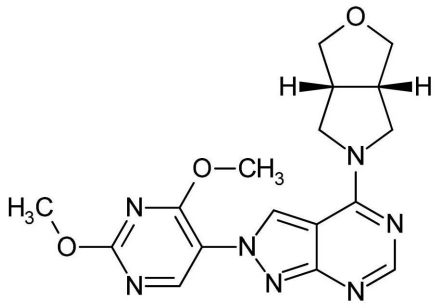


【０６７１】
４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）および３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン塩酸塩から実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2 (方法2B): Rt 1.36分; MS m/z 400.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.78 - 4.57 (m, 2H), 4.57 - 4.35 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H).
【０６７２】
工程２：
５－［４－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（工程１）および１ＭＨＣｌから実施例１３の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.09分; MS m/z 371.9 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.65 (s, 1H), 11.45 - 11.34 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 13.9 Hz, 4H).
【０６７３】
［実施例１３．９］
５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０６７４】
【化９２】

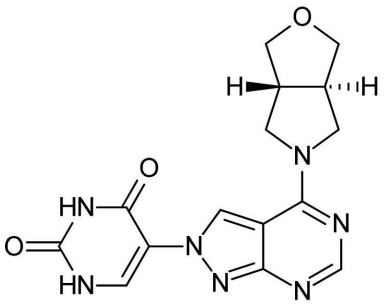


【０６７５】
工程１：
（３ａＲ，６ａＳ）－５－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール
【０６７６】
【化９３】

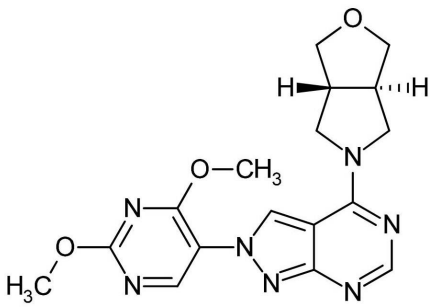


【０６７７】
４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）および（３ａＳ，６ａＲ）－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピロール塩酸塩から実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2（方法2A）: Rt 0.93分; MS m/z 370.1 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.04 (m, 8H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 12.2, 3.3 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 2H).
【０６７８】
工程２：
５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
（３ａＲ，６ａＳ）－５－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例１３の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1（方法8B）: Rt 1.14分; MS m/z 342.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.44 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.75 - 3.62 (m, 4H), 3.18 - 3.12 (m, 2H).
【０６７９】

［実施例１３．１０］
５－［４－［（３ａＲ，６ａＲ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０６８０】
【化９４】



【０６８１】
工程１：
（３ａＲ，６ａＲ）－５－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール
【０６８２】
【化９５】



【０６８３】
４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）および（３ａＲ，６ａＲ）－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピロール塩酸塩から実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1 (方法2A): Rt 0.73分; MS m/z 370.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.13 (dt, J = 7.0, 3.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.78 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H).
【０６８４】
工程２：
５－［４－［（３ａＲ，６ａＲ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
（３ａＲ，６ａＲ）－５－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例１３の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-1（方法8B［0-10%］）：Rt 0.38分；MS m/z 342.2 = ［M+H］+
1H NMR（400 MHz，酢酸-d4）δ 9.36（s，1H），8.63（s，1H），8.56（s，1H），4.49 - 4.42（m，1H），4.31（dd，J = 10.2，6.9 Hz，1H），4.21（q，J = 6.7 Hz，2H），3.93（t，J = 10.7 Hz，1H），3.79 - 3.60（m，3H），2.95 - 2.86（m，1H），2.84 - 2.76（m，1H）.

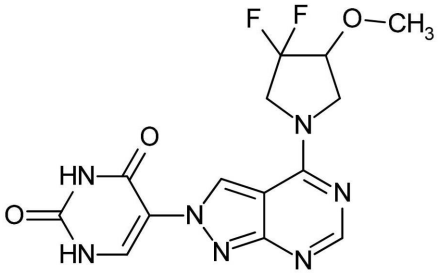
【０６８５】

［実施例１３．１１］

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０６８６】

【化９６】



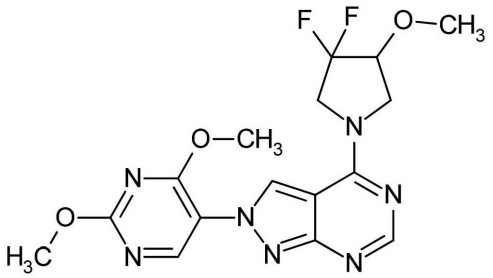
【０６８７】

工程１：

４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン

【０６８８】

【化９７】



【０６８９】

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）および３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン塩酸塩から実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-1（方法2A）：Rt 0.95分；MS m/z 394.4 = ［M+H］+
1H NMR（400 MHz，DMSO-d6）δ 8.98（d，J = 11.9 Hz，1H），8.72（s，1H），8.33（s，1H），4.52 - 4.22（m，3H），4.22 - 4.10（m，1H），4.07 - 3.89（m，7H），3.29（s，3H）.

【０６９０】

工程２：

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例１３の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 1.70分; MS m/z 366.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.55 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 3H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.51 (s, 3H).

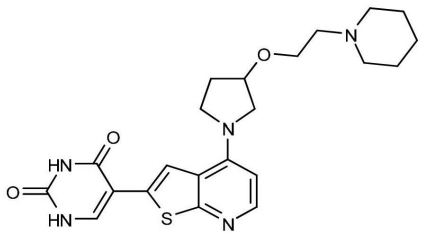
【０６９１】

［実施例１４］

５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０６９２】

【化９８】



【０６９３】

５－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン塩酸塩（中間体Ｆ）および１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン（中間体Ｊ）から実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。反応はＮＭＰ中、１２０℃で行った。

LC-MS-2 (方法8B): Rt 2.29分; MS m/z 442.1= [M+H]+
1H NMR (400 MHz, 酢酸-d4) δ 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7. Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.33 - 3.86 (m, 6H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.05 - 2.88 (m, 2H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 1.94 - 1.72 (m, 5H), 1.55 - 1.40 (m, 1H).

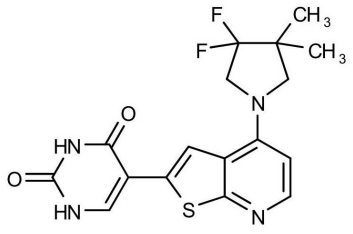
【０６９４】

［実施例１４．１］

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０６９５】

【化９９】



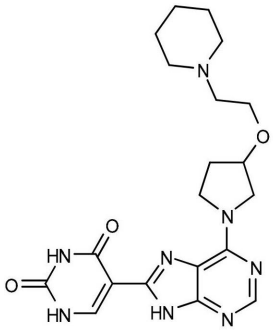
【０６９６】

５－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン塩酸塩（中間体Ｆ）および３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩から実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。反応はＮＭＰ中、１２０℃で行った。

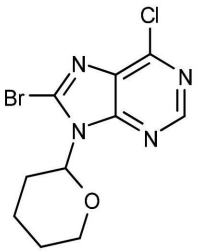
LC-MS-1 (方法8A): Rt 2.05分; MS m/z 379.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.52 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.21 (s, 6H).

【０６９７】

［実施例１５］
５－［６－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－９Ｈ－プリン－８－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０６９８】
【化１００】

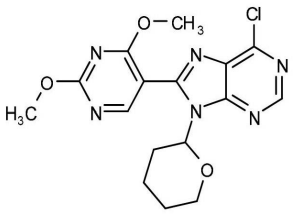


【０６９９】
工程１：
８－ブロモ－６－クロロ－９－テトラヒドロピラン－２－イル－プリン
【０７００】
【化１０１】



【０７０１】
２Ｍ　ＬＤＡ　ＴＨＦ／ｎ－ヘプタン／エチルベンゼン溶液（４．７１ｍＬ、９．４３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に６－クロロ－９－テトラヒドロピラン－２－イル－プリン（１．５０ｇ、６．２８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を－７８℃で加え、得られた混合物をこの温度で１時間撹拌した。この混合物に１，２－ジブロモ－１，１，２，２－テトラクロロ－エタン（４．０９ｇ、１２．５７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を加え、反応混合物を－７８℃でさらに１時間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）を加え、反応混合物を室温に昇温させ、３０分間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮してＴＨＦを除去し、水性混合物をＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を疎水性フリットに通し、減圧濃縮した。ヘプタン中０～５０％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を橙色油状物として得た。
LC-MS (方法2A): Rt 0.78分; MS m/z 319.4 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (s, 1H), 5.73 (dd, J = 11.1, 2.3 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 3.05 - 2.88 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.83 - 1.56 (m, 3H).
【０７０２】
工程２：
６－クロロ－８－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－９－テトラヒドロピラン－２－イル－プリン
【０７０３】

【化１０２】



【０７０４】

８－ブロモ－６－クロロ－９－テトラヒドロピラン－２－イル－プリン（工程１）（５００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸（３１９ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１１５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の１Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（３．９４ｍＬ、３．９４ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中懸濁液を窒素で５分間脱気し、６０℃で２時間加熱した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、得られた懸濁液を濾取した。固体を水（２×１０ｍＬ）で洗浄して橙色固体を得た。濾液をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して橙色油状物を得た。油状物を既に単離された橙色固体と組み合わせて、ヘプタン中０～１００％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を無色固体として得た。

LC-MS (方法2A): Rt 0.73分; MS m/z 377.4 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.72 - 1.46 (m, 3H).

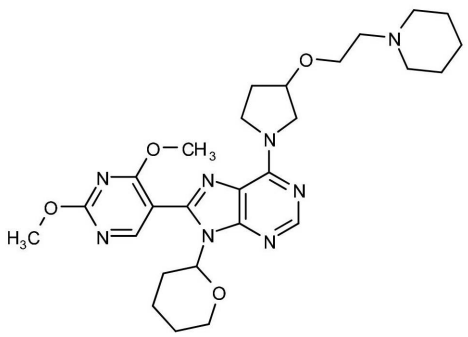
【０７０５】

工程３：

８－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－６－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－９－テトラヒドロピラン－２－イル－プリン

【０７０６】

【化１０３】



【０７０７】

６－クロロ－８－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－９－テトラヒドロピラン－２－イル－プリン（工程２）および１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン（中間体Ｊ）から実施例７の工程１と類似して標記化合物を調製した。反応はＤＭＡ中、７０℃で行った。

LC-MS (方法2A): Rt 0.62分; MS m/z 539.6 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 5.22 (dd, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.19 (m, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.86 - 3.55 (m, 6H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.23 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.

86 (m, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 6H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.29 - 1.25 (m, 2H).

【０７０８】

工程４：

５－［６－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－９Ｈ－プリン－８－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

８－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－６－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－９－テトラヒドロピラン－２－イル－プリン（工程３）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例７の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS (方法7A): Rt 0.74分; MS m/z 427.6 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.11 - 11.75 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.92 - 3.50 (m, 6H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 4H), 2.16 - 1.96 (m, 2H), 1.53 - 1.37 (m, 4H), 1.37 - 1.26 (m, 2H).

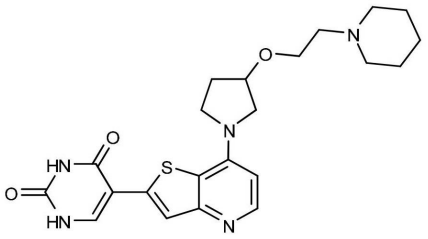
【０７０９】

［実施例１６］

５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０７１０】

【化１０４】



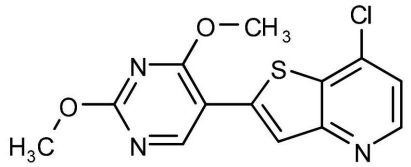
【０７１１】

工程１：

７－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［３，２－ｂ］ピリジン

【０７１２】

【化１０５】



【０７１３】

２－ブロモ－７－クロロ－チエノ［３，２－ｂ］ピリジンおよび（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例１５の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS (方法7A): Rt 3.49分; MS m/z 308.0 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.67 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.08 (s, 3H).

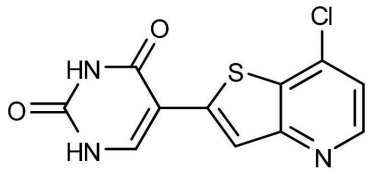
【０７１４】

工程２：

５－（７－クロロチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０７１５】

【化１０６】



【０７１６】

７－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［３，２－ｂ］ピリジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例９の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS (方法2A): Rt 0.56分; MS m/z 280.2 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.82 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 11.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

【０７１７】

工程３：

５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

５－（７－クロロチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（工程２）および１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン（中間体Ｊ）から実施例７の工程１と類似して標記化合物を調製した。反応はＮＭＰ中、１２０℃で行った。

LC-MS (方法7B): Rt 1.95分; MS m/z 442.3 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 10.5, 4.7 Hz, 1H), 3.74 (td, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 2.42 (td, J = 6.1, 1.3 Hz, 2H), 2.35 - 2.31 (m, 4H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.45 - 1.40 (m, 4H), 1.35 - 1.28 (m, 2H).

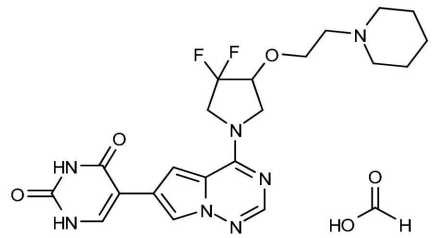
【０７１８】

［実施例１７］

５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン　ギ酸塩

【０７１９】

【化１０７】



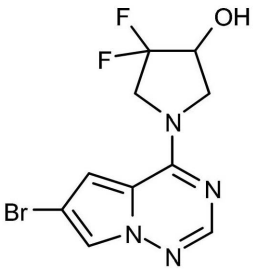
【０７２０】

工程１：

１－（６－ブロモピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール

【０７２１】

【化１０８】



【０７２２】

６－ブロモ－４－クロロ－ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジンおよび４，４－ジフルオロピロリジン－３－オール塩酸塩から実施例１０の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.33分; MS m/z 319.0/320.9 = [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.45 - 6.21 (m, 1H), 1H), 4.38 (s, 2H), 4.15 - 3.58 (m, 3H).

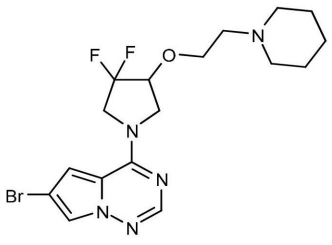
【０７２３】

工程２：

６－ブロモ－４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン

【０７２４】

【化１０９】



【０７２５】

１－（６－ブロモピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール（工程１）（１５０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、１－（２－クロロエチル）ピペリジン（中間体Ｊ、工程１）（８５ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、ＴＢＡＢ（８５ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、および５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．６ｍＬ、７．９ｍｍｏｌ）のトルエン（９ｍＬ）中混合物を８０℃で９０分間加熱した。得られた混合物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）との間で分配した。相を分離し、水性部分をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～１０％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を透明油状物として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.12分; MS m/z 430.1, 432.0 = [M+H]+

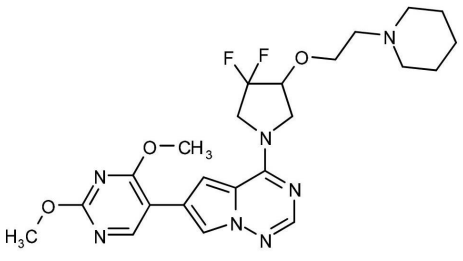
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.42 (br s, 3H), 4.14 - 3.90 (br m, 3H), 3.81 (br s, 3H), 2.59 (br s, 2H), 2.40 (br s, 2H), 1.57 - 1.47 (br m, 4H), 1.39 - 1.32 (br m, 2H).

【０７２６】

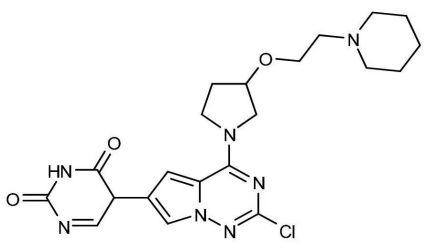
工程３：

４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン

【０７２７】
【化１１０】



【０７２８】
６－ブロモ－４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン（工程２）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例１０の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.15分; MS m/z 490.1 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.63 - 4.31 (m, 3H), 4.27 - 3.96 (m, 6H), 3.94 (s, 3H), 3.92 - 3.70 (m, 3H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 4H), 1.43 - 1.29 (m, 2H).
【０７２９】
工程４：
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン　ギ酸塩
４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン（工程３）および２Ｍ　ＨＣｌから実施例７の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.02分; MS m/z 462.1 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, 酢酸-d4) δ 8.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.63 - 3.98 (br m, 8H), 3.71 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.44 (apr t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (br m, 4H), 1.52 - 1.37 (br m, 1H).
【０７３０】
［実施例１８］
５－［２－クロロ－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０７３１】
【化１１１】

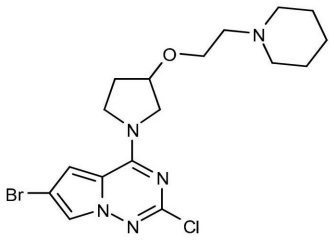


【０７３２】
工程１：

６－ブロモ－２－クロロ－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン

【０７３３】

【化１１２】



【０７３４】

６－ブロモ－２，４－ジクロロ－ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジンおよび１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン（中間体Ｊ）から実施例１０の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.06分; MS m/z 428.2, 430.2 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 1H), 4.07 - 3.74 (m, 3H), 3.67 - 3.47 (m, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 4H), 2.20 - 1.92 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 4H), 1.36 - 1.26 (m, 2H).

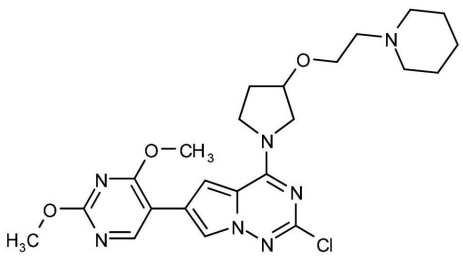
【０７３５】

工程２：

２－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン

【０７３６】

【化１１３】



【０７３７】

６－ブロモ－２－クロロ－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン（工程１）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例１０の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法2B): Rt 1.88分; MS m/z 488.1 = [M+H]+

【０７３８】

工程３：

５－［２－クロロ－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

２－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン（工程２）および２Ｍ　ＨＣｌから実施例１０の工程３と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法8B): Rt 2.53分; MS m/z 460.1 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.24 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 4.0, 1.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 3.90 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 4H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 4H), 1.37 - 1.26 (m, 2H).

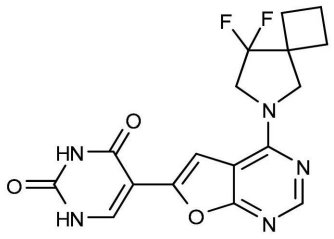
【０７３９】

［実施例１９］

５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０７４０】

【化１１４】



【０７４１】

５－（４－クロロフロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（中間体Ｇ）（８０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン塩酸塩（５７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ、１．５１ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（３ｍＬ）中混合物を８０℃で終夜加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣を、水（＋０．１％ギ酸）中１５～５５％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製した後、水（＋０．１％ギ酸）中２０～５５％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーによる２回目のクロマトグラフィー精製に供して、標記化合物を無色固体として得た。

LC-MS-1 (方法8A): Rt 2.55分; MS m/z 376.3 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.48 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.08 (m, 4H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.15 - 1.81 (m, 4H).

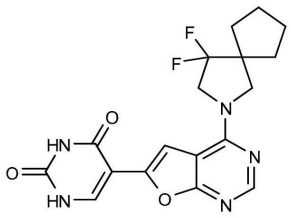
【０７４２】

［実施例１９．１］

５－［４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０７４３】

【化１１５】



【０７４４】

５－（４－クロロフロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（中間体Ｇ）および４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン塩酸塩から実施例１９と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 3.38分; MS m/z 390.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.50 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.77 - 1.58 (m, 6H).

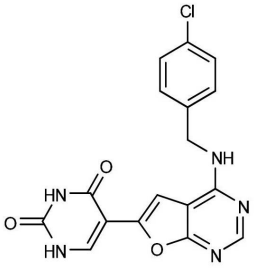
【０７４５】

［実施例１９．２］

５－［４－［（４－クロロフェニル）メチルアミノ］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０７４６】

【化１１６】



【０７４７】

５－（４－クロロフロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（中間体Ｇ）および（４－クロロフェニル）メタンアミンから実施例１９と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-1 (方法8A): Rt 2.00分; MS m/z 370.2 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.64 - 11.22 (m, 2H), 8.54 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 4H), 4.68 (d, J = 5.7 Hz, 2H).

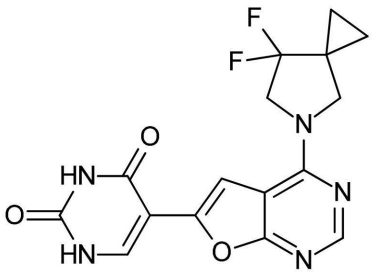
【０７４８】

［実施例１９．３］

５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０７４９】

【化１１７】



【０７５０】

５－（４－クロロフロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（中間体Ｇ）および７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン塩酸塩から実施例１９と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.87分; MS m/z 362.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6 @ 343K) δ 11.28 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.31 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.09 - 0.99 (m, 4H).

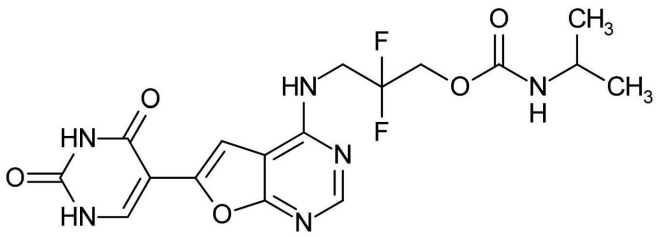
【０７５１】

［実施例２０］

［３－［［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］　Ｎ－イソプロピルカルバメート

【０７５２】

【化１１８】



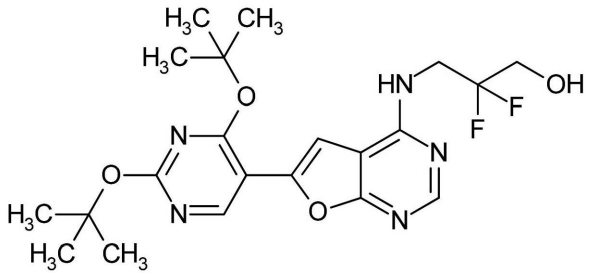
【０７５３】

工程１：

３－［［６－（２，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２，２－ジフルオロ－プロパン－１－オール

【０７５４】

【化１１９】



【０７５５】

４－クロロ－６－（２，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン（中間体Ｇ、工程１）（２８３ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、３－アミノ－２，２－ジフルオロ－プロパン－１－オール（１２５ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．６５ｍＬ、３．７５ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（３ｍＬ）中混合物を密封バイアル中、１２０℃で３．５時間加熱した。反応液を室温に冷却し、撹拌水（５０ｍＬ）に滴下した。析出物を濾取した後、ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）から減圧濃縮して、標記化合物をベージュ色固体として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.71分; MS m/z 452.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.62 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.09 (td, J = 15.1, 6.1 Hz, 2H), 3.67 (td, J = 13.6, 6.3 Hz, 2H), 1.73 (s, 9H), 1.60 (s, 9H).

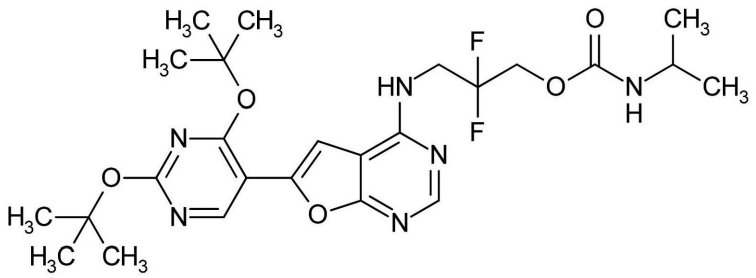
【０７５６】

工程２：

［３－［［６－（２，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］　Ｎ－イソプロピルカルバメート

【０７５７】

【化１２０】



【０７５８】

３－［［６－（２，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２，２－ジフルオロ－プロパン－１－オール（工程１）（２００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、２－イソシアナトプロパン（０．４４ｍＬ、４．４３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．３９ｍＬ、２．２１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（８ｍＬ）に分散させ、５０℃で５時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、減圧濃縮した。残渣をＤＣＭ（８ｍＬ）に懸濁させた後、ＤＩＰＥＡ（０．３９ｍＬ、２．２１ｍｍｏｌ）および２－イソシアナトプロパン（０．２４ｍＬ、２．４４ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を５０℃で６時間加熱した後、室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣を、石油エーテル中２０～４０％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製した後、石油エーテル中２０～３０％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーによる２回目のクロマトグラフィー精製に供して、標記化合物を帯黄白色固体として得た。

LC-MS-1 (方法2B): Rt 1.77分; MS m/z 537.3 = [M+H]+

【０７５９】

工程３：

［３－［［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］　Ｎ－イソプロピルカルバメート

［３－［［６－（２，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］　Ｎ－イソプロピルカルバメート（工程２）（６０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）に分散させ、０℃に冷却した後、ＴＦＡ（０．０７ｍＬ、０．８９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に昇温させ、３時間撹拌した後、減圧濃縮した。残渣をＤＭＳＯ（２ｍＬ）から再結晶して標記化合物を無色固体として得た。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.77分; MS m/z 425.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.55 - 11.38 (m, 2H), 8.34 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 4.09 (td, J = 14.8, 6.0 Hz, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

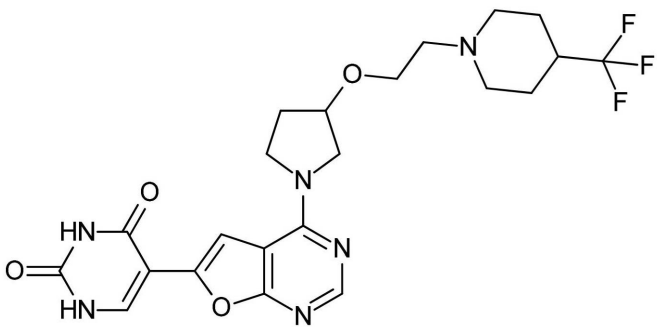
【０７６０】

［実施例２１］

５－［４－［３－［２－［４－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０７６１】

【化１２１】



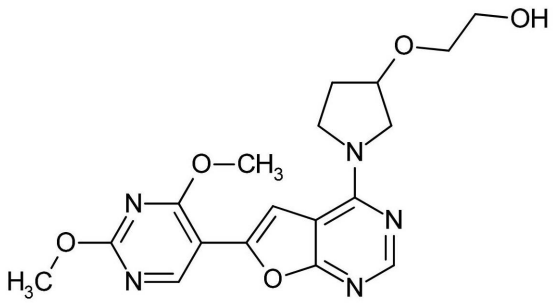
【０７６２】

工程１：

２－［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシエタノール

【０７６３】

【化１２２】



【０７６４】

４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン（中間体Ｃ）（２５０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、２－ピロリジン－３－イルオキシエタノール塩酸塩（１８６ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．７４ｍＬ、４．２７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）中混合物を７０℃で１時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、固体を濾取し、ＭｅＣＮ（２×５ｍＬ）で洗浄した。固体を減圧乾燥させて標記化合物を灰色固体として得た。

LC-MS-1（方法2A）：Rt 1.00分；MS m/z 388.3 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.94 - 3.75 (m, 4H), 3.60 - 3.48 (m, 4H), 2.26 - 2.10 (m, 2H).

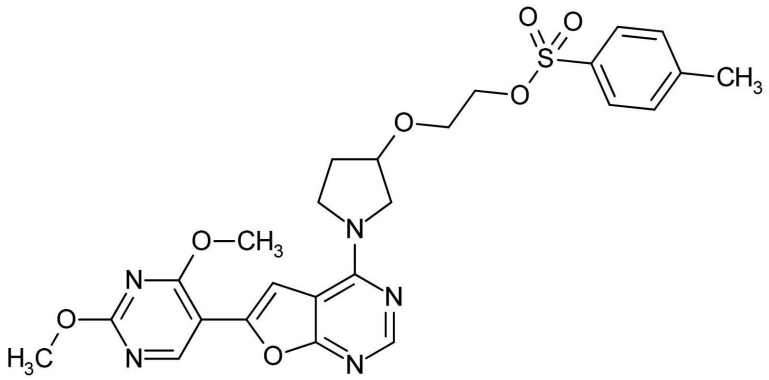
【０７６５】

工程２：

２－［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシエチル　４－メチルベンゼンスルホネート

【０７６６】

【化１２３】



【０７６７】

２－［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシエタノール（工程１）（２６０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．３７ｍＬ、２．６８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中混合物に塩化トシル（１２８ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を加えた。懸濁液を室温で１６時間撹拌した後、追加の塩化トシル（６４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加え、懸濁液をさらに４時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過した後、濾液にＭｅＯＨ（０．４ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加えた。有機相を分離し、水相を、１０％　ＭｅＯＨを含むＤＣＭ（２×５ｍＬ）で逆抽出した。有機画分を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中０～５％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を黄色固体として得た。

LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.47分; MS m/z 542.2 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.35 - 4.13 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.91 - 3.74 (m, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.20 - 2.00 (m, 2H).

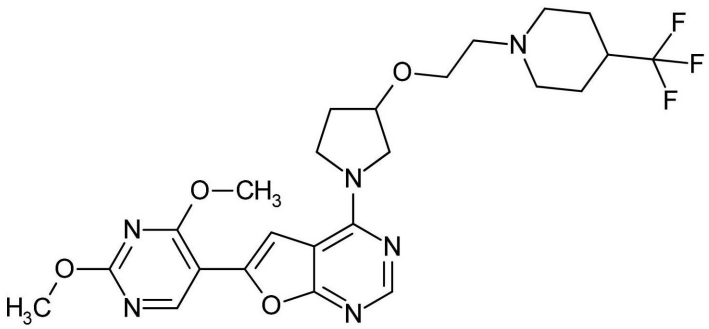
【０７６８】

工程３：

６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－［４－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン

【０７６９】

【化１２４】



【０７７０】

２－［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシエチル　４－メチルベンゼンスルホネート（工程２）（２００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１５３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、および４－（トリフルオロメチル）ピペリジン（１１３ｍｇ、０．７４

ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（３ｍＬ）中混合物を７５℃で２４時間加熱した後、混合物を減圧濃縮した。残渣をＭｅＣＮ（５ｍＬ）で粉砕し、固体を濾取し、減圧乾燥させた。残渣を、ＤＣＭ中１～１０％　１Ｍ　NH_3　ＭｅＯＨ溶液の勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を淡黄色固体として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.12分; MS m/z 523.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.00 - 3.83 (m, 3H), 3.79 - 3.52 (m, 4H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.33 - 2.11 (m, 3H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.52 - 1.34 (m, 2H).

【０７７１】

工程４：

５－［４－［３－［２－［４－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－［４－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程３）（１４０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の１Ｍ　ＨＣｌ（２．６８ｍＬ、２．６８ｍｍｏｌ）およびメタノール（２ｍＬ）溶液を７０℃で７．５時間加熱した。反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣を、水（＋０．１％ギ酸）中５～２５％ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、標記化合物を無色固体として得た。

LC-MS-1 (方法8A): Rt 1.88分; MS m/z 495.3 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.37 - 11.13 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 2.93 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.48 - 1.34 (m, 2H).

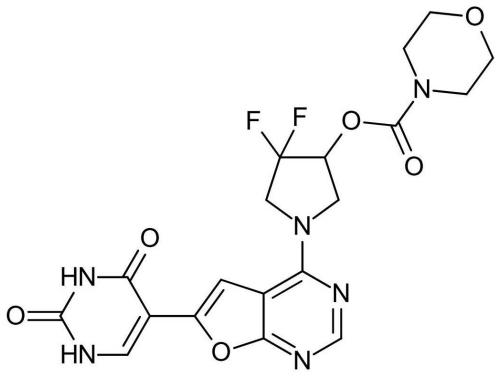
【０７７２】

［実施例２２］

［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］　モルホリン－４－カルボキシレート

【０７７３】

【化１２５】

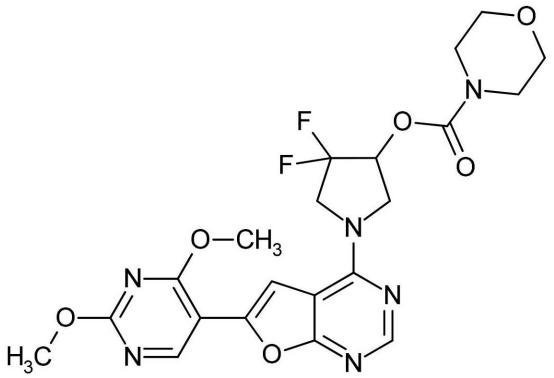


【０７７４】

工程１：

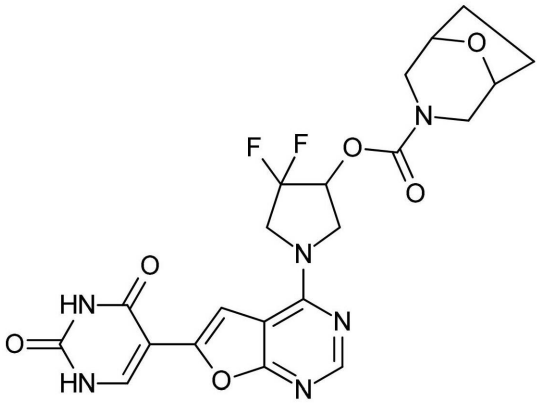
［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］　モルホリン－４－カルボキシレート

【０７７５】
【化１２６】

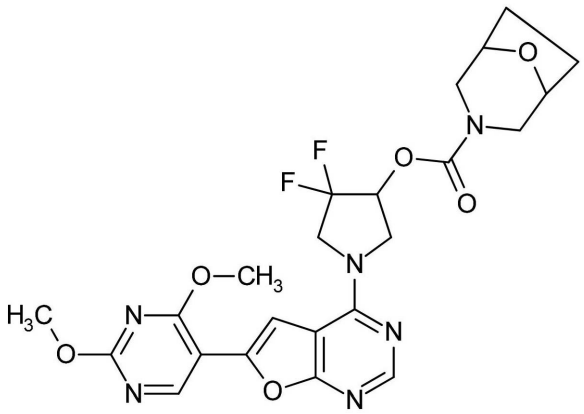


【０７７６】
ＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ、０．７９ｍｍｏｌ）、１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール（中間体Ｋ）（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、およびＣＤＩ　ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中混合物を５０℃で２時間加熱した。次にモルホリン（０．０９ｍＬ、１．０５ｍｍｏｌ）をこの温度で加え、反応液を１時間２０分間撹拌した後、室温に冷却し、終夜撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。水相を１０％　ＭｅＯＨ　ＤＣＭ溶液（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～１２％　１Ｍ　ＮＨ３　ＭｅＯＨ溶液の勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製した後、ＤＣＭ中０～１００％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーによる２回目の精製に供して、標記化合物を帯黄白色固体として得た。
LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.32分; MS m/z 493.4 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.45 - 4.26 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.63 - 3.51 (m, 4H), 3.45 - 3.36 (m, 4H).
【０７７７】
工程２：
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］　モルホリン－４－カルボキシレート
［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］　モルホリン－４－カルボキシレート（工程１）（１４１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１０ｍＬ）溶液にヨウ化トリメチルシリル（０．２ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温で９０分間撹拌した。水（２ｍＬ）を加えた後、減圧濃縮した。残渣をＤＭＳＯ（２ｍＬ）に溶解させ、水（５ｍＬ）を加えた。固体を濾取し、水（＋０．１％　NH_4OH）中１０～６０％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、標記化合物を無色固体として得た。
LC-MS-1 (方法8B): Rt 1.81分; MS m/z 465.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.58 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.57 - 5.47 (m, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 3H), 3.99 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 4H), 3.47 - 3.35 (m, 4H).
【０７７８】
［実施例２２．１］
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］　８－オキサ－３

－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート
【０７７９】
【化１２７】

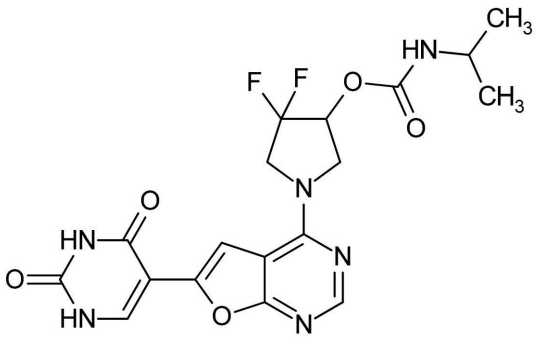


【０７８０】
工程１：
［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］　８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート
【０７８１】
【化１２８】

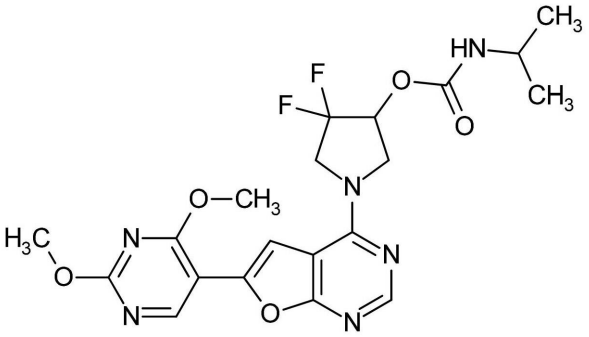


【０７８２】
　１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール（中間体Ｋ）および８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩から実施例２２の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.53分；MS m/z 519.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.45 - 4.20 (m, 5H), 4.13 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 2.45 - 2.42 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H).
【０７８３】
工程２：
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］　８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート
　［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］　８－オキサ－３－ア

ザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（工程１）およびヨウ化トリメチルシリルから実施例２２の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2（方法8A）: Rt 2.27分; MS m/z 490.9 = [M+H]+
【０７８４】
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.57 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 2H).
【０７８５】
［実施例２２．２］
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］　Ｎ－イソプロピルカルバメート
【０７８６】
【化１２９】

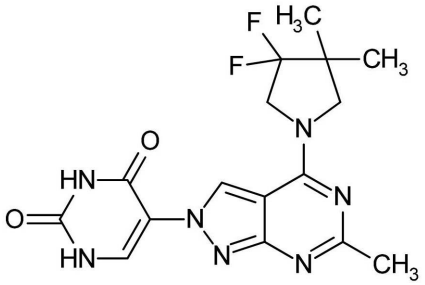


【０７８７】
工程１：
［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］　Ｎ－イソプロピルカルバメート
【０７８８】
【化１３０】

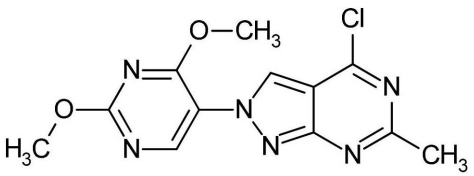


【０７８９】
１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール（中間体Ｋ）およびプロパン－２－アミンから実施例２２の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1（方法2A）: Rt 1.41分; MS m/z 465.3 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.45 - 4.17 (m, 4H), 4.14 - 4.11 (m, 4H), 4.00 - 3.96 (m, 4H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 1.09 - 1.04 (m, 6H).

【０７９０】
工程２：
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］　Ｎ－イソプロピルカルバメート
　［１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］　Ｎ－イソプロピルカルバメートおよびヨウ化トリメチルシリルから実施例２２の工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2 (方法8B): Rt 2.05分; MS m/z 437.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.51 - 11.12 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.54 - 5.37 (m, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 1.14 - 1.00 (m, 6H).
【０７９１】
［実施例２３］
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０７９２】
【化１３１】

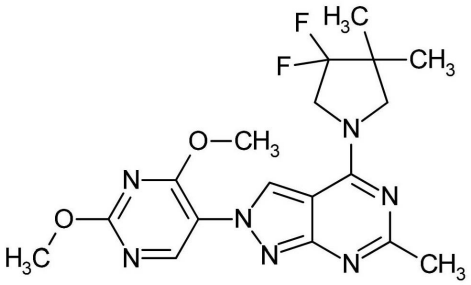


【０７９３】
工程１：
４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－６－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン
【０７９４】
【化１３２】



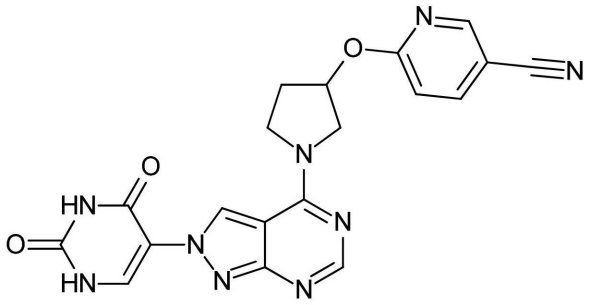
【０７９５】
　（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ヒドラジン塩酸塩（中間体Ｅ、工程１ａ）（１．５ｇ、５．４４ｍｍｏｌ）および４，６－ジクロロ－２－メチル－ピリミジン－５－カルボアルデヒド（９８８ｍｇ、５．１７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）に分散させ、トリエチルアミン（２．８５ｍＬ、２０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液を６５℃で１時間加熱した。反応液を室温に冷却し、減圧濃縮し、残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）で粉砕し、０℃に冷却した後、濾過した。濾液を濃縮し、ＤＣＭ中０～１００％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して固体を得て、これをジエ

チルエーテル（１０ｍＬ）で粉砕して、標記化合物を黄色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.33分; MS m/z 306.9 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).
【０７９６】
工程２：
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－６－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン
【０７９７】
【化１３３】

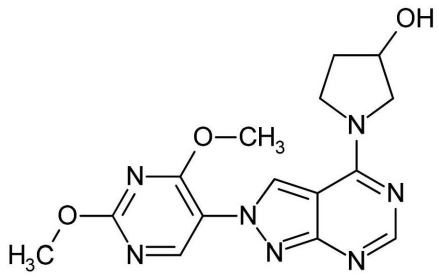


【０７９８】
４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－６－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（工程１）（９４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）および３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩（６３ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２ｍＬ）中撹拌懸濁液に窒素下でＤＩＰＥＡ（０．２７ｍＬ、１．５３ｍｍｏｌ）を加えた。次に反応混合物を７０℃で２０分間加熱した後、室温に冷却した。水（１０ｍＬ）を加え、混合物をＤＣＭ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～５％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を黄色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.27分; MS m/z 406.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 4.37 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 4.02 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).
【０７９９】
工程３：
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－６－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（工程２）（６４ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）懸濁液に２Ｍ　ＨＣｌ（０．７９ｍＬ、１．５８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を７０℃で１６５分間加熱した後、反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣を、水（＋０．１％ギ酸）中２～４５％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、標記化合物を淡黄色固体として得た。
LC-MS-1 (方法8A): Rt 2.04分; MS m/z 378.3 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.47 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.26 - 1.14 (m, 6H).
【０８００】

［実施例２４］
６－［１－［２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル
【０８０１】
【化１３４】

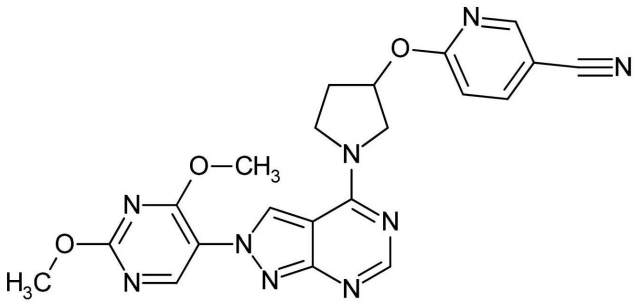


【０８０２】
工程１：
１－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－オール
【０８０３】
【化１３５】



【０８０４】
４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（中間体Ｅ）およびピロリジン－３－オールから実施例１３の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1（方法2A）: Rt 0.68分; MS m/z 344.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 5.07 - 4.82 (m, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.60 (m, 2H), 2.18 - 1.96 (m, 2H).
【０８０５】
工程２：
６－［１－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル
【０８０６】

【化１３６】



【０８０７】

１－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－オール（工程１）（１６０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）中撹拌懸濁液に水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル分散液）（２１０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で３０分間撹拌した後、６－フルオロピリジン－３－カルボニトリル（６８．２８ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で２時間撹拌した後、水（１０ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～１０％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を黄色油状物として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.16分; MS m/z 445.9 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 - 8.82 (m, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 2H), 8.30 - 8.23 (m, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 5.94 - 5.72 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 4.08 - 3.91 (m, 8H), 3.79 - 3.69 (m, 1H),2.50 - 2.45 (m, 2H).

【０８０８】

工程３：

６－［１－［２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル

６－［１－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル（工程２）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例１３の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法8B): Rt 1.72分; MS m/z 418.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, 酢酸-d4) δ 9.40 - 9.30 (m, 1H), 8.67 - 8.50 (m, 3H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 6.05 - 5.90 (m, 1H), 4.56 - 4.05 (m, 4H), 2.70 - 2.49 (m, 2H).

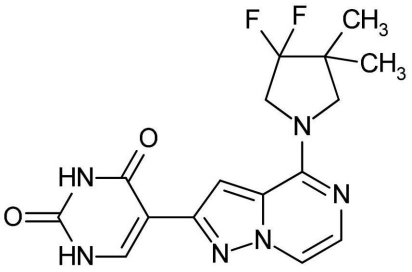
【０８０９】

［実施例２５］

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０８１０】

【化１３７】



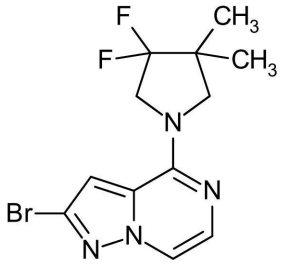
【０８１１】

工程１：

２－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

【０８１２】

【化１３８】



【０８１３】

２－ブロモ－４－クロロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（中間体Ｌ）（１１０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩（９７ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．２５ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（３ｍＬ）中混合物を７０℃で３時間加熱した後、追加の３，３，４，４－テトラメチルピロリジン塩酸塩（５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加えた。７０℃でさらに６時間後、３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩（９８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の３回目の添加を行い、反応液を７０℃でさらに１８時間加熱した。反応液を室温に冷却し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和NH_4Cl水溶液（４０ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して、標記化合物を橙色固体として得た。

LC-MS-2 (方法2B): Rt 1.70分; MS m/z 330.9/332.9 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.23 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.18 (s, 6H).

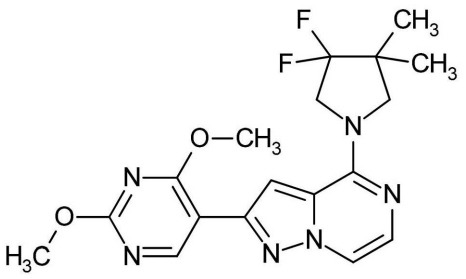
【０８１４】

工程２：

４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

【０８１５】

【化１３９】



【０８１６】

２－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程１）（１７０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸（１１３ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（５０２ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中混合物を窒素流下で脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を１００℃で１０分間加熱した。混合物を室温に冷却し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水（４０ｍＬ）で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去した。石油エーテル中０～１００％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物をベージュ色固体として得た。

LC-MS-2 (方法2B): Rt 1.69分; MS m/z 391.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.31 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 1.21 (s, 6H).

【０８１７】

工程３：

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程２）（１６５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の１Ｍ　ＨＣｌ（４．２ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）中混合物を７０℃で１４時間加熱した。反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。水（＋０．１％ギ酸）中５～３５％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、標記化合物を無色固体として得た。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.50分; MS m/z 363.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.40 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.21 (s, 6H).

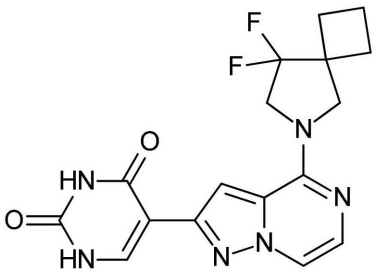
【０８１８】

［実施例２５．１］

５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０８１９】

【化１４０】



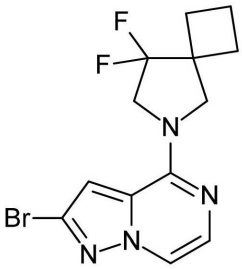
【０８２０】

工程１：

２－ブロモ－４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

【０８２１】

【化１４１】



【０８２２】

２－ブロモ－４－クロロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（中間体Ｌ）および８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン塩酸塩から実施例２５の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2（方法2A）: Rt 1.75分; MS m/z 342.6/344.9 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.11 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 2H).

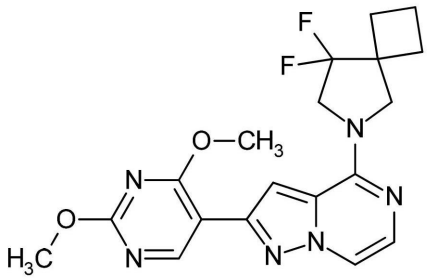
【０８２３】

工程２：

４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

【０８２４】

【化１４２】



【０８２５】

２－ブロモ－４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程１）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２５の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.65分; MS m/z 403.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.19 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.83 (m, 2H).

【０８２６】

工程３：

５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程２）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.62分; MS m/z 375.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.38 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H).

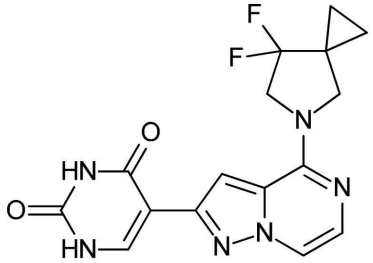
【０８２７】

［実施例２５．２］

５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０８２８】

【化１４３】



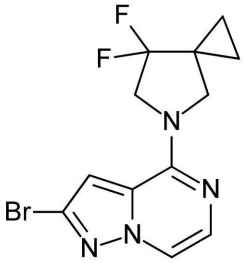
【０８２９】

工程１：

２－ブロモ－４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

【０８３０】

【化１４４】



【０８３１】

２－ブロモ－４－クロロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（中間体Ｌ）および７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン塩酸塩から実施例２５の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.51分; MS m/z 329.4/331.4 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.75 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.28 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 1.22 - 1.16 (m, 2H), 0.87 - 0.81 (m, 2H).

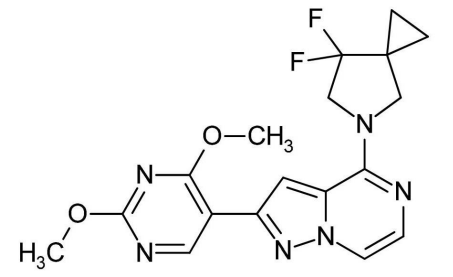
【０８３２】

工程２：

４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

【０８３３】

【化１４５】



【０８３４】

２－ブロモ－４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程１）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２５の工程２と類似して標記化合物を合成した。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.57分; MS m/z 389.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.36 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 4.4 Hz, 5H), 3.97 (s, 3H), 1.10 - 0.95 (m, 4H).

【０８３５】

工程３：

５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジンおよび１ＭＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.40分; MS m/z 361.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.38 (s, 2H), 8.02 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.09 - 0.93 (m, 4H).

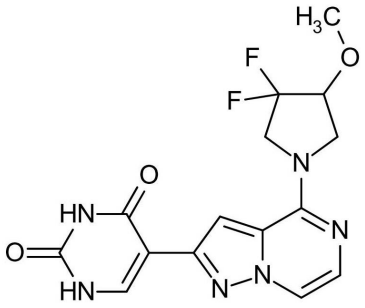
【０８３６】

［実施例２５．３］

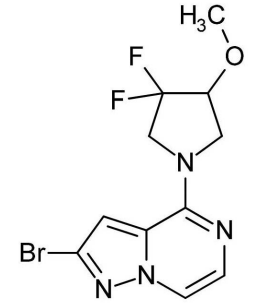
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０８３７】

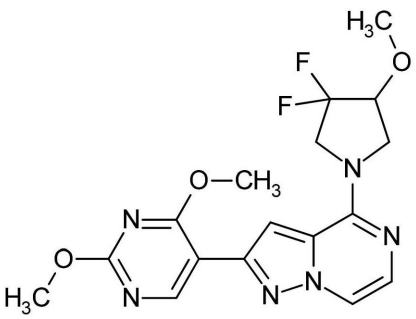
【化１４６】



【０８３８】
工程１：
２－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０８３９】
【化１４７】

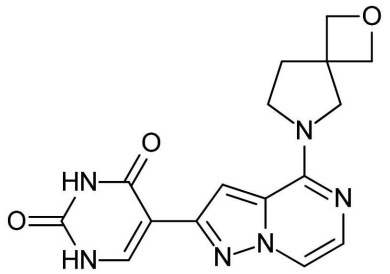


【０８４０】
２－ブロモ－４－クロロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（中間体Ｌ）および３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン塩酸塩から実施例２５の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.46分；MS m/z 334.8 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 7.77（d，J = 4.8 Hz，1H），7.36（d，J = 4.8 Hz，1H），6.78（s，1H），4.28 - 3.95（m，5H），3.58（s，3H）.
【０８４１】
工程２：
４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０８４２】
【化１４８】

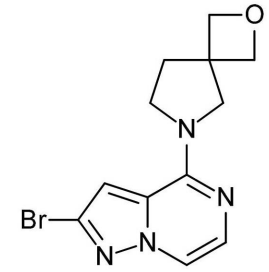


【０８４３】
２－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラ

ゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程１）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２５の工程２と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.43分; MS m/z 393.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.34 - 4.15 (m, 4H), 4.08 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.50 (s, 3H).
【０８４４】
工程３：
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程２）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1 (方法8A): Rt 2.02分; MS m/z 365.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.43 (s, 1H), 11.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.10 (m, 4H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.47 (s, 3H).
【０８４５】
［実施例２５．４］
５－［４－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０８４６】
【化１４９】



【０８４７】
工程１：
７－（２－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）－２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン
【０８４８】
【化１５０】



【０８４９】
２－ブロモ－４－クロロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（中間体Ｌ）および２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタンシュウ酸から実施例２５の工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 0.91分; MS m/z 310.9 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.74 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.88 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

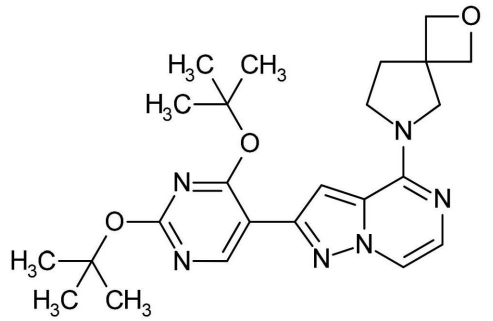
【０８５０】

工程２：

７－［２－（２，４－ジｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン

【０８５１】

【化１５１】



【０８５２】

７－（２－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）－２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン（工程１）および（２，４－ジｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２５の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.27分; MS m/z 453.3 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.71 (s, 9H), 1.60 (s, 9H).

【０８５３】

工程３：

５－［４－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

７－［２－（２，４－ジｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン（工程２）（１０３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２．５ｍＬ）に分散させ、０℃に冷却した。ＴＦＡ（０．１７ｍＬ、２．２８ｍｍｏｌ）を滴下した。反応液を０℃で２０分間、次に室温で４０分間撹拌した。次に反応混合物を減圧濃縮した。残渣を、水（＋０．１％ＮＨ４ＯＨ）中５～２０％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、標記化合物を白色固体として得た。

LC-MS-2 (方法8B): Rt 1.99分; MS m/z 341.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.52 - 11.04 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

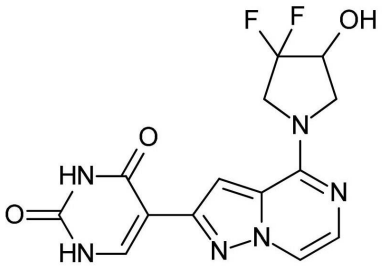
【０８５４】

［実施例２５．５］

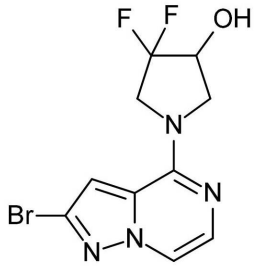
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０８５５】

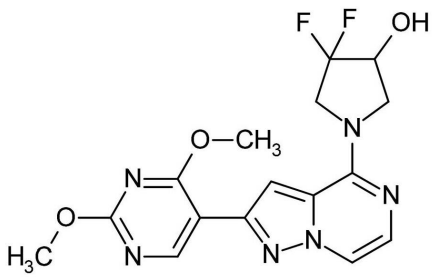
【化１５２】



【０８５６】
工程１：
１－（２－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール
【０８５７】
【化１５３】

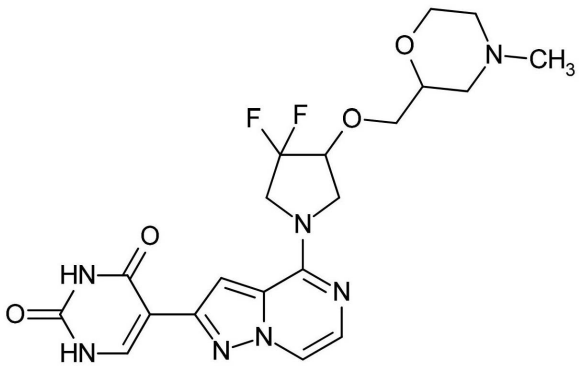


【０８５８】
２－ブロモ－４－クロロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（中間体Ｌ）および４，４－ジフルオロピロリジン－３－オール塩酸塩から実施例２５の工程１と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2（方法2A）: Rt 1.19分; MS m/z 320.8 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.23 - 4.03 (m, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 1H).
【０８５９】
工程２：
１－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール
【０８６０】
【化１５４】



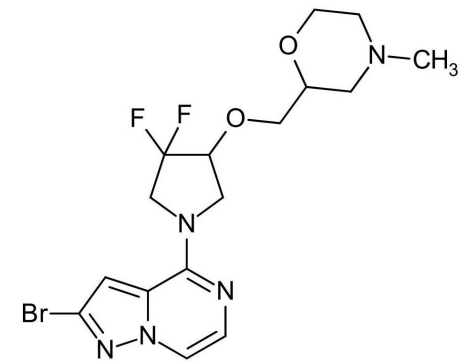
【０８６１】
１－（２－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール（工程１）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル

）ボロン酸から実施例２５の工程２と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.21分；MS m/z 379.0 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz, DMSO-d6）δ 8.90（s, 1H）, 8.11（d, J = 4.7 Hz, 1H）, 7.40（d, J = 4.7 Hz, 1H）, 7.35（s, 1H）, 6.25（d, J = 5.0 Hz, 1H）, 4.47 - 4.37（m, 1H）, 4.24 - 4.15（m, 3H）, 4.09（s, 3H）, 3.98（s, 3H）, 3.88 - 3.79（m, 1H）.
【０８６２】
工程３：
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
１－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール（工程２）および１ＭＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1（方法8A）：Rt 1.53分；MS m/z 351.2 = [M+H]+
1H NMR（500 MHz, DMSO-d6）δ 11.21（s, 1H）, 11.11（s, 1H）, 8.02（d, J = 6.0 Hz, 1H）, 7.99（d, J = 4.7 Hz, 1H）, 7.49（s, 1H）, 7.34（d, J = 4.7 Hz, 1H）, 4.46 - 4.40（m, 1H）, 4.22 - 4.14（m, 3H）, 3.87 - 3.83（m, 1H）.
【０８６３】
［実施例２５．６］
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０８６４】
【化１５５】



【０８６５】
工程１：
２－［［１－（２－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］オキシメチル］－４－メチル－モルホリン
【０８６６】

【化１５６】



【０８６７】

１－（２－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール（実施例２５．５、工程１）（３００ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、（４－メチルモルホリン－２－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネート（中間体Ｈ、工程１）（２９５ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、およびＴＢＡＢ（９０ｍｇ、０．２８００ｍｍｏｌ）のトルエン（６ｍＬ）中撹拌溶液に５０％　ＮａＯＨ水溶液（１．１３ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を８０℃に１８時間加熱した。反応液に５０％　ＮａＯＨ水溶液（１．１３ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）、ＴＢＡＢ（９０．９２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、および（４－メチルモルホリン－２－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネート（中間体Ｈ、工程１）（２９５ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で２２時間加熱した。反応液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）で洗浄した。水相をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で再抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中０～１０％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を黄色油状物として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.03分; MS m/z 431.9 = [M+H]+.

1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.76 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 5H), 4.04 - 3.90 (m, 4H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.06 - 2.77 (m, 2H), 2.60 - 2.39 (m, 4H).

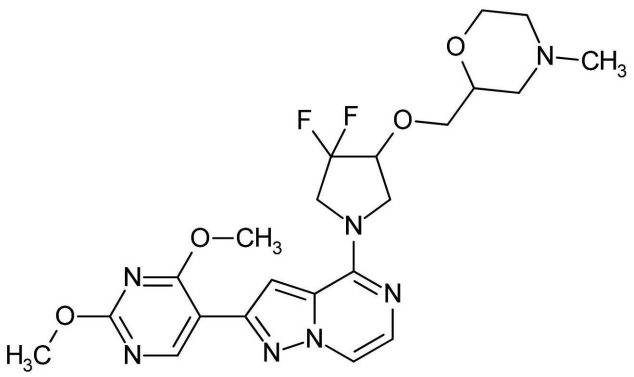
【０８６８】

工程２：

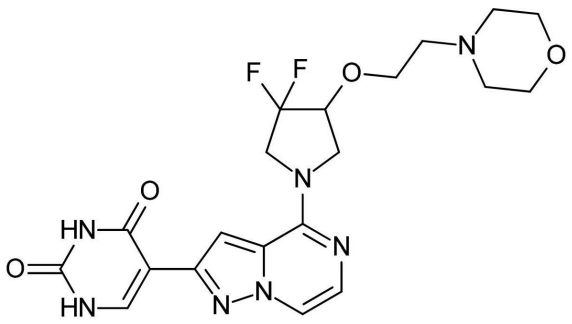
２－［［１－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］オキシメチル］－４－メチル－モルホリン

【０８６９】

【化１５７】

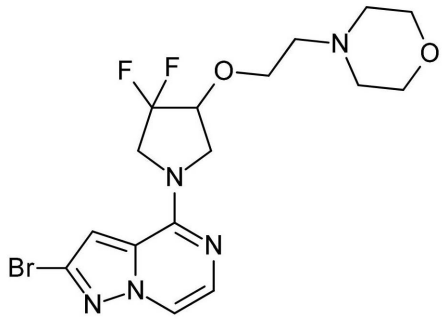


【０８７０】
２－［［１－（２－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］オキシメチル］－４－メチル－モルホリン（工程１）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２５の工程２と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.07分；MS m/z 492.1 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.88（s，1H），8.11（d，J = 4.7 Hz，1H），7.39（d，J = 4.7 Hz，1H），7.35（s，1H），4.47 - 4.38（m，1H），4.28 - 4.13（m，3H），4.08（s，3H），4.01 - 3.85（m，4H），3.81 - 3.55（m，4H），3.53 - 3.43（m，1H），2.70 - 2.64（m，2H），2.14（d，J = 6.0 Hz，3H），1.99 - 1.86（m，1H），1.81 - 1.67（m，1H）.
【０８７１】
工程３：
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
２－［［１－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］オキシメチル］－４－メチル－モルホリン（工程２）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-2（方法8A）：Rt 1.85分；MS m/z 464.0 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，酢酸-d4）δ 8.40（s，1H），7.98（d，J = 5.1 Hz，1H），7.75（s，1H），7.47（d，J = 5.1 Hz，1H），4.41 - 4.28（m，4H），4.23 - 4.05（m，3H），4.02 - 3.80（m，3H），3.70 - 3.52（m，2H），3.08 - 2.93（m，2H），2.88（s，3H）.
【０８７２】
［実施例２５．７］
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－（２－モルホリノエトキシ）ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０８７３】
【化１５８】



【０８７４】
工程１：
４－［２－［１－（２－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］オキシエチル］モルホリン
【０８７５】

【化１５９】



【０８７６】

１－（２－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール（実施例２５．５、工程１）（３００ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）中混合物に水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル分散液）（７５ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を数回に分けて加えた後、室温で４５分間撹拌した。次に４－（２－クロロエチル）モルホリン（２１１ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液を加え、反応液を６５℃に９０分間加熱した。反応液を室温に冷却し、水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル分散液）（７５ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を６５℃に３時間加熱した。追加の水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル分散液）（７５ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）および４－（２－クロロエチル）モルホリン（２１１ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で１６時間加熱した。追加の水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル分散液）（７５ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を加え、反応液を４時間加熱した。反応液を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）を加え、水相をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中０～１０％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、不純な材料が得られた。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に溶解させ、２Ｍ　ＨＣｌ（３×２０ｍＬ）で抽出した。水相をＮａＨＣＯ３で中和し、ＤＣＭ（４０ｍＬ）で抽出した後、減圧濃縮した。残渣を、石油エーテル中２０～１００％　ＥｔＯＡｃ／ＩＭＳ（３：１）の勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を黄色油状物として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.01分; MS m/z 433.9 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 4H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 4H).

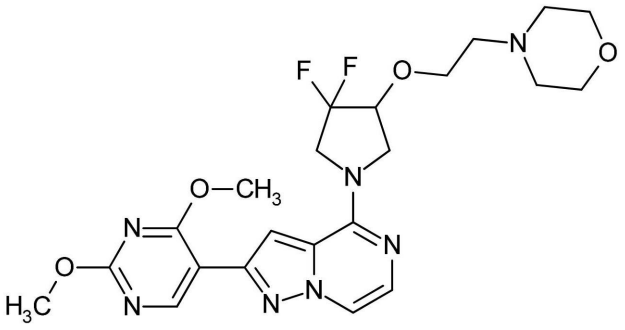
【０８７７】

工程２：

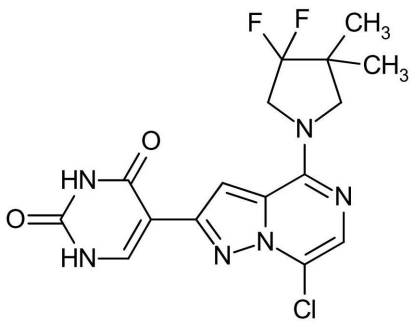
４－［２－［１－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］オキシエチル］モルホリン

【０８７８】

【化１６０】

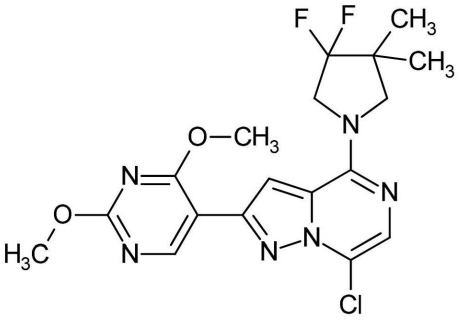


【０８７９】
４－［２－［１－（２－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］オキシエチル］モルホリン（工程１）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２５の工程２と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.06分；MS m/z 492.1 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，DMSO-d6）δ 8.88（s，1H），8.11（d，J = 4.7 Hz，1H），7.39（d，J = 4.7 Hz，1H），7.35（s，1H），4.45 - 4.37（m，1H），4.30 - 4.12（m，4H），4.07（s，3H），3.97（s，3H），3.97 - 3.86（m，2H），3.87 - 3.74（m，2H），3.52（t，J = 4.7 Hz，4H），2.44 - 2.36（m，4H）.
【０８８０】
工程３：
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－（２－モルホリノエトキシ）ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
４－［２－［１－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］オキシエチル］モルホリン（工程２）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1（方法8B）：Rt 1.71分；MS m/z 464.3 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，DMSO-d6）δ 10.88（m，2H），8.01（s，1H），7.97（d，J = 4.7 Hz，1H），7.44（s，1H），7.35（d，J = 4.7 Hz，1H），4.46 - 4.38（m，1H），4.27 - 4.20（m，1H），4.20 - 4.05（m，2H），3.94 - 3.87（m，1H），3.86 - 3.73（m，2H），3.54（t，J = 4.6 Hz，4H），2.57 - 2.53（m，2H），2.45 - 2.40（m，4H）.
【０８８１】
［実施例２５．８］
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０８８２】
【化１６１】



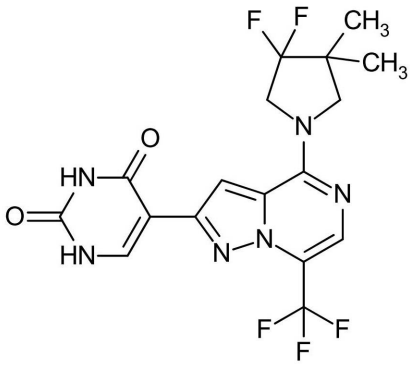
【０８８３】

工程１：
７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０８８４】
【化１６２】

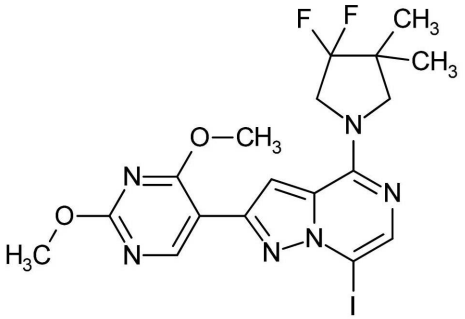


【０８８５】
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（実施例２５、工程２）（５００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）懸濁液にＮ－クロロスクシンイミド（１７１．０２ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で３時間撹拌した。次に懸濁液を濾過し、ジエチルエーテル（１５ｍＬ）で洗浄して、標記化合物をベージュ色固体として得た。
LC-MS-2（方法8A）：Rt 4.37分；MS m/z 425.0 = [M+H]+.
1H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.89（s，1H），7.59（s，1H），7.49（s，1H），4.31（t，J = 13.7 Hz，2H），4.09（s，3H），3.98（s，3H），3.82（s，2H），1.21（s，6H）.
【０８８６】
工程２：
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-2（方法8B）：Rt 2.28分；MS m/z 397.0 = [M+H]+.
1H NMR（400 MHz，DMSO）δ 11.38（m，2H），8.07（s，1H），7.58（s，1H），7.54（s，1H），4.25（t，J = 13.7 Hz，2H），3.82（s，2H），1.20（s，6H）.
【０８８７】
［実施例２５．９］
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０８８８】

【化１６３】

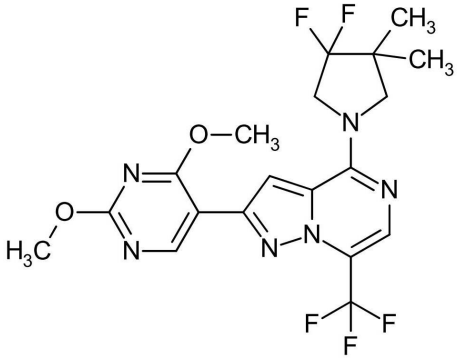


【０８８９】
工程１：
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－ヨード－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０８９０】
【化１６４】



【０８９１】
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（実施例２５、工程２）（５００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液にＮ－ヨードスクシンイミド（２８８ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で８時間撹拌した。追加のＮ－ヨードスクシンイミド（５８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、反応液をさらに１時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、Ｅｔ２Ｏ（２０ｍＬ）を加えた。得られた懸濁液を濾過し、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）およびジエチルエーテル（３×５ｍＬ）で洗浄した。残渣を減圧濃縮して、標記化合物を帯黄白色固体として得た。
LC-MS-2（方法2B）：Rt 1.86分；MS m/z 517.0 = [M+H]+.
1H NMR（400 MHz, ）δ 9.09（s, 1H）, 7.64（s, 1H）, 7.34（s, 1H）, 4.23（t, J = 13.1 Hz, 2H）, 4.15（s, 3H）, 4.07（s, 3H）, 3.81（s, 2H）, 1.27（s, 6H）.
【０８９２】
工程２：
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－（トリフルオロメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０８９３】

【化１６５】



【０８９４】

４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－ヨード－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程１）（４００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、フッ化カリウム（１３５ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、および１，１０－フェナントロリン（２８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の封管をＮ２でパージした。乾燥ＤＭＳＯ（８ｍＬ）、次にホウ酸トリメチル（０．２６ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメチルトリメチルシラン（０．３４ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）を加えた後、６０℃に４時間加熱した。追加のホウ酸トリメチル（０．２６ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）、トリフルオロメチルトリメチルシラン（０．３４ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）、フッ化カリウム（１３５ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、および１，１０－フェナントロリン（２８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６０℃でさらに８時間撹拌した。追加のホウ酸トリメチル（０．２６ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）、トリフルオロメチルトリメチルシラン（０．３４ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）、フッ化カリウム（１３５ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、および１，１０－フェナントロリン（２８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６０℃でさらに１２時間撹拌した。追加のホウ酸トリメチル（０．２６ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）、トリフルオロメチルトリメチルシラン（０．３４ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）、フッ化カリウム（１３５ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、および１，１０－フェナントロリン（２８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６０℃でさらに２０時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、析出物を濾取した。固体を水（３ｍＬ）およびＭｅＣＮ（２ｍＬ）で洗浄した。ＤＣＭ中０～１０％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を白色固体として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.81分; MS m/z 459.0 = [M+H]+.

1H NMR (400 MHz, 酢酸) δ 9.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).

【０８９５】

工程３：

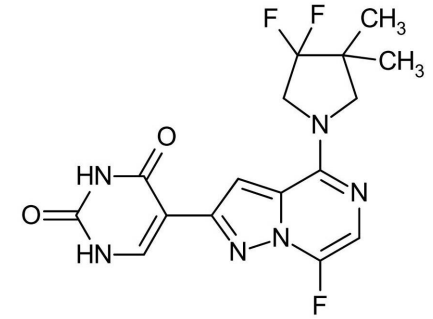
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－（トリフルオロメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程２）および２Ｍ　ＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。

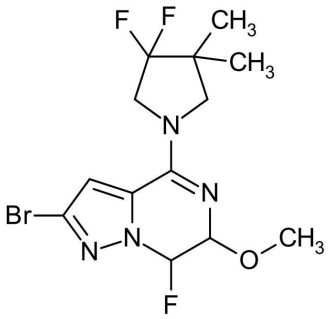
LC-MS-1 (方法8A): Rt 3.68分; MS m/z 431.3 = [M+H]+.

1H NMR (400 MHz, 酢酸-d4) δ 8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 1.37 (s, 6H).

【０８９６】
［実施例２５．１０］
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０８９７】
【化１６６】

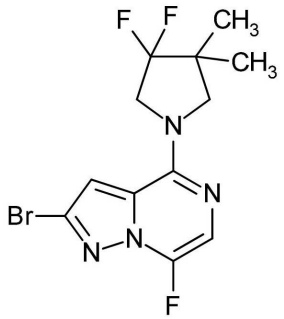


【０８９８】
工程１：
２－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－６－メトキシ－６，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０８９９】
【化１６７】



【０９００】
２－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（実施例２５、工程１）（９２８ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）およびＳｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（１．０９ｇ、３．０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）およびＭｅＯＨ（８ｍＬ）中混合物を室温で１０分間撹拌した。反応液を約４分の１量に減圧濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で希釈し、ブライン（５０％、３×１００ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して、標記化合物をベージュ色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.23分; MS m/z 383.0 = [M+H]+
工程２：
２－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０９０１】

【化１６８】



【０９０２】

２－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－６－メトキシ－６，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程１）（８８９ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）および４Ｍ　ＨＣｌジオキサン溶液（１０．ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中混合物を８０℃に２０時間加熱した。反応液を減圧濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）で粉砕し、固体を濾取した。固体をＣＨ３ＣＮ（１０ｍＬ）に取り込み、減圧濃縮して、標記化合物を褐色固体として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.69分; MS m/z 350.9 = [M+H]+.

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.18 (s, 6H).

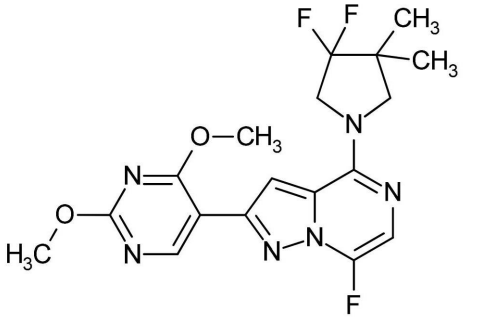
【０９０３】

工程３：

４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

【０９０４】

【化１６９】



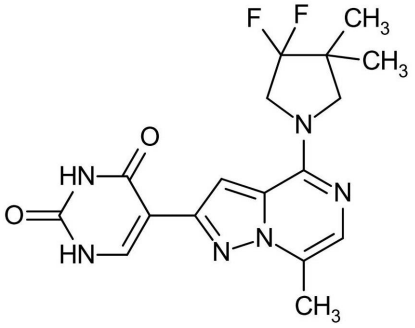
【０９０５】

２－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程２）（６４７ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）、（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸（６８２ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（１．８１ｇ、５．５６ｍｍｏｌ）のジオキサン（１４ｍＬ）および水（３．５ｍＬ）中混合物をＮ２流下で脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（１３６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加え、反応液を１００℃に２５分間加熱した。反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）に取り込み、水（１００ｍＬ）で洗浄した。水相をＤＣＭ（１００ｍＬ）で再抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～３０％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を明褐色固体として得た。

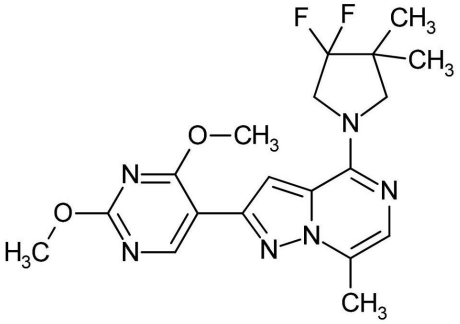
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.66分; MS m/z 409.1 = [M+H]+.

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 4.28 (t,

J = 13.7 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.21 (s, 6H).
【０９０６】
工程４：
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程３）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-2 (方法8A): Rt 3.05分; MS m/z 381.0 = [M+H]+.
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.47 (s, 1H), 11.40 - 11.34 (m, 1H), 8.09 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.20 (s, 6H).
【０９０７】
［実施例２５．１１］
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０９０８】
【化１７０】



【０９０９】
工程１：
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０９１０】
【化１７１】



【０９１１】
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－ヨード－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

（実施例２５．９、工程１）（４００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、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（３．５Ｍ　ＴＨＦ溶液、３１４ｕＬ、１．１６ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（７５７ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）および水（２．５ｍＬ）中撹拌懸濁液をＮ２で脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（５７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加え、反応液を１００℃に２．５時間加熱した。反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣をＤＣＭ（８０ｍＬ）に取り込み、水（４０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～１００％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を帯黄白色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.65分; MS m/z 405.1 = [M+H]+.
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.20 (s, 6H).

【０９１２】

工程２：

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1 (方法8A): Rt 2.33分; MS m/z 375.4 = [M-H]-.
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.21 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.20 (s, 6H).

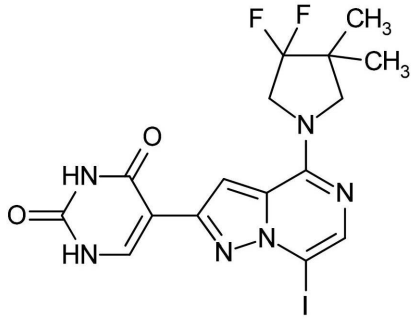
【０９１３】

［実施例２５．１２］

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－ヨード－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０９１４】

【化１７２】



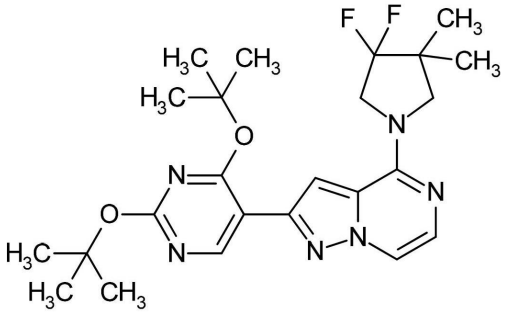
【０９１５】

工程１：

２－（２，４－ジｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

【０９１６】

【化１７３】



【０９１７】

２－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（実施例２５、工程１）および（２，４－ジｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２５の工程２と類似して標記化合物を合成した。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 2.01分; MS m/z 475.2 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 4.6, 0.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.70 (s, 9H), 1.60 (s, 9H), 1.20 (s, 6H).

【０９１８】

工程２：

－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－ヨード－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

２－（２，４－ジｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程１）（１．８８ｇ、３．９６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）懸濁液にＮ－ヨードスクシンイミド（１．０７ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で５時間撹拌した。

【０９１９】

追加のＮ－ヨードスクシンイミド（１．０７ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を５０℃で１８時間撹拌した。追加のＮ－ヨードスクシンイミド（１．０７ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を５０℃でさらに２５時間撹拌した後、追加のＮ－ヨードスクシンイミド（１．０７ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）を加えた。５０℃でさらに１時間後、反応液を室温に冷却し、次に氷冷水（４０ｍＬ）に滴下した。析出物を濾取し、水（２０ｍＬ）およびＥｔ２Ｏ（１００ｍＬ）で洗浄した。固体をＭｅＣＮ（１５ｍＬ）で粉砕し、固体を濾取し、水（１５ｍＬ）およびＥｔ２Ｏ（３０ｍＬ）で洗浄した。残渣を、水（＋０．１％ギ酸）中５～７０％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製した。次に、残渣を、水（＋０．１％ギ酸）中５～７０％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで再精製して、標記化合物を明褐色固体として得た。

LC-MS-2A (方法8A): Rt 3.30分; MS m/z 488.9 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.46 (s, 1H), 11.30 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 4.23 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.20 (s, 6H).

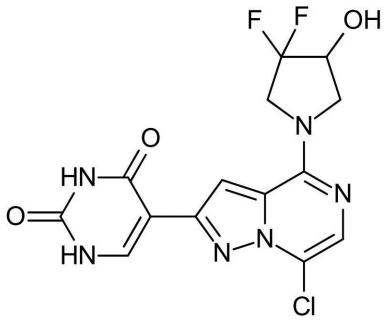
【０９２０】

［実施例２５．１３］

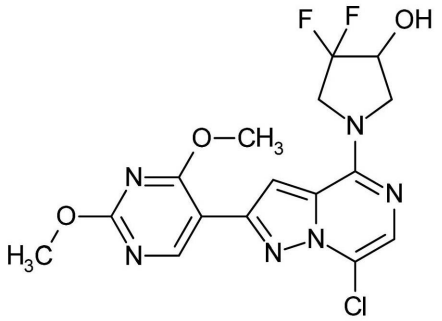
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０９２１】

【化１７４】

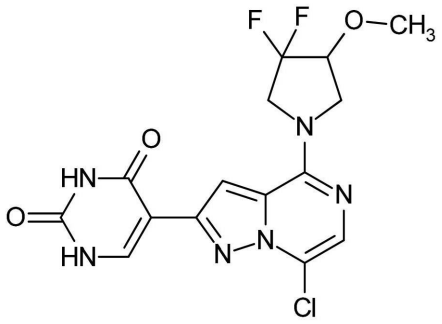


【０９２２】
工程１：
１－［７－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール
【０９２３】
【化１７５】

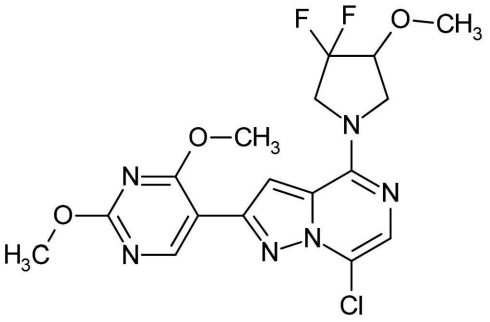


【０９２４】
１－［２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール（実施例２５．５、工程２）（６７０ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２ｍＬ）溶液にＮ－クロロスクシンイミド（２６０ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を加え、得られた懸濁液を５０℃で４８時間加熱した。追加のＮ－クロロスクシンイミド（１２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加えた後、室温に冷却した。固体を濾取し、ＴＨＦ（１０ｍＬ）で洗浄した。固体をＴＨＦ（１２ｍＬ）に懸濁させ、Ｎ－クロロスクシンイミド（１２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加え、反応液を５０℃で１９時間加熱した。追加のＮ－クロロスクシンイミド（１２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加え、反応液を５０℃で４時間加熱した後、追加のＮ－クロロスクシンイミド（１２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を５０℃で２４時間撹拌した後、室温に冷却した。固体を濾取し、ＭｅＣＮ（３×２ｍＬ）およびＥｔ２Ｏ（３×２ｍＬ）で洗浄し、減圧乾燥させて標記化合物を白色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.42分; MS m/z 413.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.85 - 3.78 (m, 1H).
【０９２５】
工程２：
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
１－［７－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール（工程１

）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-2（方法8A）：Rt 2.35分；MS m/z 384.9 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz, DMSO-d6）δ 11.46（s, 1H）, 11.35（s, 1H）, 8.06（s, 1H）, 7.59（s, 1H）, 7.55（s, 1H）, 6.25（d, J = 5.2 Hz, 1H）, 4.50 - 4.37（m, 1H）, 4.24 - 4.04（m, 3H）, 3.86 - 3.74（m, 1H）.
【０９２６】
［実施例２５．１４］
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０９２７】
【化１７６】



【０９２８】
工程１：
７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０９２９】
【化１７７】



【０９３０】
４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（６４０ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）（実施例２５．３、工程２）およびＮ－クロロスクシンイミド（２４０ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）中混合物を５０℃に４８時間加熱した。反応液を室温に冷却し、固体を濾取した。ＤＣＭ中０～４０％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を白色固体として得た。
LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.64分；MS m/z 427.0 = [M+H]+.
1H NMR（400 MHz, DMSO）δ 8.89（s, 1H）, 7.60（s, 1H）, 7.51（s, 1H）, 4.33 - 4.15（m, 4H）, 4.09（s, 3H）, 3.98（s, 3H）, 3.92 - 3.86（m, 1H）, 3.50（s, 3H）.
【０９３１】
工程２：
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）

ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン　７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程１）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1（方法8A）：Rt 2.86分；MS m/z 399.2 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，DMSO）δ 11.46（s，1H），11.35（s，1H），8.06（s，1H），7.59（s，1H），7.56（s，1H），4.38 - 4.27（m，1H），4.23 - 4.09（m，3H），3.89 - 3.82（m，1H），3.49（s，3H）.

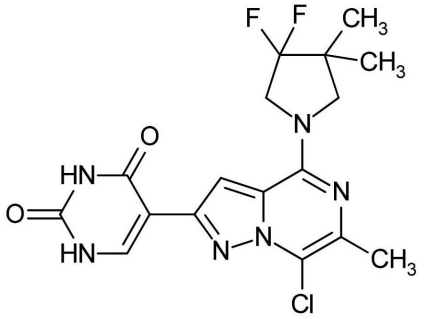
【０９３２】

［実施例２５．１５］

５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０９３３】

【化１７８】



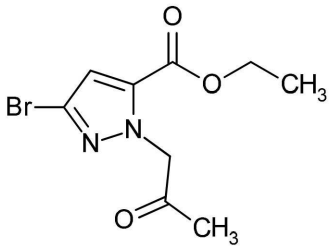
【０９３４】

工程１：

エチル　２－アセトニル－５－ブロモ－ピラゾール－３－カルボキシレート

【０９３５】

【化１７９】



【０９３６】

エチル　３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（２．００ｇ、９．１３ｍｍｏｌ）および１－クロロプロパン－２－オン（０．７３ｍＬ、９．１３ｍｍｏｌ）の無水ＭｅＣＮ（７５ｍＬ）溶液にK_2CO_3（１．３９ｇ、１０．０４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を３０℃で１８時間加熱した後、減圧濃縮した。水（１５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。石油エーテル中０～５０％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を白色固体として得た。
LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.42分；MS m/z 276.8 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 6.89（s，1H），5.31（s，2H），4.30（q，J = 7.2 Hz，2H），2.21（s，3H），1.34（t，J = 7.2 Hz，3H）.

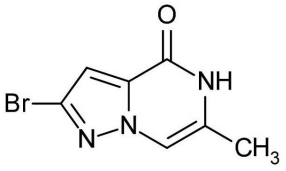
【０９３７】

工程２：

２－ブロモ－６－メチル－５Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オン

【０９３８】

【化１８０】



【０９３９】

エチル　２－アセトニル－５－ブロモ－ピラゾール－３－カルボキシレート（工程１）（１．２９ｇ、４．６７ｍｍｏｌ）および酢酸アンモニウム（６．２９ｇ、８１．５７ｍｍｏｌ）の酢酸（８０ｍＬ）溶液を１１０℃で３日間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）に懸濁させた。固体を濾取し、減圧乾燥させて標記化合物をクリーム色固体として得た。

LC-MS-1（方法2A）: Rt 0.93分; MS m/z 230.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.19 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.07 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

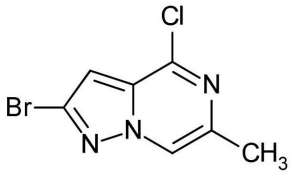
【０９４０】

工程３：

２－ブロモ－４－クロロ－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

【０９４１】

【化１８１】



【０９４２】

２－ブロモ－６－メチル－５Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オン（工程２）およびオキシ塩化リン（Ｖ）から中間体Ｌの工程４と類似して標記化合物を合成した。

LC-MS-1（方法2A）: Rt 1.45分; MS m/z 247.9 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.73 - 8.70 (m, 1H), 7.22 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 1.0 Hz, 3H).

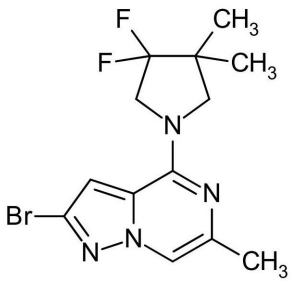
【０９４３】

工程４：

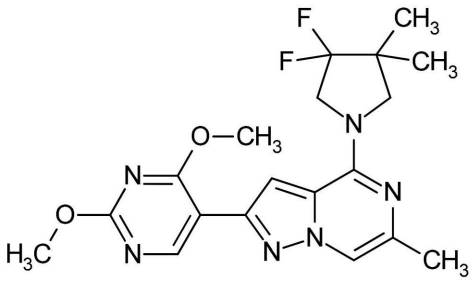
２－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

【０９４４】

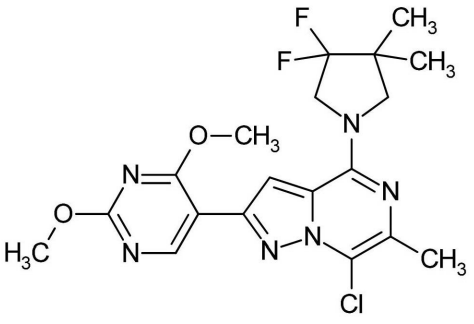
【化１８２】



【０９４５】
２－ブロモ－４－クロロ－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程３）および３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン；塩酸塩から実施例２５の工程１と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1（方法2A）: Rt 1.77分; MS m/z 344.9 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.21 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H).
【０９４６】
工程５：
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０９４７】
【化１８３】

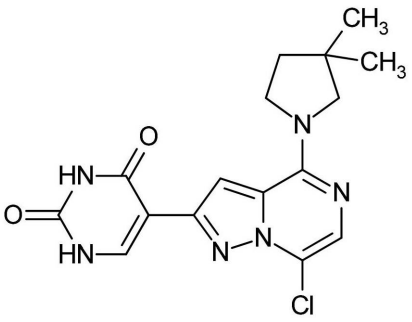


【０９４８】
２－ブロモ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程４）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２５の工程２と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1（方法2A）: Rt 1.70分; MS m/z 405.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (s, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.26 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.24 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H).
【０９４９】
工程６：
７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０９５０】
【化１８４】

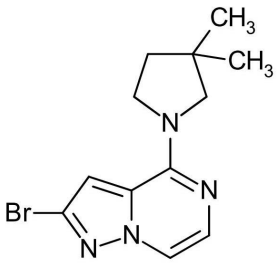


【０９５１】
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，

４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程５）およびＮ－クロロスクシンイミドから実施例２５．１４の工程１と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-2（方法2A）：Rt 2.05分；MS m/z 439.0 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 9.05（s，1H），7.17（s，1H），4.23（t，J = 13.3 Hz，2H），4.15（s，3H），4.07（s，3H），3.82（s，2H），2.47（s，3H），1.27（s，6H）.
【０９５２】
工程７：
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程６）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1（方法8B）：Rt 2.92分；MS m/z 411.2 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，DMSO-d6）δ 11.43（s，1H），11.32（s，1H），8.03（s，1H），7.51（s，1H），4.25（t，J = 13.5 Hz，2H），3.79（s，2H），2.38（s，3H），1.20（s，6H）.
【０９５３】
［実施例２５．１６］
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【０９５４】
【化１８５】

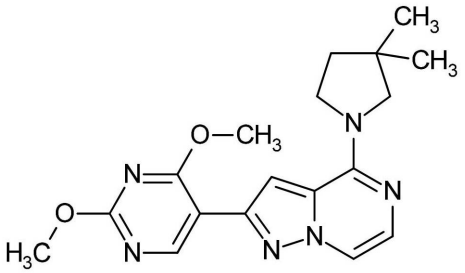


【０９５５】
工程１：
２－ブロモ－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０９５６】
【化１８６】

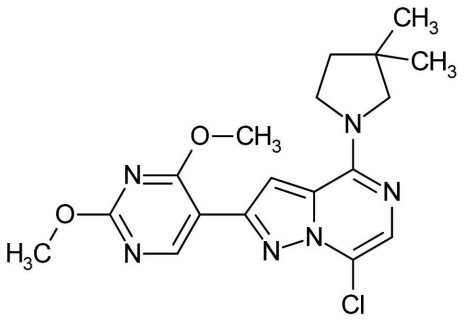


【０９５７】

２－ブロモ－４－クロロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（中間体Ｌ）および３，３－ジメチルピロリジン；塩酸塩から実施例２５の工程１と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1 (方法2A): Rt 0.99分; MS m/z 294.9 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.65 (dd, J = 4.7, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.17 (s, 6H).
【０９５８】
工程２：
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０９５９】
【化１８７】



【０９６０】
２－ブロモ－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程１）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２５の工程２と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1 (方法2A): Rt 0.99分; MS m/z 355.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.95 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 4.7, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.87 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H).
【０９６１】
工程３：
７－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０９６２】
【化１８８】



【０９６３】
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程２）およびＮ－クロロスクシンイミドから実施例２５．１４の工程１と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.68分; MS m/z 388.9 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 9.05 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 1.88 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H).

【０９６４】

工程４：

５－［７－クロロ－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

７－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程３）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。

LC-MS-1 (方法8B): Rt 2.23分; MS m/z 361.2 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.49 - 11.40 (m, 1H), 11.37 - 11.26 (m, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.81 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.13 (s, 6H).

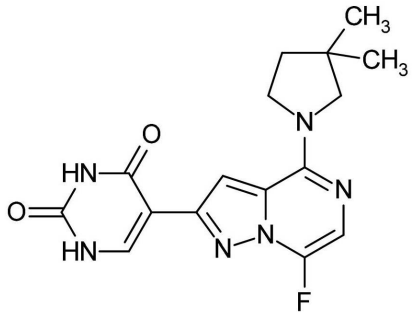
【０９６５】

［実施例２５．１７］

５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０９６６】

【化１８９】



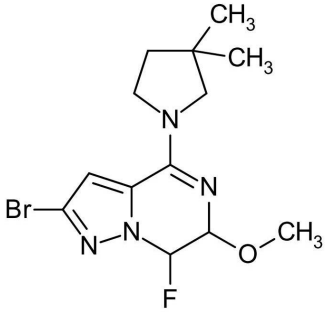
【０９６７】

工程１：

２－ブロモ－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

【０９６８】

【化１９０】



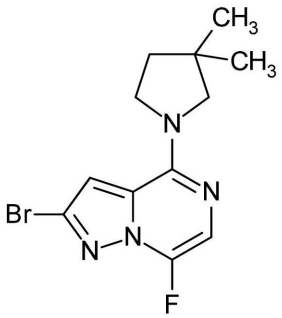
【０９６９】

２－ブロモ－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（実施例２５．１６、工程１）、Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ、およびＭｅＯＨから実施例２５．１０の工程１と類似して標記化合物を合成した。

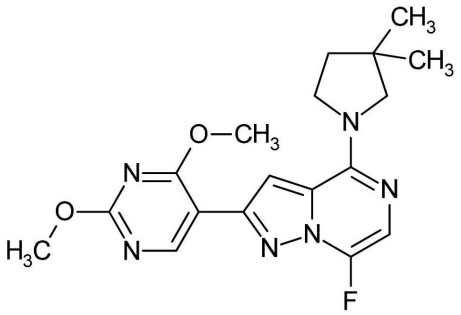
LC-MS-1 (方法2A): Rt 0.90分; MS m/z 345.4 = [M+H]+

【０９７０】

工程２：
２－ブロモ－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０９７１】
【化１９１】



【０９７２】
２－ブロモ－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－６－メトキシ－６，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程１）および４Ｍ　ＨＣｌジオキサン溶液から実施例２５．１０の工程２と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1（方法2A）：Rt 1.62分；MS m/z 315.3 = [M+H]+
1H NMR（500 MHz，DMSO-d6）δ 7.48（d，J = 3.6 Hz，1H），7.43（s，1H），3.81（t，J = 7.1 Hz，2H），3.51（s，2H），1.80（t，J = 7.0 Hz，2H），1.12（s，6H）.
【０９７３】
工程３：
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【０９７４】
【化１９２】



【０９７５】
２－ブロモ－４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程２）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から実施例２５の工程２と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1（方法2A）：Rt 1.48分；MS m/z 373.3 = [M+H]+
1H NMR（500 MHz，クロロホルム-d）δ 9.04（s，1H），7.29（s，1H），7.24 - 7.20（m，1H），4.15（s，3H），4.07（s，3H），3.97 - 3.92（m，2H），3.56（s，2H），1.87（t，J = 7.0 Hz，2H），1.20（s，6H）.
【０９７６】
工程４：
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－４－（３，３－ジメチルピロリジ

ン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（工程３）および１ＭＨＣｌから実施例２５の工程３と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1（方法8B）：Rt 2.03分；MS m/z 345.2 = [M+H]+
1H NMR（500 MHz，DMSO-d6）δ 11.21（s，1H），11.10（s，1H），8.05（d，J = 5.9 Hz，1H），7.55（d，J = 4.0 Hz，1H），7.31（d，J = 1.6 Hz，1H），3.84（t，J = 7.0 Hz，2H），3.51（s，2H），1.81（t，J = 7.0 Hz，2H），1.14（s，6H）.

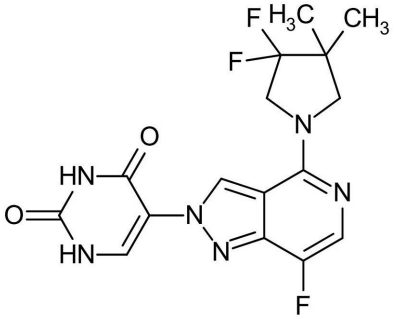
【０９７７】

［実施例２６］

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０９７８】

【化１９３】



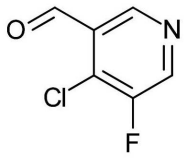
【０９７９】

工程１：

４－クロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボアルデヒド

【０９８０】

【化１９４】



【０９８１】

ＨＯＦＦＭＡＮＮ　ＬＡ　ＲＯＣＨＥ，ＢＬＥＮＣＨ，Ｔｏｂｙ；ＧＯＯＤＡＣＲＥ，Ｓｉｍｏｎ；ＬＡＩ，Ｙｉｎｇｊｉｅ；ＬＩＡＮＧ，Ｙｕｎ；ＭＡＣＬＥＯＤ，Ｃａｌｕｍ；ＭＡＧＮＵＳＯＮ，Ｓｔｅｖｅｎ；ＴＳＵＩ，Ｖｉｃｋｉｅ；ＷＩＬＬＩＡＭＳ，Ｋａｒｅｎ；ＺＨＡＮＧ，Ｂｉｒｏｎｇ．ＷＯ２０１２０６６０６１，２０１２，Ａ１，Ｐａｇｅ　１３０の手順に従って標記化合物を合成した。
LC-MS-1（方法2B）：Rt 0.87分；MS m/z 178.0 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 10.46（s，1H），8.88（s，1H），8.69（s，1H）.

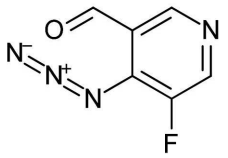
【０９８２】

工程２：

４－アジド－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボアルデヒド

【０９８３】

【化１９５】



【０９８４】

ＨＯＦＦＭＡＮＮ　ＬＡ　ＲＯＣＨＥ；ＢＬＥＮＣＨ，Ｔｏｂｙ；ＧＯＯＤＡＣＲＥ，Ｓｉｍｏｎ；ＬＡＩ，Ｙｉｎｇｊｉｅ；ＬＩＡＮＧ，Ｙｕｎ；ＭＡＣＬＥＯＤ，Ｃａｌｕｍ；ＭＡＧＮＵＳＯＮ，Ｓｔｅｖｅｎ；ＴＳＵＩ，Ｖｉｃｋｉｅ；ＷＩＬＬＩＡＭＳ，Ｋａｒｅｎ；ＺＨＡＮＧ，Ｂｉｒｏｎｇ．ＷＯ２０１２０６６０６１，２０１２，Ａ１，Ｐａｇｅ　１３０の手順に従って標記化合物を合成した。

LC-MS-1 (方法2B): Rt 0.88分; MS m/z 157.0 = [M-2xN+H_2O+H]+

1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H).

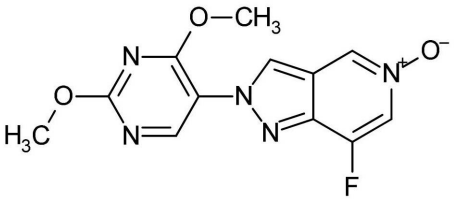
【０９８５】

工程３：

２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－フルオロ－５－オキシド－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－イウム

【０９８６】

【化１９６】



【０９８７】

４－アジド－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボアルデヒド（工程２）（２．２８ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）および２，４－ジメトキシピリミジン－５－アミン（２．１４ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５８ｍＬ）に分散させた。トリエチルアミン（５．７６ｍＬ、４１．３ｍｍｏｌ）を加え、溶液を０℃に冷却した。四塩化チタン（０．９１ｍＬ、８．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）溶液を滴下し、０℃で２０分後、反応液を室温に昇温させ、１．５時間撹拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン（６０ｍＬ）に分散させ、還流温度で２０分間加熱した。次に反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）に懸濁させ、ｍＣＰＢＡ（３．１７ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）を加えて溶液を形成した。３時間後、追加のｍＣＰＢＡ（３．１７ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）に溶解させ、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（２００ｍＬ）で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して、標記化合物をベージュ色固体として得た。

LC-MS-1 (方法2A): Rt 0.82分; MS m/z 292.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.83 - 8.77 (m, 2H), 8.31 (dd, J = 6.4, 1.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H)

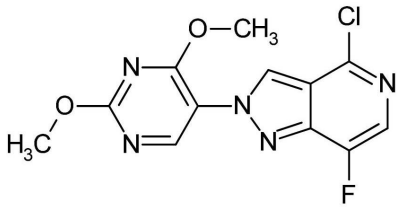
【０９８８】

工程４：

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン

【０９８９】

【化１９７】



【０９９０】

２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－フルオロ－５－オキシド－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－イウム（工程３）（４６９ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）のＤＭＥ（１５ｍＬ）中混合物にオキシ塩化リン（Ｖ）（０．３５ｍＬ、４．８３ｍｍｏｌ）を加え、６５℃で５分間加熱した。反応液を室温に冷却した後、ＤＣＭ（１５０ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）で洗浄した。水相をＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～２０％ ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を無色固体として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.47分; MS m/z 309.9 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.15 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (s, 3H).

【０９９１】

工程５：

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（工程４）（７９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）および１Ｍ ＨＣｌ（３ｍＬ、３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中混合物を７０℃で１２０分間加熱した。追加の２Ｍ ＨＣｌ（１．５ｍＬ、３ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（６ｍＬ）を導入し、反応液を７０℃でさらに３．５時間撹拌した後、室温に冷却した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をＭｅＣＮ（４ｍＬ）で粉砕し、固体を濾取した。濾液を減圧濃縮し、残渣をＭｅＣＮ（２ｍＬ）で粉砕し、固体を濾取した。合わせた固体を減圧乾燥させた。これらの単離された固体、３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩（８５ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ、１．４９ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（１ｍＬ）中混合物を密封バイアル中で１８時間加熱した。追加の３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩（８５ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ、１．４９ｍｍｏｌ）を加え、反応液を１２０℃でさらに２４時間撹拌した後、室温に冷却した。反応混合物を、水（＋０．１％ギ酸）中５～２５％ ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、標記化合物を無色固体として得た。

LC-MS-2 (方法8B): Rt 2.19分; MS m/z 381.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.85 (s, 1H), 11.62 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.21 (s, 6H).

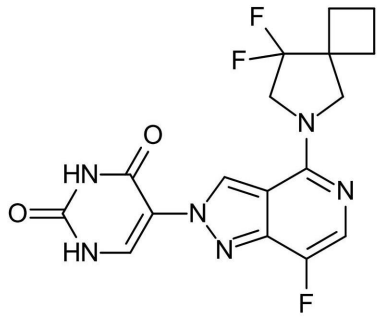
【０９９２】

［実施例２６．１］

５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０９９３】

【化１９８】



【０９９４】

工程１：

５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（実施例２６、工程４）（５５０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１５ｍＬ）中撹拌溶液にヨード（トリメチル）シラン（１．２６ｍＬ、８．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で２４時間撹拌した。反応液を氷浴中で冷却し、水（２ｍＬ）を加えた。反応液を減圧濃縮し、ＭｅＣＮ（５×２５ｍＬ）と共沸させて脱保護中間体を得て、これを精製せずに持ち越した。残渣（１２５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン塩酸塩（１３５ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．２１ｍＬ、１．２２ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（１ｍＬ）溶液を１２０℃に２４時間加熱した。反応液を室温に冷却し、水（＋０．１％ギ酸）中４～４０％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、標記化合物をベージュ色固体として得た。

LC-MS-2 (方法8A): Rt 1.84分; MS m/z 393.0 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.10 - 1.81 (m, 4H).

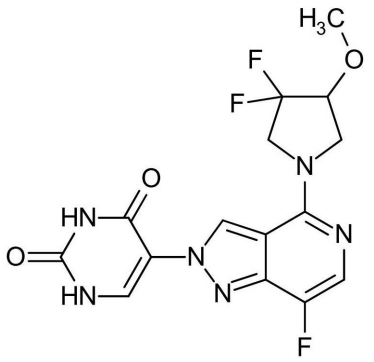
【０９９５】

［実施例２６．２］

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０９９６】

【化１９９】



【０９９７】

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－フルオロ－ピラ

ゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（実施例２６、工程４）および３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジンから実施例２６．１の工程１と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-2（方法8A）: Rt 1.45分; MS m/z 383.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.49 (s, 3H).

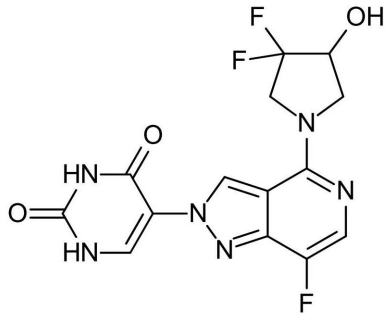
【０９９８】

［実施例２６．３］

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【０９９９】

【化２００】



【１０００】

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（実施例２６、工程４）および４，４－ジフルオロピロリジン－３－オール塩酸塩から実施例２６．１の工程１と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-1（方法8B）: Rt 1.23分; MS m/z 369.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.76 - 11.43 (m, 2H), 9.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 3H), 3.77 - 3.63 (m, 1H).

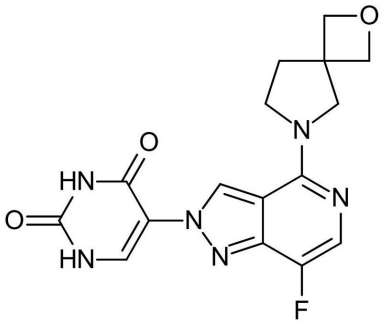
【１００１】

［実施例２６．４］

５－［７－フルオロ－４－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【１００２】

【化２０１】



【１００３】

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（実施例２６、工程４）および２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタンシュウ酸から実施例２６．１の工程１と類似して標記化合物を合成した。

LC-MS-1（方法8B）: Rt 1.25分; MS m/z 359.3 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.76 - 11.31 (m, 2H), 9.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.60 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

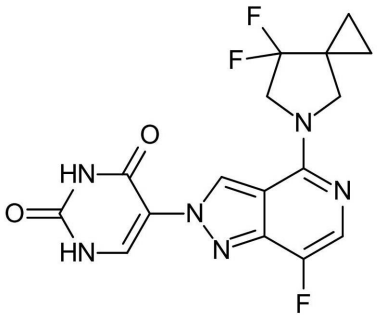
【１００４】

［実施例２６．５］

５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【１００５】

【化２０２】



【１００６】

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（実施例２６、工程４）および７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン塩酸塩から実施例２６．１の工程１と類似して標記化合物を合成した。

LC-MS-1（方法8A）: Rt 1.61分; MS m/z 379.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.50 (m, 2H), 9.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.11 - 1.05 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 2H).

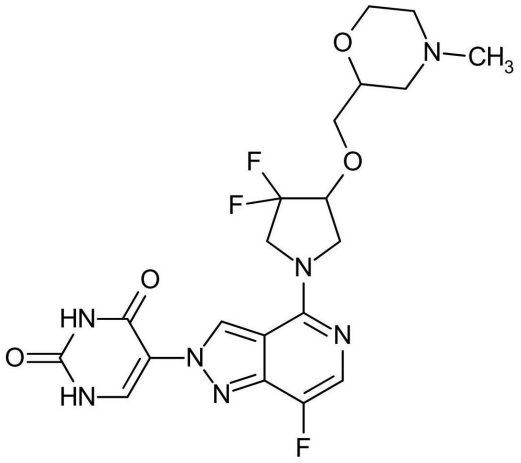
【１００７】

［実施例２６．６］

５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【１００８】

【化２０３】



【１００９】

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（実施例２６、工程４）および２－［（４，４－ジフルオロピロリジン－３－イル）オキシメチル］－４－メチル－モルホリン（中間体Ｎ）から実施例２６．１の工程１と類似して標記化合物を合成した。

LC-MS-1（方法8A）: Rt 1.16分; MS m/z 482.3 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.49 (s, 2H), 9.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 3H), 3.70 - 3.58 (m, 3H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.17 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H).

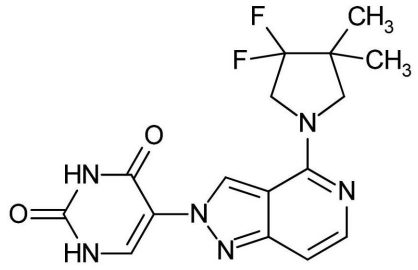
【１０１０】

［実施例２７］

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【１０１１】

【化２０４】



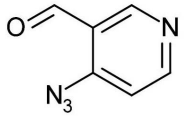
【１０１２】

工程１：

４－アジドピリジン－３－カルボアルデヒド

【１０１３】

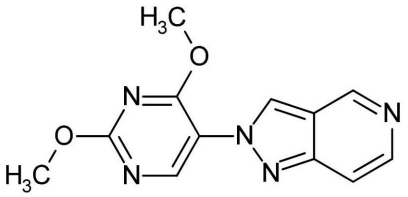
【化２０５】



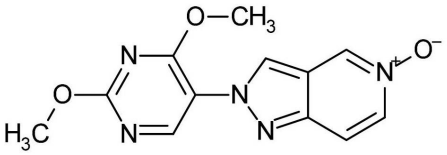
【１０１４】

ＨＯＦＦＭＡＮＮ　ＬＡ　ＲＯＣＨＥ；ＢＬＥＮＣＨ，Ｔｏｂｙ；ＧＯＯＤＡＣＲＥ，

Ｓｉｍｏｎ；ＬＡＩ，Ｙｉｎｇｊｉｅ；ＬＩＡＮＧ，Ｙｕｎ；ＭＡＣＬＥＯＤ，Ｃａｌｕｍ；ＭＡＧＮＵＳＯＮ，Ｓｔｅｖｅｎ；ＴＳＵＩ，Ｖｉｃｋｉｅ；ＷＩＬＬＩＡＭＳ，Ｋａｒｅｎ；ＺＨＡＮＧ，Ｂｉｒｏｎｇ．ＷＯ２０１２０６６０６１，２０１２，Ａ１，Ｐａｇｅ　７９の手順に従って標記化合物を合成した。
LC-MS-1 (方法2B): Rt 0.76分; MS m/z 139.1 = [M-N_2+H_2O+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.23 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H).
【１０１５】
工程２：
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン
【１０１６】
【化２０６】



【１０１７】
４－アジドピリジン－３－カルボアルデヒド（工程１）（３．３３ｇ、２２．４５ｍｍｏｌ）、２，４－ジメトキシピリミジン－５－アミン（中間体Ｍ）（３．４８ｇ、２２．４５ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン（９．３９ｍＬ、６７．３４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０ｍＬ）溶液に四塩化チタン（１．４８ｍＬ、１３．４７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液を滴下した。３０分間撹拌後、反応混合物を減圧濃縮した。次に、反応混合物にトルエン（６０ｍＬ）を加え、これを１０５℃で３０分間撹拌した後、室温に冷却した。粗混合物をセライトを通じて濾過し、ＤＣＭ（３００ｍＬ）で溶離し、濾液を減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～１０％　１Ｍ　ＮＨ３　ＭｅＯＨ溶液の勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を褐色固体として得た。
LC-MS-1 (方法2B): Rt 0.94分; MS m/z 258.4 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 (s, 3H).
【１０１８】
工程３：
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－オキシド－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－イウム
【１０１９】
【化２０７】



【１０２０】
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（工程２）（３．７ｇ、１４．３８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８０ｍＬ）溶液にｍＣＰＢＡ（５．３２ｇ、２１．５７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた後、この温度で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を、ＤＣＭ中０～２０％　１Ｍ　ＮＨ３　ＭｅＯＨ溶液の勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を橙色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2B): Rt 0.94分; MS m/z 273.9 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 - 8.83 (m, 1H), 8.82 - 8.78 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 (s, 3H).

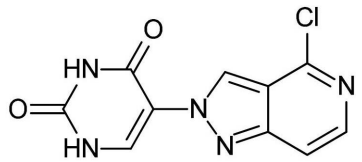
【１０２１】

工程４：

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン

【１０２２】

【化２０８】



【１０２３】

２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－オキシド－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－イウム（工程３）（１．０ｇ、３．６６ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（３０ｍＬ）溶液にオキシ塩化リン（Ｖ）（１．０３ｍＬ、１０．９８ｍｍｏｌ）を６５℃で加えた後、１０分間撹拌した。次に反応混合物を室温に冷却した後、$NaHCO_3$（６１４８．９５ｍｇ、７３．１９ｍｍｏｌ）の水（２０ｍＬ）溶液を滴下した。相を分離し、水相を１０％　ＭｅＯＨ　ＤＣＭ溶液（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３×４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中０～８０％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を白色固体として得た。

LC-MS-1 (方法2B): Rt 1.19分; MS m/z 292.2 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H).

【１０２４】

工程５：

５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（工程４）（２５９ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）のクロロホルム（６ｍＬ）溶液にヨード（トリメチル）シラン（０．３８ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。次に追加のヨード（トリメチル）シラン（０．６３ｍＬ、４．４５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温でさらに７２時間撹拌した。次に水（０．１ｍＬ、５．５６ｍｍｏｌ）を加えた後、混合物を減圧濃縮した。

【１０２５】

３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩（２６０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）および粗残渣（２００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（２ｍＬ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．６６ｍＬ、３．７９ｍｍｏｌ）を加えた後、混合物を１２０℃で９０分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、残渣を、Ｈ２Ｏ（＋０．１％　ＮＨ４ＯＨ）中５～４０％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、標記化合物を帯黄白色固体として得た。

LC-MS-1 (方法8A): Rt 1.58分; MS m/z 363.2 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.79 (s, 1H), 11.59 - 11.42 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.30 - 1.13 (m, 6H).

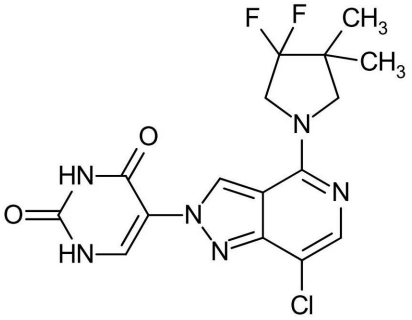
【１０２６】

［実施例２８］

５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【１０２７】

【化２０９】



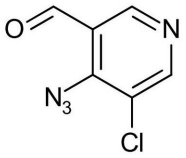
【１０２８】

工程１：

４－アジド－５－クロロ－ピリジン－３－カルボアルデヒド

【１０２９】

【化２１０】



【１０３０】

４，５－ジクロロピリジン－３－カルボアルデヒド（１０ｇ、５６．８２ｍｍｏｌ）およびアジ化ナトリウム（４．０６ｇ、６２．４５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３１ｍＬ）に室温で分散させた。１０分後、ブライン（２００ｍｌ）を加え、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧濃縮した。石油エーテル中１～５０％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を帯黄白色固体として得た。

LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.15分；MS m/z 182.9 = [M+H]+

1H NMR（400 MHz，CDCl3）δ 10.36（s，1H），8.84（s，1H），8.65（s，1H）．

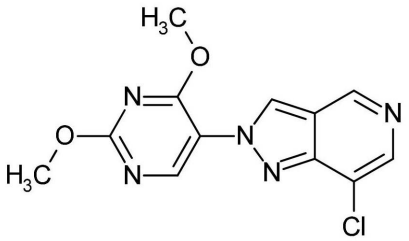
【１０３１】

工程２：

７－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン

【１０３２】

【化２１１】



【１０３３】

４－アジド－５－クロロ－ピリジン－３－カルボアルデヒド（工程１）（９．７ｇ、５３．１３ｍｍｏｌ）および２，４－ジメトキシピリミジン－５－アミン（中間体Ｍ）（８．２４ｇ、５３．１３ｍｍｏｌ）およびＥｔ３Ｎ（２２．２２ｍＬ、１５９．３９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２００ｍＬ）に分散させた。溶液を氷浴中で冷却した後、四塩化チタン（

３．５ｍＬ、３１．８８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液を滴下した。反応液を氷浴中で３０分間撹拌した後、室温に昇温させ、３時間撹拌した。次に反応液を減圧濃縮し、残渣をトルエン（３００ｍＬ）に懸濁させ、１００℃に１時間加熱した。反応液を室温に冷却し、溶媒を減圧除去した。残渣をＤＣＭ（４００ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２００ｍＬ）に取り込んだ後、セライトを通じて濾過し、２：１　ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（２５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～１０％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を帯黄白色固体として得た。

LC-MS-1 (方法2B): Rt 1.09分; MS m/z 292.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H).

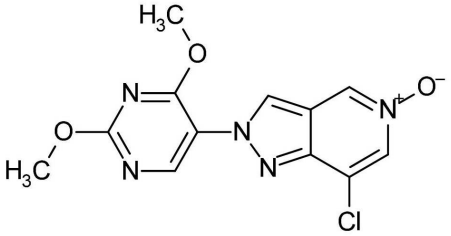
【１０３４】

工程３：

７－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－オキシド－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－イウム

【１０３５】

【化２１２】



【１０３６】

７－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（工程２）（１３ｇ、４４．５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５０ｍＬ）中混合物にｍＣＰＢＡ（１６．６ｇ、６７．３５ｍｍｏｌ）を０℃で数回に分けて加えた。反応液を室温に昇温させ、５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、ＤＣＭ中０～１０％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を帯黄白色固体として得た。

LC-MS-1 (方法2A): Rt 0.86分; MS m/z 308.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (s, 1H), 8.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.01 (s, 3H).

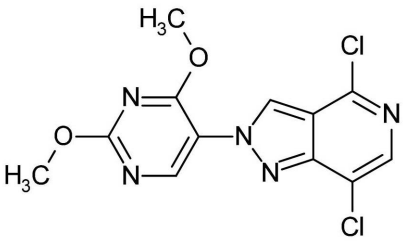
【１０３７】

工程４：

４，７－ジクロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン

【１０３８】

【化２１３】



【１０３９】

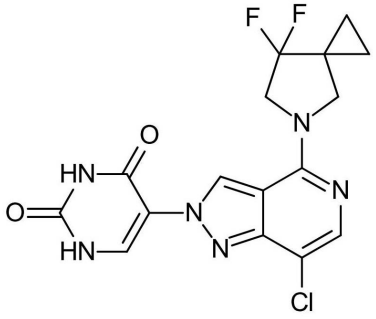
７－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－オキシド－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－イウム（工程３）（７．９１ｇ、２５．７１ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（３００ｍＬ）中混合物にオキシ塩化リン（Ｖ）（２．４２ｍＬ、２５．７１

ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を６５℃に１０分間昇温させた後、加熱しながらオキシ塩化リン（Ｖ）（１．２１ｍＬ、１２．８５ｍｍｏｌ）をさらに加えた。反応液を６５℃で１７分間撹拌した後、室温に冷却した。次に反応混合物を、氷浴中で冷却されたＮａＨＣＯ３（２．１６ｇ、２５．７１ｍｍｏｌ）の水（５０ｍＬ）溶液上に注いだ。次に有機相を分離し、水相をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（５％、２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中１０％　ＭｅＯＨで溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を帯黄白色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.47分; MS m/z 325.9= [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.26 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (s, 3H).

【１０４０】
工程５：
５－［７－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン　４，７－ジクロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（工程４）（３．９ｇ、１１．９６ｍｍｏｌ）のクロロホルム（８０ｍＬ）中撹拌溶液にヨード（トリメチル）シラン（８．５１ｍＬ、５９．７９ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で３時間撹拌した後、氷浴中で冷却し、水（５ｍＬ）を加えた。反応混合物を減圧濃縮し、ＭｅＣＮ（３×１０ｍＬ）と共沸させた。粗混合物にＭｅＯＨ（５０ｍＬ）を加えて懸濁液を得た。固体を濾取し、冷ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）およびエーテル（５０ｍＬ）で洗浄した。固体を減圧乾燥させた。残渣、３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩（３．５６ｇ、２０．７６ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（８．４４ｍＬ、４８．４３ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（１２ｍＬ）中混合物を１２０℃で８０分間加熱した。反応液を室温に冷却した後、氷冷水（２５ｍＬ）に滴下した。混合物を部分的に減圧濃縮して懸濁液を形成した。混合物を５℃に１８時間冷却した後、固体を濾取し、水（２５ｍＬ）、冷ＭｅＣＮ（２×２５ｍＬ）、およびジエチルエーテル（２×２５ｍＬ）で洗浄した。この単離を母液に対してさらに４回繰り返した。合わせた固体をＩＰＡから再結晶して標記化合物をベージュ色固体として得た。
LC-MS-2 (方法8A): Rt 1.98分; MS m/z 397.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.18 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.20 (s, 6H).

【１０４１】
［実施例２８．１］
５－［７－クロロ－４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【１０４２】
【化２１４】



【１０４３】
　４，７－ジクロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（実施例２８、工程４）および７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［

２．４］ヘプタン塩酸塩から実施例２８の工程５と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-2（方法8A）：Rt 1.91分；MS m/z 395.0 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz, DMSO）δ 11.85 - 11.51（m, 2H）, 9.02（s, 1H）, 8.19（s, 1H）, 7.75（s, 1H）, 4.26（t, J = 12.5 Hz, 2H）, 3.96（s, 2H）, 1.07 - 1.03（m, 2H）, 0.99 - 0.93（m, 2H）.

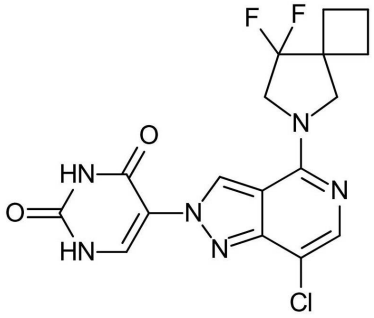
【１０４４】

［実施例２８．２］

５－［７－クロロ－４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【１０４５】

【化２１５】



【１０４６】

４，７－ジクロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（実施例２８、工程４）および８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン塩酸塩から実施例２８の工程５と類似して標記化合物を合成した。
LC-MS-2（方法8A）：Rt 2.10分；MS m/z 409.0 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz, DMSO）δ 11.79（s, 1H）, 11.58（s, 1H）, 9.07（s, 1H）, 8.19（s, 1H）, 7.73（s, 1H）, 4.08（t, J = 13.0 Hz, 2H）, 4.00（s, 2H）, 2.34 - 2.30（m, 2H）, 2.06 - 1.97（m, 3H）, 1.93 - 1.83（m, 1H）.

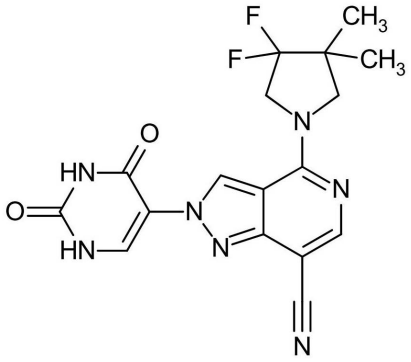
【１０４７】

［実施例２９］

４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－カルボニトリル

【１０４８】

【化２１６】

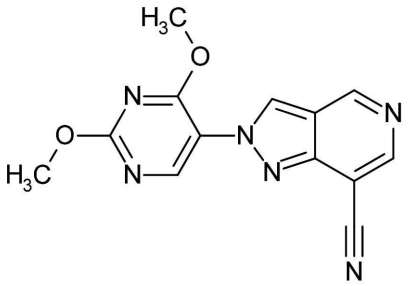


【１０４９】

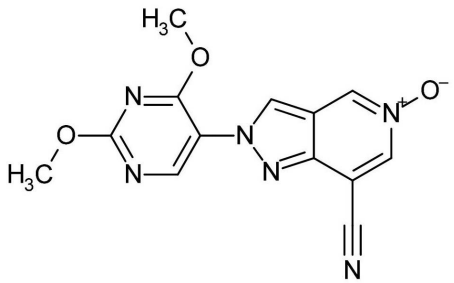
工程１：

２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７

－カルボニトリル
【１０５０】
【化２１７】



【１０５１】
７－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（実施例２８、工程２）（１．６５ｇ、５．８５ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（１．６５ｇ、１４．０３ｍｍｏｌ）、および亜鉛末（７６５ｍｇ、１１．６９ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（４０ｍＬ）中混合物をＮ２流下で脱気した。Ｐｄ（ｔＢｕ３Ｐ）２（２９９ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた後、１２０℃に２５分間加熱した。
【１０５２】
反応液を室温に冷却した後、ＤＣＭ（３００ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２００ｍＬ）に溶解させ、セライトパッドに通し、１０％ ＭｅＯＨ ＤＣＭ溶液（５００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧濃縮して懸濁液を得た。残渣を、氷浴中で冷却された撹拌水（２５０ｍＬ）に滴下し、得られた固体を濾取した。固体をエーテル（１００ｍＬ）で粉砕し、固体を濾取した。これを減圧乾燥させて標記化合物を白色固体として得た。
LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.01分; MS m/z 283.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.91 - 8.82 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.03 (s, 3H).
【１０５３】
工程２：
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－オキシド－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－イウム－７－カルボニトリル
【１０５４】
【化２１８】



【１０５５】
２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－カルボニトリル（工程１）（１．５ｇ、５．３１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）溶液に過酸化水素（１．０９ｍＬ、１０．６３ｍｍｏｌ）、次にメチルトリオキソレニウム（１３２ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で２０時間撹拌した。過酸化水素（１．０９ｍＬ、１０．６３ｍｍｏｌ）およびメチルトリオキソレニウム（１０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温で２時間撹拌した後、過酸化水素（１．０９ｍＬ、１０．６３ｍｍｏｌ）をさらに加えた。さらに１８時間後、過酸化水素（１．０

９ｍＬ、１０．６３ｍｍｏｌ）を加え、反応液をさらに６時間撹拌した。反応液を氷浴中で冷却し、ＭｎＯ２（４６２ｍｇ、５．３１ｍｍｏｌ）を加えた後、３０分間撹拌した。混合物を、セライトを通じて濾過し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）、次にＭｅＣＮ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧濃縮して、標記化合物を不純な褐色固体として得て、これをさらに精製せずに持ち越した。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 0.95分; MS m/z 299.0 = [M+H]+

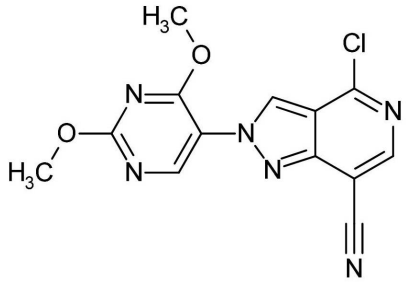
【１０５６】

工程３：

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－カルボニトリル

【１０５７】

【化２１９】



【１０５８】

２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－オキシド－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－イウム－７－カルボニトリル（工程２）（１ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（１４ｍＬ）中混合物にオキシ塩化リン（Ｖ）（０．３１ｍＬ、４．２２ｍｍｏｌ）を加えた。次に反応液を６５℃に２０分間加熱した後、室温に冷却した。次に反応液を、氷浴中で冷却されたＮａＨＣＯ３（１．０６ｇ、１２．６２ｍｍｏｌ）の水（１５０ｍＬ）溶液に滴下した。次に混合物をＤＣＭ（１５０ｍＬ）で抽出した後、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で再抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。石油エーテル中０～１００％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を白色固体として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.32分; MS m/z 316.9 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.06 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.12 (s, 3H).

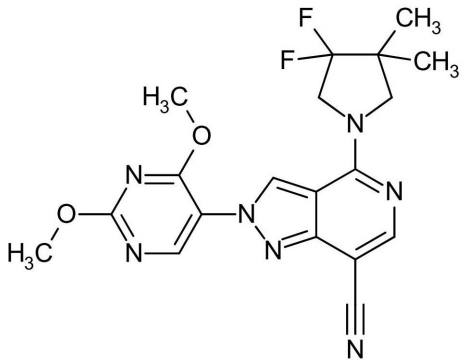
【１０５９】

工程４：

４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－カルボニトリル

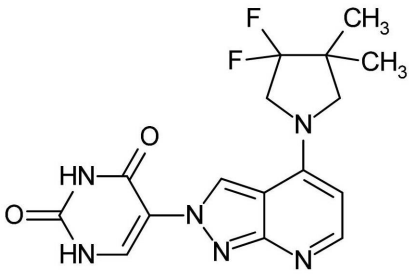
【１０６０】

【化２２０】



【１０６１】
４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－カルボニトリル（工程３）（１３６ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩（１１０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．３７ｍＬ、２．１５ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２．５ｍＬ）中懸濁液を７０℃に４時間加熱した。反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣をＤＣＭ（３０ｍＬ）に取り込んだ。有機相を５０％ブライン水溶液（３０ｍＬ）で洗浄した。水相をＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～１００％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を白色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.40分; MS m/z 416.1 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 1H), 4.31 - 4.14 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 6H), 3.94 (br s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 1.21 (s, 6H).
【１０６２】
工程５：
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－カルボニトリル
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－カルボニトリル（工程４）（１５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍＬ）溶液に２ＭＨＣｌ（１．８１ｍＬ、３．６１ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で１５時間加熱した後、室温に冷却した。２Ｍ　ＨＣｌ（１．８１ｍＬ、３．６１ｍｍｏｌ）を加え、反応液を７０℃で２４時間撹拌した後、室温に冷却した。得られた懸濁液を濾過し、固体をＨ２Ｏ（３×２ｍＬ）、ＭｅＣＮ（３×２ｍＬ）、およびジエチルエーテル（３×２ｍＬ）で洗浄した後、減圧乾燥させて、標記化合物を白色固体として得た。
LC-MS-2 (方法8A): Rt 2.60分; MS m/z 388.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.63 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.30 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.23 (s, 6H).
１Ｈ　ＮＭＲにおいてブロードな信号が観測され、したがって、報告されたデータを７０℃で記録した。
【１０６３】
［実施例３０］
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【１０６４】

【化２２１】



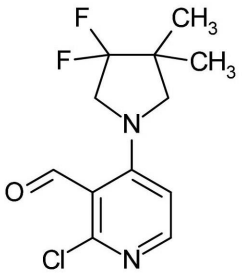
【１０６５】

工程１：

２－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－カルボアルデヒド

【１０６６】

【化２２２】



【１０６７】

２－クロロ－４－フルオロ－ピリジン－３－カルボアルデヒド（２．７５ｇ、１７．２４ｍｍｏｌ）、２－クロロ－４－フルオロ－ピリジン－３－カルボアルデヒド（２．７５ｇ、１７．２４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（７．２１ｍＬ、５１．７１ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中混合物を室温で４５分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～２５％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を黄色固体として得た。

LC-MS-1（方法2A）：Rt 1.36分；MS m/z 274.8 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.13 (s, 6H).

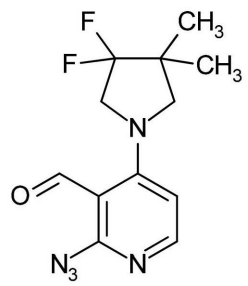
【１０６８】

工程２：

２－アジド－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－カルボアルデヒド

【１０６９】

【化２２３】



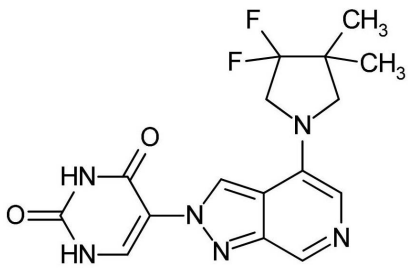
【１０７０】

２－クロロ－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－カルボアルデヒド（工程１）（５．６１ｇ、２０．４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液にアジ化ナトリウム（１．３３ｇ、２０．４２ｍｍｏｌ）を加え、６５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）に抽出した。合わせた有機抽出物を水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～２０％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、所望の化合物を黄色固体として得た。
LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.09分; MS m/z 282.1 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 9.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.18 (s, 6H).

【１０７１】
工程３：
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］２０７イリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
２－アジド－４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピリジン－３－カルボアルデヒド（工程２）（７２０ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）、２，４－ジメトキシピリミジン－５－アミン（中間体Ｍ）（３９７ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン（１．０７ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に四塩化チタン（０．１７ｍＬ、１．５４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液を滴下し、室温で１時間撹拌した。次に反応混合物を減圧濃縮し、トルエン（２０ｍＬ）に懸濁させ、１１５℃で１８時間撹拌した。次に反応混合物を減圧濃縮した。残渣をメタノール（２５ｍＬ）および１Ｍ　ＨＣｌ（２５．５９ｍＬ、２５．５９ｍｍｏｌ）に取り込み、７０℃で３時間撹拌した後、減圧濃縮した。残渣を熱水（３００ｍＬ）に取り込み、室温に終夜冷却した。得られた固体を濾取し、水（５０ｍＬ）およびＭｅＣＮ（５０ｍＬ）で洗浄した。この残渣を、Ｈ２Ｏ（＋０．１％　ＮＨ４ＯＨ）中０～３５％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製した。次に、不純な画分を、Ｈ２Ｏ（＋０．１％　ＮＨ４ＯＨ）中５～３５％　ＭｅＣＮの勾配およびＨ２Ｏ（＋０．１％ギ酸）中５～３５％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで再精製して、不純な材料が得られた。合わせた材料をＭｅＣＮ（３ｍＬ）、ジエチルエーテル（５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）、次にジエチルエーテル（５ｍＬ）で粉砕した。固体を減圧乾燥させて標記化合物をベージュ色固体として得た。
LC-MS-1 (方法8B): Rt 1.73分; MS m/z 363.3 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.83 - 11.41 (m, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 5.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

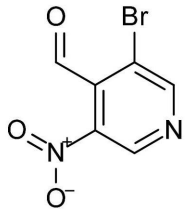
【１０７２】
［実施例３１］
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【１０７３】
【化２２４】

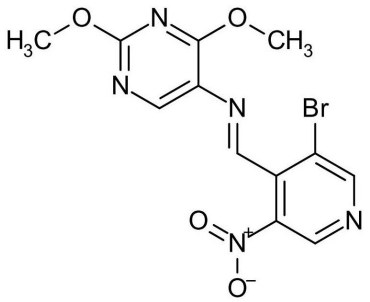


【１０７４】

工程１：
３－ブロモ－５－ニトロ－ピリジン－４－カルボアルデヒド
【１０７５】
【化２２５】

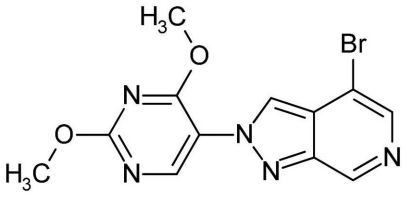


【１０７６】
ＮＯＶＡＲＴＩＳ　ＡＧ，ＤＵ－ＣＵＮＹ，Ｌｅｉ；ＸＩＡＯ，Ｑｉｔａｏ；ＸＵＮ，Ｇｕｏｌｉａｎｇ；ＺＨＥＮＧ，Ｑｉａｎｇａｎｇ，ＷＯ２０１８２３４９７８，２０１８，ｐａｇｅ　４２の手順に従って標記化合物を合成した。
LC-MS-2 (方法2B): Rt 0.98分; MS m/z 231.0 = [M-H]-
1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.26 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).
【１０７７】
工程２：
Ｅ－１－（３－ブロモ－５－ニトロ－４－ピリジル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）メタンイミン
【１０７８】
【化２２６】



【１０７９】
３－ブロモ－５－ニトロ－ピリジン－４－カルボアルデヒド（工程１）（３ｇ、１２．９９ｍｍｏｌ）、２，４－ジメトキシピリミジン－５－アミン（中間体Ｍ）（２．１２ｇ、１３．６４ｍｍｏｌ）、ｐＴＳＡ（２９６ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、およびモレキュラーシーブのトルエン（３０ｍＬ）中混合物を１１０℃に２．５時間加熱した。反応液を室温に冷却し、濾過し、トルエン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧濃縮して、標記化合物を褐色固体として得た。
LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.31分; MS m/z 368.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.22 - 9.20 (m, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).
【１０８０】
工程３：
４－ブロモ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン
【１０８１】

【化２２７】



【１０８２】

Ｅ－１－（３－ブロモ－５－ニトロ－４－ピリジル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）メタンイミン（工程２）（５ｇ、１３．５８ｍｍｏｌ）、亜リン酸トリエチル（１８．６３ｍＬ、１０８．６５ｍｍｏｌ）のトルエン（８０ｍＬ）中混合物を８０℃に３日間加熱した。反応液を室温に冷却し、ＤＣＭ（２００ｍＬ）に希釈し、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。０～１００％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、不純な材料が得られた。残渣をジエチルエーテル（３０ｍＬ）で粉砕し、固体を濾取し、ジエチルエーテル（２×５ｍＬ）で洗浄した。固体を減圧乾燥させて標記化合物をベージュ色固体として得た。

LC-MS-1 (方法2A): Rt 1.22分; MS m/z 336.1 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 8.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H).

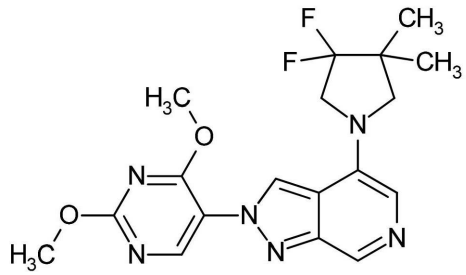
【１０８３】

工程４：

４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン

【１０８４】

【化２２８】



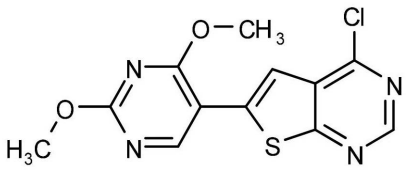
【１０８５】

４－ブロモ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン（工程３）（５００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン塩酸塩（３０６ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（９６９ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）、およびＸ－ｐｈｏｓ（１４２ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中混合物をＮ２流下で脱気した。トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１３６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を１００℃に５時間加熱した後、室温に冷却した。反応液を水（１００ｍＬ）にゆっくりと加え、析出物を濾取した。残渣を５％　ＭｅＯＨ　ＤＣＭ溶液（２００ｍＬ）に取り込み、水（４０ｍＬ）で洗浄した。水相を５％　ＭｅＯＨ　ＤＣＭ溶液（１５０ｍＬ）で再抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～１００％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を橙色固体として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.09分; MS m/z 391.1 = [M+H]+

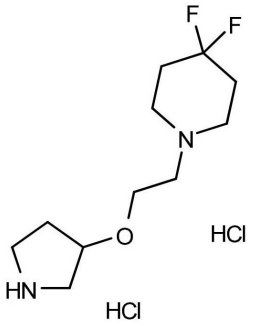
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.12 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 6H), 3.6

2 (s, 2H), 1.21 (s, 6H).
【１０８６】
工程５：
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］２１０イリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン（工程４）（６５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の１Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ、２ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（１ｍＬ）中混合物を７０℃に９０分間加熱した後、室温に冷却した。反応液を減圧濃縮した。水（＋０．１％ギ酸）中５～３５％　ＭｅＣＮの勾配で溶離するＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、標記化合物を黄色固体として得た。
LC-MS-1 (方法8A): Rt 1.78分; MS m/z 363.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 11.63 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.13 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).
【１０８７】
中間体の調製
中間体Ａ
４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン
【１０８８】
【化２２９】



【１０８９】
６－ブロモ－４－クロロ－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（１．０ｇ、４．０１ｍｍｏｌ）、（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸（０．７７ｇ、４．２１ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（３．９１ｇ、１２．０２ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）および水（８ｍＬ）に分散させ、窒素流下で脱気した。２５分後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．２９ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１５分間加熱した。得られた混合物を室温に冷却した後、減圧濃縮した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解させ、水（７５ｍＬ）で洗浄した。水相をＤＣＭ（７５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～３％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を帯黄白色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2B): Rt 1.58分; MS m/z 308.9 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).
【１０９０】
中間体Ｂ
４，４－ジフルオロ－１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン二塩酸塩
【１０９１】

【化２３０】



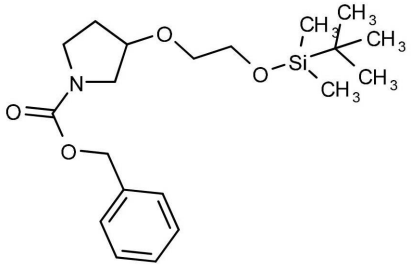
【１０９２】

工程１：

ベンジル　３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］ピロリジン－１－カルボキシレート

【１０９３】

【化２３１】



【１０９４】

水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル分散液）（８．３４ｇ、２０８．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３００ｍＬ）溶液を０℃でベンジル　３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（１４．４１ｇ、６５．１４ｍｍｏｌ）によって３５分にわたり数回に分けて処理し、この温度でさらに１５分間撹拌した。混合物を１５分かけて室温に昇温させた後、２－ブロモエトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（４１．７４ｍＬ、１９５．４３ｍｍｏｌ）を３０分かけて加えてゆっくりと処理した。反応混合物を室温に昇温させ、終夜撹拌した。得られた混合物を０℃に冷却し、水（２０ｍＬ）を慎重に加えた。室温に昇温後、追加の水（１０００ｍＬ）を加え、層を分離した。水性部分をジエチルエーテル（３×５００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（５×１０００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。石油エーテル中０～５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を黄色液体として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 2.01分; MS m/z 380.2 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.15 - 5.11 (m, 2H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 6H), 2.02 (br s, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

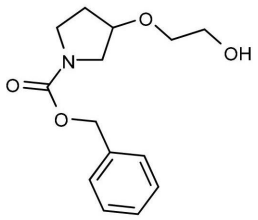
【１０９５】

工程２：

ベンジル　３－（２－ヒドロキシエトキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート

【１０９６】

【化２３２】



【１０９７】

ベンジル　３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］ピロリジン－１－カルボキシレート（工程１）（６．５ｇ、１７．１２ｍｍｏｌ）を２Ｍ　ＨＣｌ（１２８ｍＬ、２５６．８７ｍｍｏｌ）およびＥｔＯＨ（１３０ｍＬ）に分散させ、７５℃で１０分間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却した後、水（３００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせて、ブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中２０～１００％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を淡黄色液体として得た。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.20分; MS m/z 266.0 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.39 - 7.28 (m, 5H), 5.19 - 5.09 (m, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.72 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.60 - 3.44 (m, 6H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.61 (br s, 1H).

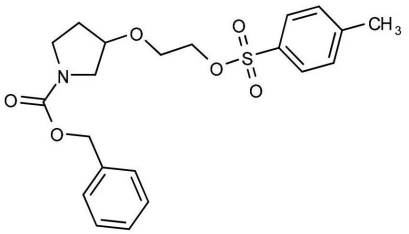
【１０９８】

工程３：

ベンジル　３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］ピロリジン－１－カルボキシレート

【１０９９】

【化２３３】



【１１００】

ベンジル　３－（２－ヒドロキシエトキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（工程２）（３．７ｇ、１３．９６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１５．６ｍＬ、１１１．６９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７５ｍＬ）中混合物に塩化トシル（５．３ｇ、２７．９２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で４．５時間撹拌した。得られた混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、５０％飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２００ｍＬ）で洗浄した。水性部分をＤＣＭ（１００ｍＬ）でさらに抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。石油エーテル中０～１００％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

LC-MS-2 (方法2B): Rt 1.64分; MS m/z 420.1 = [M+H]+

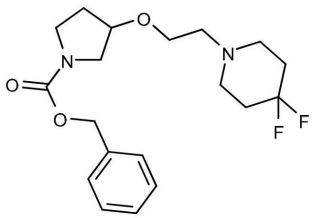
1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 7H), 5.18 - 5.08 (m, 2H), 4.13 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.01 (br s, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.54 - 3.33 (m, 4H), 2.44 - 2.40 (m, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 2H).

【１１０１】

工程４：

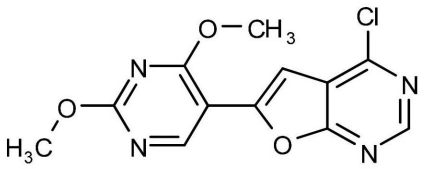
ベンジル　３－［２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－

１－カルボキシレート
【１１０２】
【化２３４】

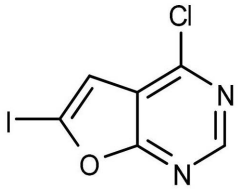


【１１０３】
ベンジル　３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］ピロリジン－１－カルボキシレート（工程３）（０．５ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩（０．３８ｇ、２．３９ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（０．９９ｇ、７．１５ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中混合物を７５℃で終夜加熱した。追加の４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩（３７６ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）を加え、撹拌をさらに４時間続けた。追加の４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩（１８８ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を１時間続けた。得られた混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、水（４０ｍＬ）で洗浄した。水相をＤＣＭ（６０ｍＬ）で再抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＥｔＯＡｃで溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を無色油状物として得た。
LC-MS-1 (方法2B): Rt 1.46分; MS m/z 369.4 = [M+H]+
1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.39 - 7.33 (m, 4H), 7.31 (td, J = 6.4, 5.8, 2.5 Hz, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 2H), 4.04 (qd, J = 4.8, 3.0, 1.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 12.1, 6.3 Hz, 3H), 3.49 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 3H), 2.62 (ddd, J = 13.8, 6.9, 3.6 Hz, 6H), 2.04 - 1.91 (m, 6H).
【１１０４】
工程５：
４，４－ジフルオロ－１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン二塩酸塩
ベンジル　３－［２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－カルボキシレート（工程４）（３６５ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）、２Ｍ　ＨＣｌ（１．３２ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ）、および１０％　Ｐｄ／Ｃ（４０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）中混合物を水素下で１．５時間撹拌した。得られた混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）（フィルター材料）を通じて濾過し、ＥｔＯＡｃで溶離し、濾液を減圧濃縮して、標記化合物を黄色油状物として得た。
1H NMR (500 MHz, メタノール-d4) δ 4.39 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.57 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.58 (t, J = 14.6 Hz, 2H), 2.42 - 2.26 (m, 3H), 2.11 (dtd, J = 14.0, 9.7, 4.2 Hz, 1H).
【１１０５】
中間体Ｃ
４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン
【１１０６】

【化２３５】

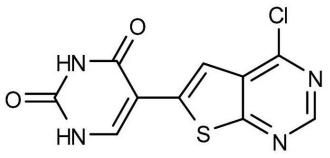


【１１０７】
工程１：
４－クロロ－６－ヨード－フロ［２，３－ｄ］ピリミジン
【１１０８】
【化２３６】

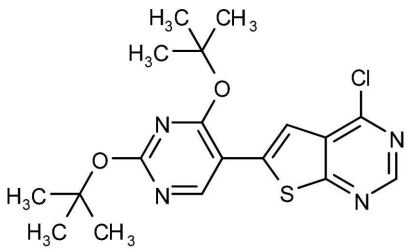


【１１０９】
４－クロロフロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１．０ｇ、６．４７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に－７８℃でＬＤＡ（２Ｍ　ＴＨＦ／ｎ－ヘプタン／エチルベンゼン溶液、３．５６ｍＬ、７．１２ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。この混合物にヨウ素（１．８ｇ、７．１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を滴下し、－７８℃で１５分間撹拌した後、混合物を室温に昇温させ、２２時間撹拌した。得られた混合物を１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）で処理し、１時間撹拌した。ＴＨＦを減圧除去し、水相をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗材料をジエチルエーテルで粉砕して固体を得て、これを濾取し、乾燥させて標記化合物を淡褐色固体として得た。
LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.42分；MS m/z 280.7 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，DMSO-d6）δ 8.76（s，1H），7.58（s，1H）.
【１１１０】
工程２：
４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン
４－クロロ－６－ヨード－フロ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程１）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から中間体Ａと類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.51分；MS m/z 292.9 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，DMSO-d6）δ 8.95（s，1H），8.84（s，1H），7.35（s，1H），4.16（s，3H），4.01（s，3H）.
【１１１１】
中間体Ｄ
５－（４－クロロチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
【１１１２】

【化２３７】

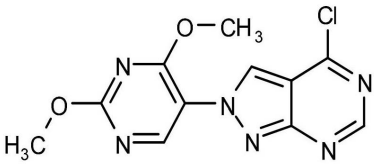


【１１１３】
工程１：
４－クロロ－６－（２，４－ジｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン
【１１１４】
【化２３８】

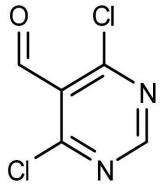


【１１１５】
６－ブロモ－４－クロロ－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジンおよび（２，４－ジｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から中間体Ａと類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-1（方法2A）：Rt 2.00分；MS m/z 281.1 = [M-C_8H_{16}+H]+
1H NMR（400 MHz，DMSO-d6）δ 9.04（s，1H），8.90（s，1H），8.04（s，1H），1.72（s，9H），1.61（s，9H）．
【１１１６】
工程２：
５－（４－クロロチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
４－クロロ－６－（２，４－ジｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程１）（２．５７ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）懸濁液を０℃でＴＦＡ（１．２５ｍＬ、１６．３２ｍｍｏｌ）の滴下により処理し、冷却混合物をこの温度で３０分間撹拌した後、室温に昇温させた。室温で３０分間撹拌した後、反応混合物を０℃に再冷却し、追加のＴＦＡ（１．２５ｍＬ、１６．３２ｍｍｏｌ）で処理した。混合物をこの温度で１０分間、次に室温で４時間撹拌した。得られた懸濁液を冷却し、固体を濾取した。固体を冷ＤＣＭ（１０ｍＬ）、続いて水（３×１０ｍＬ）、ＭｅＣＮ（３×１０ｍＬ）、ジエチルエーテル（３×１０ｍＬ）で洗浄し、減圧乾燥させて標記化合物を無色固体として得た。
LC-MS-1（方法2A）：Rt 0.90分；MS m/z 281.1 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，DMSO-d6）δ 11.83（s，1H），11.74（s，1H），8.84（s，1H），8.62（s，1H），7.99（s，1H）．
【１１１７】
中間体Ｅ
４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン
【１１１８】

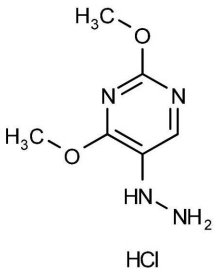
【化２３９】



【１１１９】
工程１：
４，６－ジクロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（市販試薬の精製）
【１１２０】
【化２４０】



【１１２１】
４，６－ジクロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（１０．５５ｇ、５９．６１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０ｍＬ）に懸濁させ、５分間撹拌した後、減圧濾過し、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧濃縮して、標記化合物を帯黄白色固体として得た。
1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 10.46 (s, 1H), 8.89 (s, 1H).
【１１２２】
工程１ａ：
（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ヒドラジン塩酸塩
【１１２３】
【化２４１】



【１１２４】
ＮＯＶＡＲＴＩＳ ＡＧ；ＢＬＡＮＫ，Ｊｕｔｔａ；ＢＯＲＤＡＳ，Ｖｉｎｃｅｎｔ；ＣＯＴＥＳＴＡ，Ｓｉｍｏｎａ；ＧＵＡＧＮＡＮＯ，Ｖｉｔｏ；ＲＵＥＥＧＥＲ，Ｈｅｉｎｒｉｃｈ；ＶＡＵＰＥＬ，Ａｎｄｒｅａ．ＵＳ２０１４／３４９９９０，２０１４，Ａ１．Ｐａｇｅ ７０，ｐａｒａｇｒａｐｈ ０７５３；０７５４の手順に従って標記化合物を調製した。
LC-MS (方法2B): Rt 0.33分; MS m/z 170.6 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.09 (s, 3H), 8.13 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).
【１１２５】
工程２：
４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン
４，６－ジクロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（工程１）（１．５９ｇ、９ｍｍ

ｏｌ）、（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ヒドラジン塩酸塩（工程１ａ）（２．３８ｇ、９．４４ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（４．９４ｍＬ、３５．４２ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（５５ｍＬ）に溶解させ、６５℃で４時間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、減圧濾過した。濾液を減圧濃縮して黒色ゴム状物を得て、これをＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解させた。水（１０ｍＬ）および追加のＤＣＭ（約５０ｍＬ）を加え、混合物を減圧濾過した。層を分離し、水層をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、疎水性フリットに通し、減圧濃縮した。粗材料をＤＣＭ（約５ｍＬ）を溶解させることを試みたところ、析出物が形成された。追加のＤＣＭ（１０ｍＬ）を加え、得られた懸濁液を濾過し、固体を真空オーブン中で乾燥させて、標記化合物を褐色固体として得た。

LC-MS (方法2B): Rt 0.57分; MS m/z 293.1/295.1 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 9.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.11 (s, 3H).

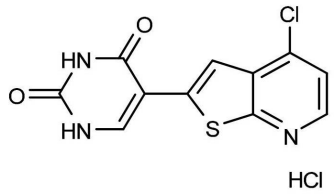
【１１２６】

中間体Ｆ

５－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン塩酸塩

【１１２７】

【化２４２】



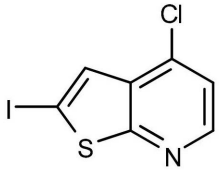
【１１２８】

工程１：

４－クロロ－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン

【１１２９】

【化２４３】



【１１３０】

４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジンおよびヨウ素から中間体Ｃの工程１と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.79分; MS m/z 295.7 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

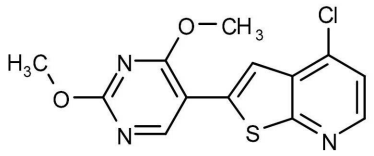
【１１３１】

工程２：

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン

【１１３２】

【化２４４】



【１１３３】

４－クロロ－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（工程１）および（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から中間体Ｃの工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2（方法2A）: Rt 1.68分; MS m/z 307.9 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).

【１１３４】

工程３：

５－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン塩酸塩

４－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（工程２）および１Ｍ　ＨＣｌから実施例７の工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2（方法2A）: Rt 1.12分; MS m/z 279.9 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.70 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 8.50 - 8.36 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H).

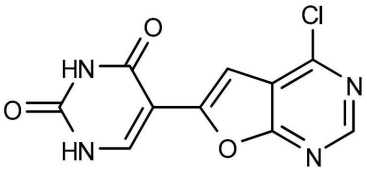
【１１３５】

中間体Ｇ

５－（４－クロロフロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【１１３６】

【化２４５】



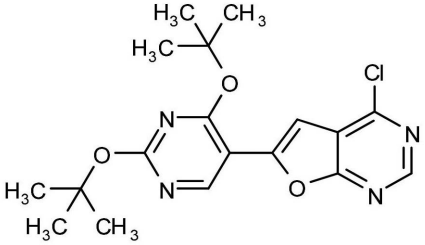
【１１３７】

工程１：

４－クロロ－６－（２，４－ジｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン

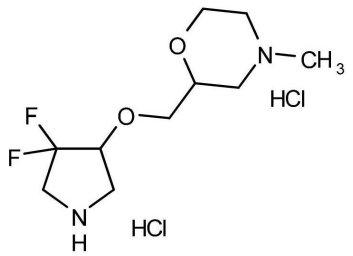
【１１３８】

【化２４６】

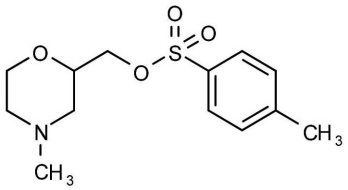


【１１３９】

４－クロロ－６－ヨード－フロ［２，３－ｄ］ピリミジン（中間体Ｃ、工程１）および（２，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸から中間体Ｃの工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2（方法2A）：Rt 2.07分；MS m/z 377.1 = [M+H]+
1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 8.92（s，1H），8.71（s，1H），7.15（s，1H），1.79（s，9H），1.66（s，9H）.
【１１４０】
工程２：
５－（４－クロロフロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
４－クロロ－６－（２，４－ジｔｅｒｔ－ブトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン（工程１）およびＴＦＡから中間体Ｄの工程２と類似して標記化合物を調製した。
LC-MS-2（方法2A）：Rt 1.02分；MS m/z 264.9 = [M+H]+
S1H NMR（400 MHz，DMSO-d6）δ 11.75（br s，1H），11.71（s，1H），8.77（s，1H），8.19（s，1H），7.30（s，1H）.
【１１４１】
中間体Ｈ
２－［（４，４－ジフルオロピロリジン－３－イル）オキシメチル］－４－メチル－モルホリン二塩酸塩
【１１４２】
【化２４７】



【１１４３】
工程１：
（４－メチルモルホリン－２－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネート
【１１４４】
【化２４８】



【１１４５】
（４－メチルモルホリン－２－イル）メタノール（１．９０ｇ、１４．４９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に０℃でトリエチルアミン（２．０２ｍＬ、１４．４９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１０分間撹拌した。４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（２．７６ｇ、１４．４９ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を０℃で１５分間続けた後、混合物を室温に終夜昇温させた。
【１１４６】
得られた混合物を濾過し、固体をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解させ、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（２０ｍＬ）で

洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して、標記化合物を褐色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2B): Rt 1.07分; MS m/z 285.9 = [M+H]+
1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.79 (dt, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.61 (td, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (td, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 1.89 (t, J = 10.7 Hz, 1H).

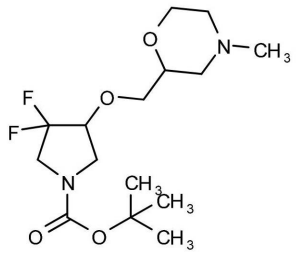
【１１４７】

工程２：

ｔｅｒｔ－ブチル　３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－カルボキシレート

【１１４８】

【化２４９】



【１１４９】

ｔｅｒｔ－ブチル　３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－カルボキシレート（９５０ｍｇ、４．２６ｍｍｏｌ）のトルエン（１５ｍＬ）中撹拌溶液を（４－メチルモルホリン－２－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネート（工程１）（１．３３ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）および臭化テトラブチルアンモニウム（４１２ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）で処理し、反応混合物を８０℃で２２時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水性部分をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～１０％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を橙色油状物として得た。
1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 4.24 - 4.16 (m, 1H), 3.77 (ddd, J = 11.3, 3.4, 1.9 Hz, 1H), 3.72 - 3.47 (m, 7H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (td, J = 11.3, 3.3 Hz, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

【１１５０】

工程３：

２－［（４，４－ジフルオロピロリジン－３－イル）オキシメチル］－４－メチル－モルホリン二塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル　３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－カルボキシレート（工程２）（９６４ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）の４Ｍ　ＨＣｌ　１，４－ジオキサン溶液（７．１６ｍＬ、２８．６６ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮し、粗材料をジエチルエーテルで粉砕してゴム状の無色固体を得た。固体と液体とを再び組み合わせ、減圧濃縮して、標記化合物を無色ゴム状の気泡体として得た。
1H NMR (500 MHz, 酢酸-d4) δ 4.33 (dd, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 4.03 - 3.82 (m, 5H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.70 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.45 (t, 1H

), 3.26 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.97 (d, J = 5.1 Hz, 3H).

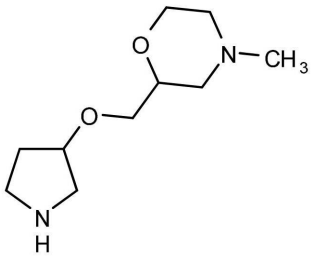
【１１５１】

中間体Ｉ

４－メチル－２－（ピロリジン－３－イルオキシメチル）モルホリン

【１１５２】

【化２５０】



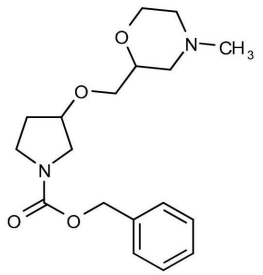
【１１５３】

工程１：

ベンジル　３－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－カルボキシレート

【１１５４】

【化２５１】



【１１５５】

（４－メチルモルホリン－２－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネート（中間体Ｈ、工程１）およびベンジル　３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレートから中間体Ｈの工程２と類似して標記化合物を調製した。

LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.01分; MS m/z 335.3 = [M+H]+

1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.39 - 7.27 (m, 5H), 5.17 - 5.08 (m, 2H), 4.07 (h, J = 3.3, 2.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.57 - 3.37 (m, 6H), 2.71 (dd, J = 40.6, 11.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 2H).

【１１５６】

工程２：

４－メチル－２－（ピロリジン－３－イルオキシメチル）モルホリン

ベンジル　３－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－カルボキシレート（工程１）（４６０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（７ｍＬ）溶液を収容するフラスコを窒素でパージし、Ｐｄ／Ｃ（１０％、４７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）で処理した。フラスコを密封し、内容物を排気し、窒素（３×サイクル）、続いて水素（３サイクル）を再充填した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドを通じて濾過し、ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）で溶離した。濾液を減圧濃縮して、標記化合物を橙色油状物として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.54 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.12 - 2.

99 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 2.71 (dt, J = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 2.63 (dq, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 3H).

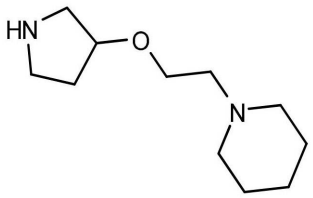
【１１５７】

中間体Ｊ

１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン

【１１５８】

【化２５２】



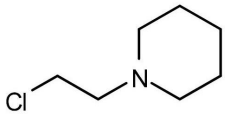
【１１５９】

工程１：

１－（２－クロロエチル）ピペリジン

【１１６０】

【化２５３】



【１１６１】

１－（２－クロロエチル）ピペリジン塩酸塩（５０．０ｇ、２７１．５８ｍｍｏｌ）を水（１００ｍＬ）に溶解させ、Na_2CO_3（５７．６ｇ、５４３．１５ｍｍｏｌ）で塩基性化した。溶液をジエチルエーテル（４×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して、標記化合物を無色油状物として得た。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.58 (td, J = 7.3, 3.7 Hz, 2H), 2.69 (td, J = 7.3, 3.6 Hz, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 4H), 1.64 - 1.54 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 2H).

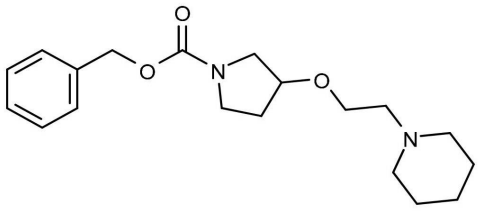
【１１６２】

工程２：

ベンジル　３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－カルボキシレート

【１１６３】

【化２５４】



【１１６４】

水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル分散液）（４．３４ｇ、１０８．４７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中撹拌スラリーに窒素下、０℃でベンジル　３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（２０．０ｇ、９０．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液を滴下した。反応混合物を３０分間撹拌した後、１－（２－クロロエチル）ピペリジン（工程１）（３０．９ｇ、１９８．８７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液を滴下して処理した。混合物を室温に昇温させ、窒素流下で２０時間撹拌した。反応液を水（１

００ｍＬ）でゆっくりと反応停止させ、ＥｔＯＡｃ（４×１２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～１０％　ＭｅＯＨで溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を橙色油状物として得た。
LC-MS (方法2B): Rt 0.81分; MS m/z 333.4 = [M+H]+
1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.30 - 7.18 (m, 5H), 5.07 - 4.98 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 4H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 4H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 4H), 1.38 - 1.28 (m, 2H).

【１１６５】

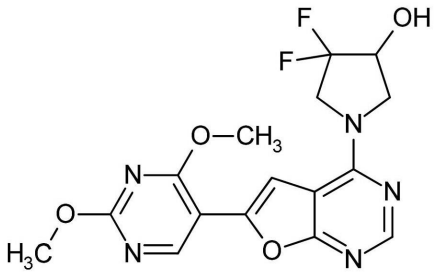
工程３：
１－（２－ピロリジン－３－イルオキシエチル）ピペリジン
　ベンジル　３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－カルボキシレート（工程２）（２．３ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５０ｍＬ）溶液を窒素（３サイクル）で脱気し、１０％　Ｐｄ炭素（１０９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を窒素（３サイクル）、続いて１気圧の水素（３サイクル）でさらに脱気し、室温で２０時間撹拌した。追加の１０％　Ｐｄ炭素（１０％、１０９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を水素下、室温で６時間続けた。得られた混合物をガラス繊維濾紙を通じて濾過し、濾液を減圧濃縮して、標記化合物を濃黄色油状物として得た。
LC-MS (方法2B): Rt 0.50分; MS m/z 199.2 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.96 (tt, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 4H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.49 - 1.42 (m, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 2H

【１１６６】

中間体Ｋ
１－［６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－オール

【１１６７】

【化２５５】

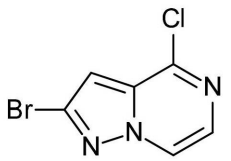


【１１６８】

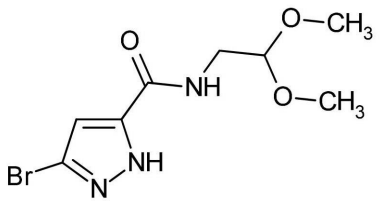
　ＤＩＰＥＡ（２．２３ｍＬ、１２．８１ｍｍｏｌ）、４－クロロ－６－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン（７５０ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）（中間体Ｃ）、および４，４－ジフルオロピロリジン－３－オール塩酸塩（６１３ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２５ｍＬ）中混合物を８０℃で終夜撹拌した。混合物を０℃に冷却し、固体を濾取し、ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）およびジエチルエーテル（２０ｍＬ）で洗浄して、標記化合物を灰色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.45分; MS m/z 380.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.32 - 6.11 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.24 - 4.02 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 3.85 - 3.74 (m, 1H).

【１１６９】

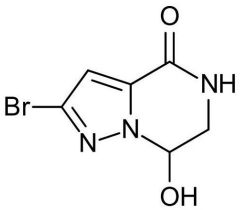
中間体Ｌ
２－ブロモ－４－クロロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【１１７０】
【化２５６】



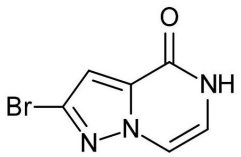
【１１７１】
工程１：
３－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド
【１１７２】
【化２５７】



【１１７３】
３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（１２．５ｇ、６５．４５ｍｍｏｌ）、２，２－ジメトキシエタンアミン（８．５６ｍＬ、７８．５４ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン（１８．２５ｍＬ、１３０．９ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５００ｍＬ）中混合物に０℃でＨＡＴＵ（３７．３１ｇ、９８．１８ｍｍｏｌ）を数回に分けて加えた。反応液を室温に昇温させ、２０時間撹拌した。追加の２，２－ジメトキシエタンアミン（３．５７ｍＬ、３２．７３ｍｍｏｌ）を加え、反応液を０℃に冷却した後、追加のＨＡＴＵ（１２．４４ｇ、３２．７３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で７２時間撹拌した後、減圧濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）に溶解させ、１Ｍ　ＨＣｌ（２００ｍＬ）および飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２００ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。石油エーテル中０～１００％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を無色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.00分; MS m/z 275.9/278.0 = [M-H]-
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.94 - 13.83 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.46 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.30 (s, 6H).
【１１７４】
工程２：
２－ブロモ－７－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オン
【１１７５】
【化２５８】

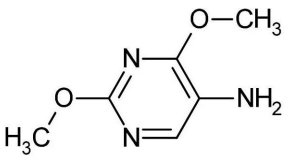


【１１７６】
３－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド（工程１）（５００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）および３５％ ＨＣｌ（０．４８ｍＬ、５．３９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中混合物を室温で５分間撹拌した後、減圧濃縮した。水（５０ｍＬ）を加え、形成された固体を濾取した。固体をＭｅＣＮに懸濁させ、減圧濃縮して、標記化合物を無色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 0.77分; MS m/z 232.0/233.8 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.76 - 5.71 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 13.8, 3.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 13.8, 1.9 Hz, 1H).
【１１７７】
工程３：
２－ブロモ－５Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オン
【１１７８】
【化２５９】



【１１７９】
２－ブロモ－７－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オン（工程２）（３．１ｇ、１３．３６ｍｍｏｌ）のトルエン（３０ｍＬ）中混合物に塩化チオニル（０．９７ｍＬ、１３．３６ｍｍｏｌ）、続いてＤＭＦ（１５０ｕＬ、１．９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を１０５℃で９０分間加熱した後、０℃に冷却した。形成された固体を濾取した後、ＭｅＣＮに懸濁させ、減圧濃縮して、標記化合物を無色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 0.97分; MS m/z 213.9/215.8 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.42 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H).
【１１８０】
工程４：
２－ブロモ－４－クロロ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン
２－ブロモ－５Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オン（工程３）（２．５７ｇ、１２．０１ｍｍｏｌ）のオキシ塩化リン（Ｖ）（３０ｍＬ、３１９．１８ｍｍｏｌ）中混合物を１００℃で１５分間加熱した後、室温に冷却した。オキシ塩化リン（Ｖ）を減圧除去した後、水（５０ｍＬ）を加えることで固体を形成した。懸濁液を室温で５分間、次に０℃で１０分間撹拌した。次に固体を濾取した後、ＭｅＣＮに溶解させ、減圧濃縮して、標記化合物をベージュ色固体として得た。
LC-MS-2 (方法2A): Rt 1.41分; MS m/z 231.8/233.8 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H).
【１１８１】
中間体Ｍ
２，４－ジメトキシピリミジン－５－アミン
【１１８２】

【化２６０】



【１１８３】

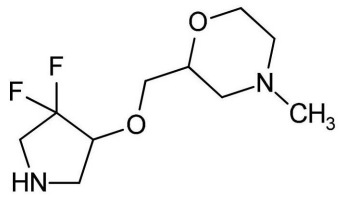
ＤＵ ＰＯＮＴ ＰＨＡＲＭ ＣＯ，ＡＬＤＲＩＣＨ，Ｐａｕｌ；ＡＲＶＡＮＩＴＩＳ Ａｒｇｙｒｉｏｓ；ＢＡＫＴＨＡＶＡＴＣＨＡＬＡＭ Ｒａｊａｇｏｐａｌ；ＢＥＣＫ Ｊａｍｅｓ；ＣＨＥＥＳＥＭＡＮ Ｒｏｂｅｒｔ；ＣＨＯＲＶＡＴ Ｒｏｂｅｒｔ；ＧＩＬＬＩＧＡＮ Ｐａｕｌ；ＨＯＤＧＥ Ｃａｒｌ；ＷＡＳＳＥＲＭＡＮ Ｚｅｌｄａ，ＵＳ６１０７３０１Ａ，２０００，ｐａｇｅ ５９の手順に従って標記化合物を合成した。
LC-MS-1 (方法2A): Rt 0.71分; MS m/z 156.0 = [M+H]+
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.75 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

【１１８４】

中間体Ｎ
２－［（４，４－ジフルオロピロリジン－３－イル）オキシメチル］－４－メチル－モルホリン

【１１８５】

【化２６１】

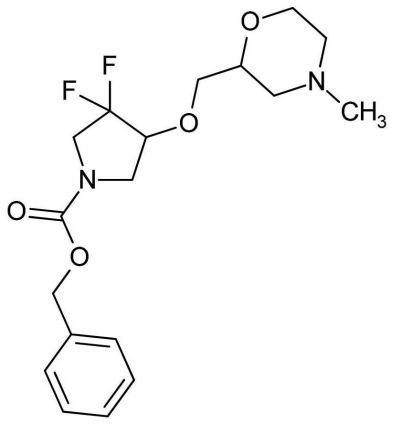


【１１８６】

工程１：
ベンジル　３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－カルボキシレート

【１１８７】

【化２６２】



【１１８８】

ベンジル　３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－カルボキシレート（２１９ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、（４－メチルモルホリン－２－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネート（１ｍＬ、０．９４ｍｍｏｌ）（中間体Ｈ、工程１）、ＮａＯＨ（５１１ｍｇ、１２．７７ｍｍｏｌ）、およびＴＢＡＢ（８２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のトルエン（８ｍＬ）中混合物を８０℃に３時間加熱した。（４－メチルモルホリン

－２－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネート（１ｍＬ、０．９４ｍｍｏｌ）（中間体Ｈ、工程１）、ＮａＯＨ（５１１ｍｇ、１２．７７ｍｍｏｌ）、およびＴＢＡＢ（８２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、反応液を８０℃で１８時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）に希釈し、水（１５ｍＬ）で洗浄した。水相をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で再抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ＤＣＭ中０～５％　ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーで２回精製して、標記化合物を無色油状物として得た。

LC-MS-1 (方法2A): Rt 0.90分; MS m/z 370.9 = [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 - 7.30 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.88 - 3.36 (m, 8H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H).

【１１８９】

工程２：

２－［（４，４－ジフルオロピロリジン－３－イル）オキシメチル］－４－メチル－モルホリン

　１０％　Ｐｄ／Ｃ（４９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびベンジル　３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－カルボキシレート（工程１）（１７０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のエタノール（４ｍＬ）中混合物を１気圧の水素下で１時間水素化した。反応液をセライトを通じて濾過し、ＩＭＳ（２００ｍＬ）で洗浄した後、濾液を減圧濃縮して、標記化合物を無色油状物として得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.65 - 3.43 (m, 4H), 3.23 (dd, J = 11.9, 6.8 Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.93 (td, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H).

【１１９０】

生物学的実施例Ａ

ＣＤ７３阻害アッセイ

　ヒト（ｈ）ＣＤ７３（アミノ酸Ｔｒｐ２７－Ｌｙｓ５４７、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　５７９５－ＥＮ－５００）の酵素活性の化合物による阻害をマラカイトグリーンリン酸塩検出キット（Ｒ＆Ｄ　ＤＹ９９６）によって試験した。実験を、ｈＣＤ７３　２５０ｐＭを含むトリス緩衝液（２５ｍＭトリスｐＨ　７．５、５ｍＭ　$MgCl_2$、０．００２％Ｔｗｅｅｎ２０）２０μＬ中で行った。関心対象の試験化合物をＤＭＳＯ中での３倍段階希釈で調製し、適切な最終濃度が得られるようにアッセイに加え、アッセイＤＭＳＯ濃度を１％とした。化合物をｈＣＤ７３と共に３８４ウェル透明プレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　７８１１０１）中で２０分間プレインキュベートした後、アデノシン一リン酸（ＡＭＰ）を１２．５μＭまで加えた。酵素反応を室温で２０分間行った。マラカイトキット試薬Ａ５μＬを加えて反応を停止させ（３Ｍ　H_2SO_4を含む）、１０分後、マラカイトキット試薬Ｂ　５μＬを加えた（マラカイトグリーン）。３０分後、６２０ｎｍでの吸光度をＢＭＧ　Ｐｈｅｒａｓｔａｒ　ＦＳＸ上で読み取った。

【１１９１】

　データを競合化合物の非存在下（０％阻害）および１０μＭ対照化合物の存在下（１００％阻害）の測定値に対して正規化した。次に、競合曲線を、可変傾斜因数を含む４パラメータロジスティック式にフィッティングして、IC_{50}（ＣＤ７３活性の５０％を阻害する化合物濃度）を確定した。

【１１９２】

　結果を下記の表Ａに示す。

【１１９３】

【表１－１】

表 A

実施例番号	IC_{50} (nM)
1	715
1.1	677
1.2	428
1.3	489
2	11.1
2.1	401
3	59.6
4	87.3
4.1	96
4.2	197
4.3	269
4.4	74.3
5	32
6	57.3
6.1	94
7	22.8
7.1	25.4
8	20.1
9	283
10	20.7
10.1	85.4
10.2	130
11	103
12	33.7
13	44.8
13.1	37.1
13.2	60.7
13.3	124
13.4	95
13.5	84.7
13.6	31.1
13.7	73.9
13.8	47.6
13.9	303
13.10	898
13.11	49.2
14	62.8
14.1	256

【表１－２】

15	139
16	297
17	59.4
18	62.5
19	58.2
19.1	96.2
19.2	9730
19.3	137
20	834
21	100
22	136
22.1	152
22.2	170
23	152
24	35.5
25	34.2
25.1	42.3
25.2	83.7
25.3	54.7
25.4	141.4
25.5	71.9
25.6	99.0
25.7	132.0
25.8	16
25.9	58
26	55.6
26.1	22.89
26.2	43.33
26.3	35.11
26.4	68.25
26.5	46.0
26.6	59.0
27	65
28	29.3
28.1	15
28.2	20
29	52.0
30	115.0
31	20.8

【１１９４】

生物学的実施例Ｂ

Ｕ１３８－ＭＧ阻害アッセイ

ＡＴＣＣからのＵ１３８－ＭＧ細胞を、１０％　ＦＢＳを含むＤＭＥＭ（Ｇｉｂｃｏ３１９６６）中で培養する。細胞を９６ウェル培養プレート（細胞５，０００個／ウェル）中に、培地１００μＬに２４時間播種する。細胞をアッセイ緩衝液（２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ　７．４；１３７ｍＭ　ＮａＣｌ；５．４ｍＭ　ＫＣｌ；１．３ｍＭ　ＣａＣｌ$_2$；４．２ｍＭ　ＮａＨＣＯ$_3$；１ｍｇ／ｍＬグルコース）２００μＬで２回洗浄して残留無機リン酸塩を取り除く。ＣＤ７３阻害剤を各ウェルに１００μｌ量で加え、３７℃

で３０分間プレインキュベートする。等量のＡＭＰ基質（Ｓｉｇｍａ　Ａ１５７２）を各ウェルに最終濃度１００μＭで加え、３７℃で１時間インキュベートする。細胞を収容するが添加ＡＭＰを欠く対照ウェルは、ＣＤ７３活性の１００％阻害と同等のアッセイシグナルを規定する。ＰｉＣｏｌｏｒＬｏｃｋ　Ｇｏｌｄキット（Ａｂｃａｍ、ａｂ　２７００００４）を使用しての無機リン酸塩の測定のために上清を取り除く。

【１１９５】

試験化合物のＩＣ$_{50}$値をシグモイド濃度反応曲線の変曲点として確定する。

【１１９６】

【表２－１】

表Ｂ

実施例番号	IC_{50} (nM)
1	2340
1.1	2312
1.2	1014
1.3	716.6
2	46.1
2.1	1121
3	588.3
4	733.6
4.1	427.7
4.2	3142
4.3	497.7
4.4	76.6
5	178.7
6	18.7
6.1	66
7	7.2
7.1	22.8
8	34.7
10	51.9
10.1	61.1
10.2	312.3
11	246.1
12	2.7
13	1.8
13.1	2.4
13.2	2.1
13.3	4.5
13.4	35.3
13.5	10.5
13.6	8.6
13.7	20.9
13.8	12.1
13.9	49.2
13.10	2495
13.11	3.2
14	176.9
14.1	1323

【表２－２】

15	65.6
16	1345
17	107.9
18	91.1
19	68.7
19.1	104
19.3	28.3
20	743.6
21	70.8
22	84.5
22.1	61.9
22.2	54.9
23	10.5
24	11.8
25	38.6
25.1	38.3
25.2	58.8
25.3	91
25.4	115
25.5	170
25.6	46
25.7	65
25.8	2.8
25.9	22
25.10	5
25.11	23
25.12	38
25.13	12
25.14	7
25.15	18
25.16	11
25.17	39
26	2.9
26.1	5
26.2	12
26.3	16
26.4	17
26.5	14
26.6	11
27	20

【表２－３】

28	4.0
28.1	3.6
28.2	1.9
29	8.0
30	12.0
31	12.3

【１１９７】
生物学的実施例Ｃ
全血ＡＭＰ　Ｇｌｏアッセイ
　血液を健康なボランティアから静脈穿刺によって引き出し、リチウムヘパリン（１０ＩＵ／ｍｌ）で抗凝固処置する。組織非特異的アルカリホスファターゼ阻害剤レバミゾールも含むＲＰＭＩ中で調製された化合物希釈液（最終アッセイ濃度１．５ｍＭ）２０μｌで予め満たされたＵ字形底ポリプロピレン９６ウェルアッセイプレートに、血液１５０μｌを加える。非阻害ＣＤ７３を規定するための対照ウェルは、化合物の代わりにＤＭＳＯを収容する。ＣＤ７３に起因するＡＭＰの完全な安定化を規定するための対照ウェルは、ＬＹ３４７５０７０（ＣＡＳ：２３７５８１５－６３－５）を最終アッセイ濃度３０μＭで含む。
【１１９８】
　化合物を全血と共に３７℃で３０分間プレインキュベートする。この後、ＡＭＰを最終アッセイ濃度１０μＭまで３０μｌ量で加え、混合し、プレートを３７℃で１５分間インキュベートする。最終ＤＭＳＯ濃度／ウェルを０．６％とし、最終量／ウェルを２００μＬとする。ＡＭＰと共にインキュベートした後、プレートを氷上に置き、次に２０００ｇ、４℃で１０分間遠心分離する。血漿を取り除いた後、予冷ＨＢＳＳ（Ｃａ２＋およびＭｇ２＋を含まない）で１：１０希釈し、氷上に維持する。
【１１９９】
　希釈血漿中の安定化ＡＭＰの濃度を、ＡＭＰ－Ｇｌｏキット（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して、公知のＡＭＰの濃度の標準曲線と並行して、白色平底ハーフウェル９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）中の最終量を４０μｌとして測定する。シグナルを発光により測定する。試験化合物のＩＣ$_{50}$値をシグモイド濃度反応曲線の変曲点として確定する。
【１２００】

【表３－１】

表 C

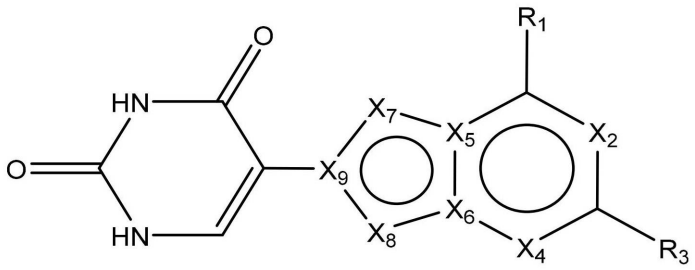
実施例番号	IC_{50} (nM)
1	8750
1.1	8760
1.3	3160
2	47
2.1	6990
3	2220
4	4010
4.1	782
4.3	516
4.4	254
5	184
6	27.5
7	12.5
7.1	444
8	50.7
10	29.6
10.1	50.1
10.2	1590
11	686
12	0.6
13	0.47
13.1	1.15
13.2	1.13
13.3	3.52
13.4	14.1
13.5	2.12
13.6	1.19
13.7	7.58
13.8	1.5
13.9	5.5
13.11	1.5
14	549
15	56.5
16	1550
17	119
18	118

【表３－２】

19	1240
19.1	1990
19.3	652
21	40.2
22	65.5
22.1	139
23	1.5
24	1.4
25	155
25.1	645
25.8	38
25.9	18000
25.10	56
25.11	200
25.13	5
25.14	20
25.16	78
25.17	450
26	16
26.1	37
26.4	69
26.5	254
27	16
28	13
28.1	20
28.2	26
29	47
30	20
31	32

【１２０１】
付番された段落
以下の付番された段落では、本発明の特定の態様および実施形態が定義される。
【１２０２】
段落１
以下に示す構造式Ｉを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩：
【１２０３】

【化２６３】



I

I

【１２０４】

式中、

R_1は

（ｉ）－$NR_{1A}R_{1B}$；

（式中、R_{1A}およびR_{1B}はそれぞれ独立して水素、（１～６Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；

または、

または、R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成するように連結され；

任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル（R_{1A}およびR_{1B}により形成されるものを含む）、またはヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基は１個または複数のR_xで置換されていてもよい）；

（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい炭素結合ヘテロシクリル；

（ｉｉｉ）－Ｏ－R_{1C}；

（式中、R_{1C}は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～６Ｃ）アルキル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、（３～８Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択される）；

（ｉｖ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい（１～６Ｃ）アルキル；

（ｖ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい（３～６Ｃ）シクロアルキルであって、任意のアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基が１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（３～６Ｃ）シクロアルキル；

（ｖｉ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、または（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、炭素結合または窒素結合ヘテロアリール環

から選択され、

各R_xは独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}S(O)_pR_{1D}$（ｐは０、１、もしくは２である）、$(CH_2)_{q1}SO_2N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})SO_2R_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくはヘテロシクリルから選択され；

$q1$は０、１、２、または３であり；

R_{1D}は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

R_{1E}は水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、またはアリール（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

または、R_{1D}およびR_{1E}は、それらが結合している１個または複数の原子と一緒になって４～１０員複素環を形成するように連結され；

R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_{q2}NR_{1F}R_{1G}$、$(CH_2)_{q2}OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}OC(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{1F}$（ｐは０、１、または２である）、$(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})SO_2R_{1F}$でさらに置換されていてもよく；

$q2$は０、１、２、または３であり；

R_{1F}およびR_{1G}はそれぞれ独立して水素、またはハロで置換されていてもよい（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

X_2はＮまたはCR_2から選択され；R_2は水素、ハロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；

R_3は水素、ハロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；

X_4はＮまたはCR_4から選択され；R_4は水素、ハロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；

X_5はＮまたはＣから選択され；

X_6はＮまたはＣから選択され；

X_7はＮ、NR_{7N}、CR_7、Ｏ、またはＳから選択され；

R_7は水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；

R_{7N}は水素またはメチルから選択され；

X_8はＮ、NR_{8N}、CR_8、Ｏ、またはＳから選択され；

R_8は水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；

R_{8N}は水素またはメチルから選択され；
X_9はNまたはCから選択され、
但し、
（ｉ）X_5およびX_6が両方ともNであることはできず；
（ｉｉ）X_7およびX_8の一方のみがOまたはSであってよく；
（ｉｉｉ）CR_1およびCR_3と一緒になって二環式環を構成するX_2、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9基中の原子のうち４個以下がヘテロ原子であってよい。
【１２０５】
段落２
R_1が
（ｉ）$-NR_{1A}R_{1B}$；
（式中、R_{1A}およびR_{1B}はそれぞれ独立して水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され、
または、R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成するように連結され；
任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル（R_{1A}およびR_{1B}により形成されるものを含む）、またはヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基は１個または複数のR_xで置換されていてもよい）；
（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい炭素結合ヘテロシクリル；
（ｉｉｉ）$-O-R_{1C}$；
（式中、R_{1C}は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～６Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択される）；
（ｉｖ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい（１～６Ｃ）アルキル；
（ｖ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、または（１～３Ｃ）ヒドロキシアルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３～６Ｃ）シクロアルキル；
（ｖｉ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３～６Ｃ）シクロアルキル；
（ｖｉｉ）フルオロ、（１～３Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）ハロアルキル、（１～３Ｃ）アルコキシ、（１～３Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、または（１～３Ｃ）ヒドロキシアルキルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、炭素結合または窒素結合単環式ヘテロアリール環
から選択され、
各R_xが独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}S(O)_pR_{1D}$（ｐは０、１、もしくは２である）、$(CH_2)_{q1}SO_2N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_1$

$_{E}$）SO_2R_{1D}、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくはヘテロシクリルから選択され；

$q1$が０、１、または２であり；

R_{1D}が水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

R_{1E}が水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、またはアリール（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_{q2}NR_{1F}R_{1G}$、$(CH_2)_{q2}OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}OC(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{1F}$（ｐは０、１、または２である）、$(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})SO_2R_{1F}$でさらに置換されていてもよく；

$q2$が０、１、または２であり；

R_{1F}およびR_{1G}がそれぞれ独立して水素、またはハロで置換されていてもよい（１～４Ｃ）アルキルから選択される、

段落１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１２０６】

段落３

R_1が

（ｉ）$-NR_{1A}R_{1B}$；

（式中、R_{1A}およびR_{1B}はそれぞれ独立して水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキルから選択され、

または、R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成するように連結され；

任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、アリール、アリール（１～２Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル基、またはR_{1A}およびR_{1B}により形成されるヘテロシクリル基は１個または複数のR_xで置換されていてもよい）；

（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい炭素結合ヘテロシクリル；

（ｉｉｉ）$-O-R_{1C}$；

（式中、R_{1C}は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～６Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～２Ｃ）アルキル、フェニル、またはフェニル（１～２Ｃ）アルキルから選択される）；

（ｉｖ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３～６Ｃ）シクロアルキル

から選択され、
各R_xが独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～４Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、４～１０員ヘテロシクリル、（４～１０員）ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくは４～６員ヘテロシクリルから選択され；
$q1$が０、１、または２であり；
R_{1D}が水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
R_{1E}が水素または（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～４Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～４Ｃ）アルキル、４～１０員ヘテロシクリル、（４～１０員）ヘテロシクリル（１～４Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_{q2}NR_{1F}R_{1G}$、$(CH_2)_{q2}OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)OR_{1F}$、$(CH_2)_{q2}OC(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})C(O)R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{1F}$（ｐは０、１、または２である）、$(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{1G})R_{1F}$、$(CH_2)_{q2}N(R_{1G})SO_2R_{1F}$でさらに置換されていてもよく；
$q2$が０または１であり；
R_{1F}およびR_{1G}がそれぞれ独立して水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
段落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。
【１２０７】
段落４
R_1が
（ｉ）$-NR_{1A}R_{1B}$；
（式中、）、R_{1A}およびR_{1B}の一方は水素であり、他方は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～４Ｃ）アルキル、アリール（１～２Ｃ）アルキル、またはヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキルから選択され；または、
R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員、５員、もしくは６員単環式複素環、５～１０員縮合複素環、５～１０員架橋複素環、または５～１０員スピロ環式複素環を形成するように連結される；
（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい、炭素結合４～１０員ヘテロシクリル（４員、５員、または６員単環式複素環、縮合複素環、架橋複素環、およびスピロ環式複素環を含む）；
（ｉｉｉ）フルオロ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）アルコキシ、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていても

よい、（３Ｃ）シクロアルキル
から選択され、
各R_xが独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$、$(CH_2)_{q1}N(R_{1E})C(O)R_{1D}$、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～３Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、（４～６員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくは４～６員ヘテロシクリルから選択され；
q_1が０または１であり；
R_{1D}が水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
R_{1E}が水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$NR_{1F}R_{1G}$、OR_{1F}、$C(O)R_{1F}$、および$C(O)OR_{1F}$（例えばハロ、シアノ、ヒドロキシ、または（１～４Ｃ）アルキル）でさらに置換されていてもよく；
R_{1F}およびR_{1G}がそれぞれ独立して水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
段落１から３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１２０８】
段落５
R_1が
（ｉ）$-NR_{1A}R_{1B}$；
（式中、）、R_{1A}およびR_{1B}の一方は水素であり、他方は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～４Ｃ）アルキル、アリール（１～２Ｃ）アルキル、またはヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキルから選択され；または、
R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員、５員、もしくは６員単環式複素環、５～１０員縮合複素環、５～１０員架橋複素環、または５～１０員スピロ環式複素環を形成するように連結される；
（ｉｉ）１個または複数のR_xで置換されていてもよい、炭素結合４～１０員ヘテロシクリル（４員、５員、または６員単環式複素環、縮合複素環、架橋複素環、およびスピロ環式複素環を含む）；
（ｉｉｉ）フルオロ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）アルコキシ、（１～２Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３Ｃ）シクロアルキル
から選択され、
各R_xが独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}NR_{1D}R_{1E}$、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O$

）R_{1D}、（CH_2）$_{q1}$C（O）OR_{1D}、（CH_2）$_{q1}$OC（O）R_{1D}、（CH_2）$_{q1}$C（O）N（R_{1E}）R_{1D}、O（CH_2）$_{q1}$C（O）N（R_{1E}）R_{1D}、（CH_2）$_{q1}$N（R_{1E}）C（O）R_{1D}、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～３Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、（４～６員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル、またはスピロ縮合（３～６Ｃ）シクロアルキルもしくは４～６員ヘテロシクリルから選択され；

ｑ１が０または１であり；

R_{1D}が水素、（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキルから選択され；

R_{1E}が水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；

R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、（３～６Ｃ）シクロアルキル（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$NR_{1F}R_{1G}$、OR_{1F}、C（O）R_{1F}、およびC（O）OR_{1F}（例えばハロ、シアノ、ヒドロキシ、または（１～４Ｃ）アルキル）でさらに置換されていてもよく；

R_{1F}およびR_{1G}がそれぞれ独立して水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、

前記段落のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１２０９】

段落６

R_1が

（ｉ）－$NR_{1A}R_{1B}$；

（式中、）、R_{1A}およびR_{1B}の一方は水素であり、他方は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～４Ｃ）アルキルまたはフェニル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；または、

R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員、５員、もしくは６員単環式複素環、６～１０員縮合複素環、６～１０員架橋複素環、または６～１０員スピロ環式複素環を形成するように連結される；または、

（ｉｉ）いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、炭素結合４員、５員、もしくは６員単環式複素環、６～１０員縮合複素環、６～１０員架橋複素環、または６～１０員スピロ環式複素環；

（ｉｉｉ）フルオロ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）アルコキシ、（１～２Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３Ｃ）シクロアルキル

から選択され、

各R_xが独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、（CH_2）$_{q1}$$NR_{1D}R_{1E}$、（$CH_2$）$_{q1}$$OR_{1D}$、（$CH_2$）$_{q1}$C（O）$R_{1D}$、O（$CH_2$）$_{q1}$C（O）$R_{1D}$、（$CH_2$）$_{q1}$C（O）$OR_{1D}$、（$CH_2$）$_{q1}$OC（O）$R_{1D}$、（$CH_2$）$_{q1}$C（O）N（$R_{1E}$）$R_{1D}$、O（$CH_2$）$_{q1}$C（O）N（$R_{1E}$）$R_{1D}$、または（$CH_2$）$_{q1}$N（$R_{1E}$）C（O）$R_{1D}$から選択され；

ｑ１が０または１であり；

R_{1D}が（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキルから選択され；

R_{1E}が水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；

R_x、R_{1D}、およびR_{1E}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、$NR_{1F}R_{1G}$、OR_{1F}、Ｃ（Ｏ）R_{1F}、およびＣ（Ｏ）OR_{1F}（例えばハロ、シアノ、ヒドロキシ、または（１～４Ｃ）アルキル）でさらに置換されていてもよく；

R_{1F}およびR_{1G}がそれぞれ独立して水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、

前記段落のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１２１０】

段落７

R_1が

（ｉ）－$NR_{1A}R_{1B}$；

（式中、）、R_{1A}およびR_{1B}の一方は水素であり、他方は、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～４Ｃ）アルキルまたはフェニル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；または、

R_{1A}およびR_{1B}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員、５員、もしくは６員単環式複素環、７～９員縮合複素環、または７～９員スピロ環式複素環を形成するように連結される；または、

（ｉｉ）いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、炭素結合４員、５員、もしくは６員単環式複素環、７～９員縮合複素環、または７～９員スピロ環式複素環；

（ｉｉｉ）フルオロ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）アルコキシ、（１～２Ｃ）ハロアルコキシ、ヒドロキシ、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、またはフェニルから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよい、（３Ｃ）シクロアルキル

から選択され、

各R_xが独立してハロ、シアノ、（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{q1}OR_{1D}$、$O(CH_2)_{q1}C(O)R_{1D}$、または$O(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1E})R_{1D}$から選択され；ｑ１が０または１であり；

R_{1D}が（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～２Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；

R_{1E}が水素またはメチルから選択され；

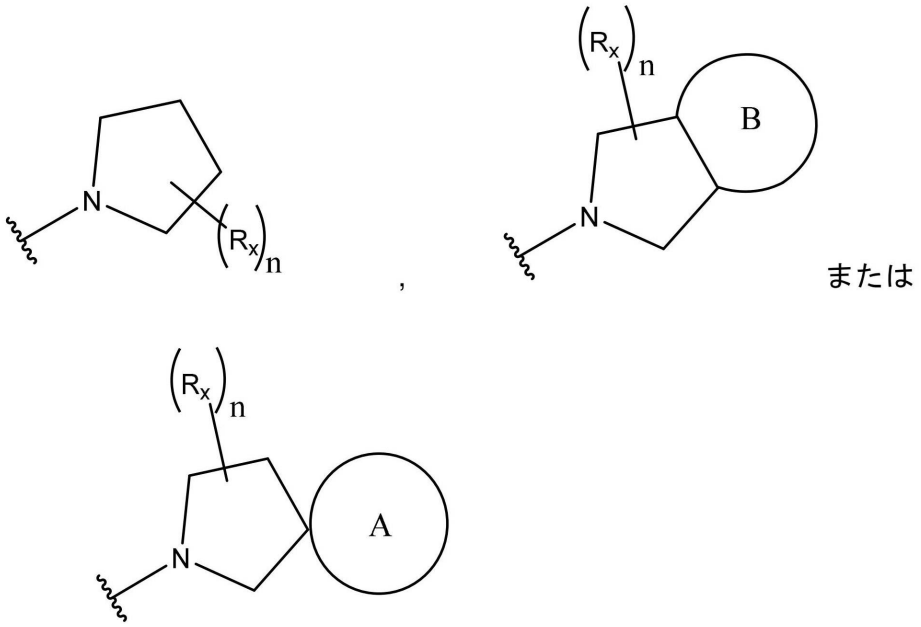
R_xまたはR_{1D}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～２Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、（４～９員）ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、もしくはヒドロキシ、（１～２Ｃ）アルキル、または（１～２Ｃ）ハロアルキルでさらに置換されていてもよい、

前記段落のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１２１１】

段落８
R_1が－$NR_{1A}R_{1B}$であり；
R_{1A}およびR_{1B}の一方が水素であり、他方が、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、（１～４Ｃ）アルキルまたはフェニル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；または、
R_{1A}およびR_{1B}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員もしくは５員複素環系、７～９員縮合複素環、または７～９員スピロ環式複素環を形成するように連結され；
各R_xが独立してハロ、シアノ、（１～２Ｃ）アルキル、OR_{1D}、$OC(O)R_{1D}$、または$OC(O)N(R_{1E})R_{1D}$から選択され；
R_{1D}が（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
R_{1E}が水素またはメチルから選択され；
R_xまたはR_{1D}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、フェニル、フェニル（１～３Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～３Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～３Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、もしくはヒドロキシ、（１～２Ｃ）アルキル、または（１～２Ｃ）ハロアルキルでさらに置換されていてもよく；
任意選択的に、R_{1A}およびR_{1B}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、いずれも１個または複数のR_xで置換されていてもよい、４員もしくは５員窒素結合複素環、７～９員縮合複素環、または７～９員スピロ環式複素環を形成するように連結され；
各R_xが独立してハロ、（１～２Ｃ）アルキル、OR_{1D}、$OC(O)R_{1D}$、または$OC(O)N(R_{1E})R_{1D}$から選択され；
R_{1D}が（１～４Ｃ）アルキル、フェニル（１～２Ｃ）アルキル、６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、６～９員ヘテロシクリル、または（６～９員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
R_{1E}が水素であり；
R_xまたはR_{1D}置換基に存在する任意の（１～４Ｃ）アルキル、フェニル（１～２Ｃ）アルキル、５員もしくは６員ヘテロアリール、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、４～９員ヘテロシクリル、または（４～９員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキル基、または、R_{1D}およびR_{1E}が連結される際に形成されるヘテロシクリル基が、ハロ、シアノ、もしくはヒドロキシ、（１～２Ｃ）アルキル、または（１～２Ｃ）ハロアルキルでさらに置換されていてもよい、
前記段落のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１２１２】
段落９
R_1が下記式の基であり：

【化２６４】



式中、ｎが０、１、２、３、または４であり；

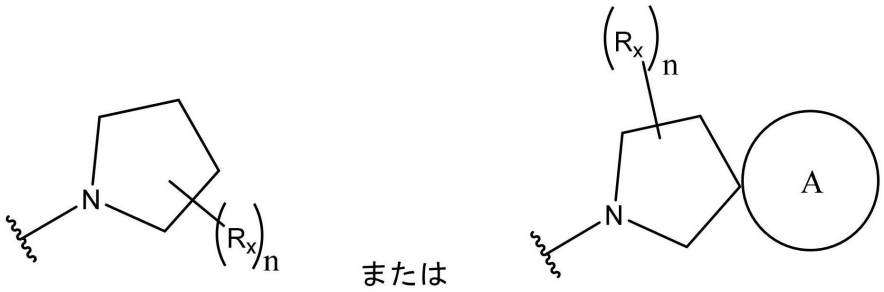
R_xは存在する毎に独立して前記段落のいずれか１つに定義の通りであり；

環Ａが、それが結合している炭素原子と一緒になって、スピロ縮合３～６員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環となり；

環Ｂが、それが結合している炭素原子と一緒になって、縮合３～６員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環となり；

任意選択的に、R_1が下記式の基：

【化２６５】



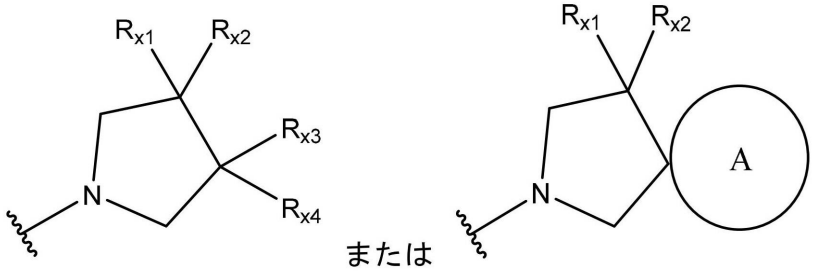
である、前記段落のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１２１３】

段落１０

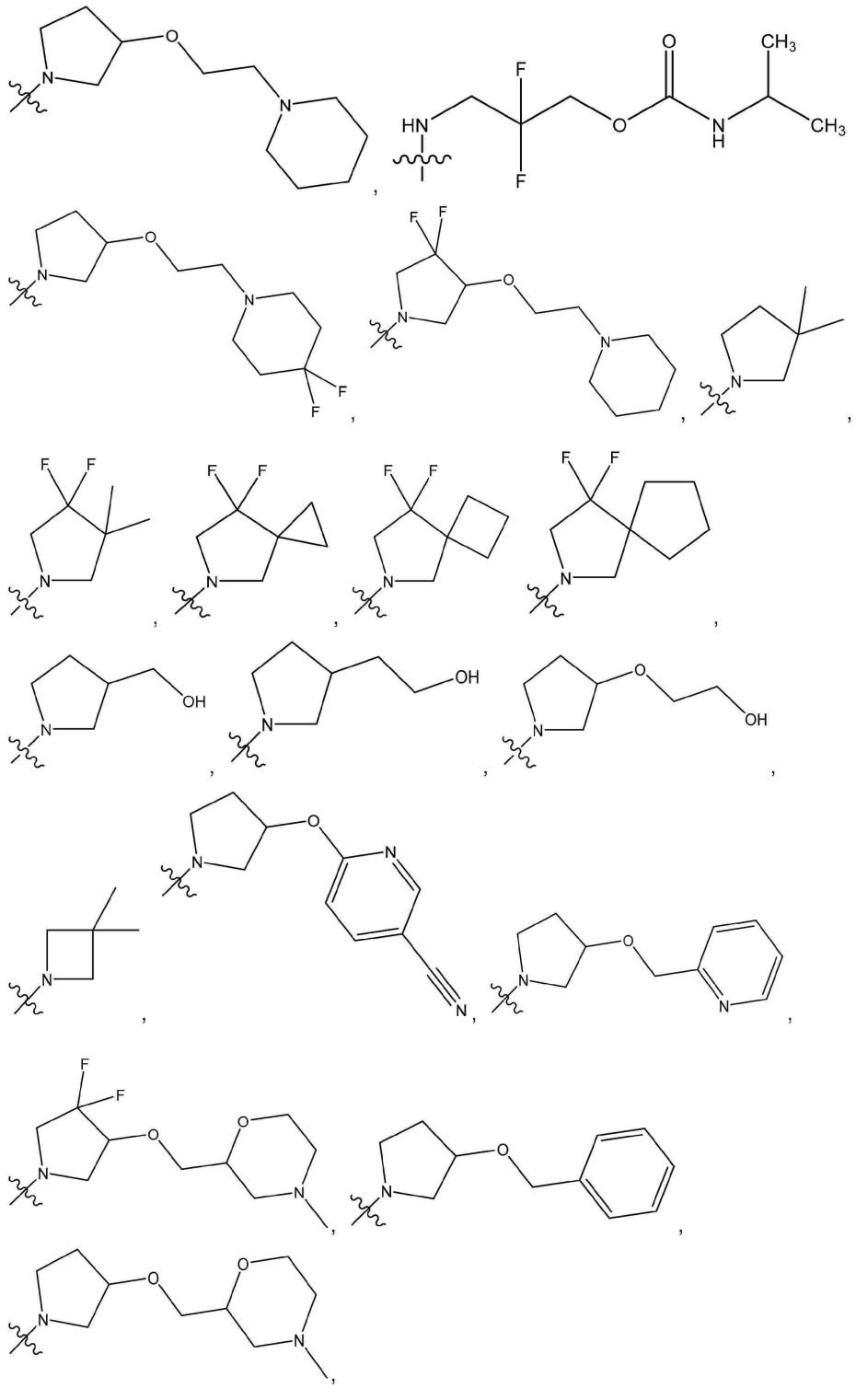
R_1が下記式の基であり：

【化２６６】

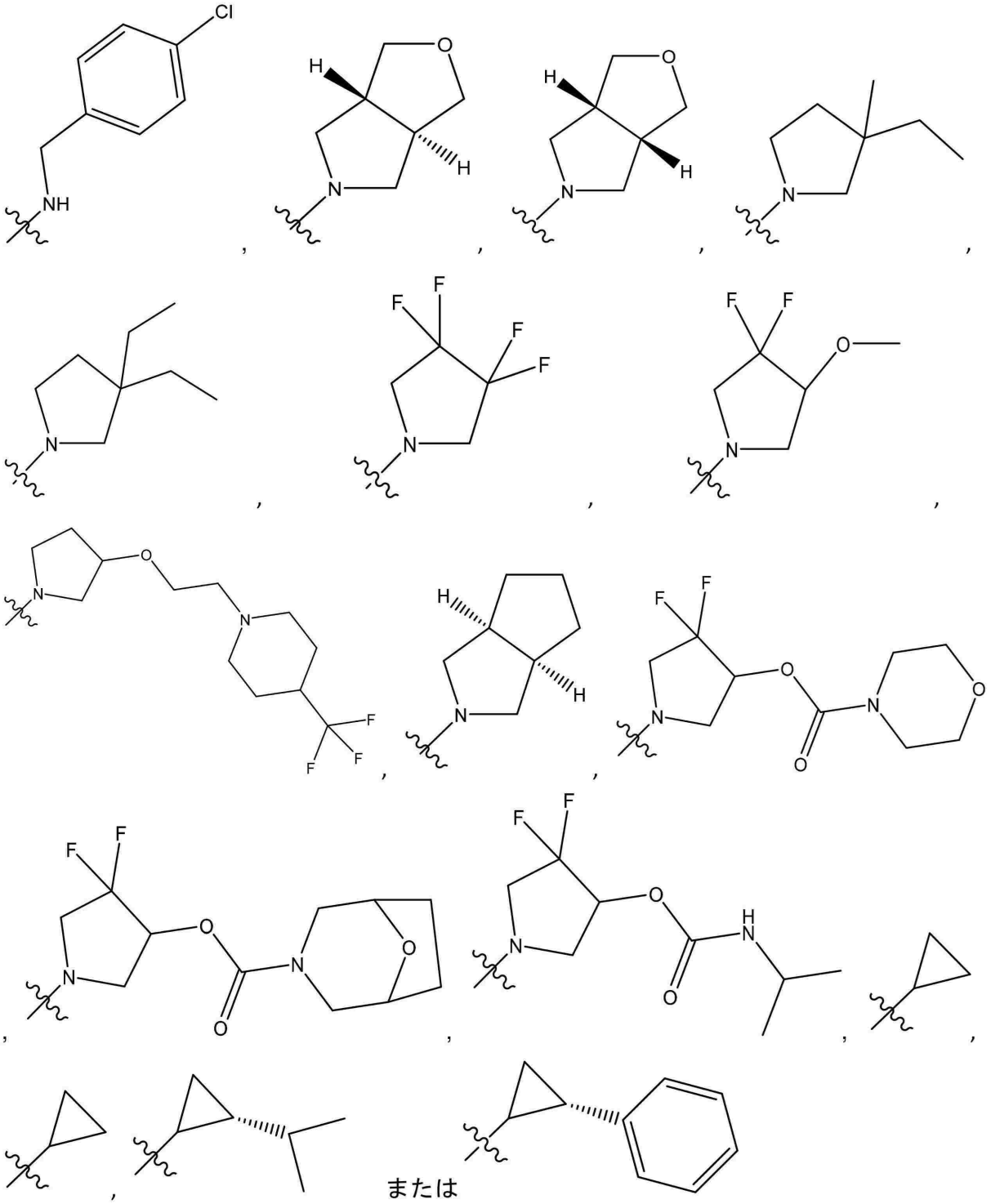


式中、
R_{x1}およびR_{x2}が独立して水素またはハロから選択され；
R_{x3}およびR_{x4}が独立して水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；
または、R_{x3}およびR_{x4}の一方が水素であり、他方がOR_{1D}であり；R_{1D}がフェニル（１～２Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、または（４～６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルから選択され；前記フェニル（１～２Ｃ）アルキル、（５員もしくは６員）ヘテロアリール（１～２Ｃ）アルキル、または（４～６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルがそれぞれ１個または複数のハロ、シアノ、ヒドロキシ、またはメチルで置換されていてもよく；
環Ａがスピロ縮合３～６員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環であり；
任意選択的に、
R_{x1}およびR_{x2}が独立して水素またはフルオロから選択され；
R_{x3}およびR_{x4}が独立して水素、ハロ、またはメチルから選択され；
または、R_{x3}およびR_{x4}の一方が水素であり、他方がOR_{1D}であり；R_{1D}が（６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルであり；前記（６員）ヘテロシクリル（１～２Ｃ）アルキルが１個または複数のハロ、シアノ、またはメチルで置換されていてもよく；
環Ａがスピロ縮合３～５員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環である、
前記段落のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１２１４】
段落１１
R_1が

【化２６７－１】



【化２６７－２】



または

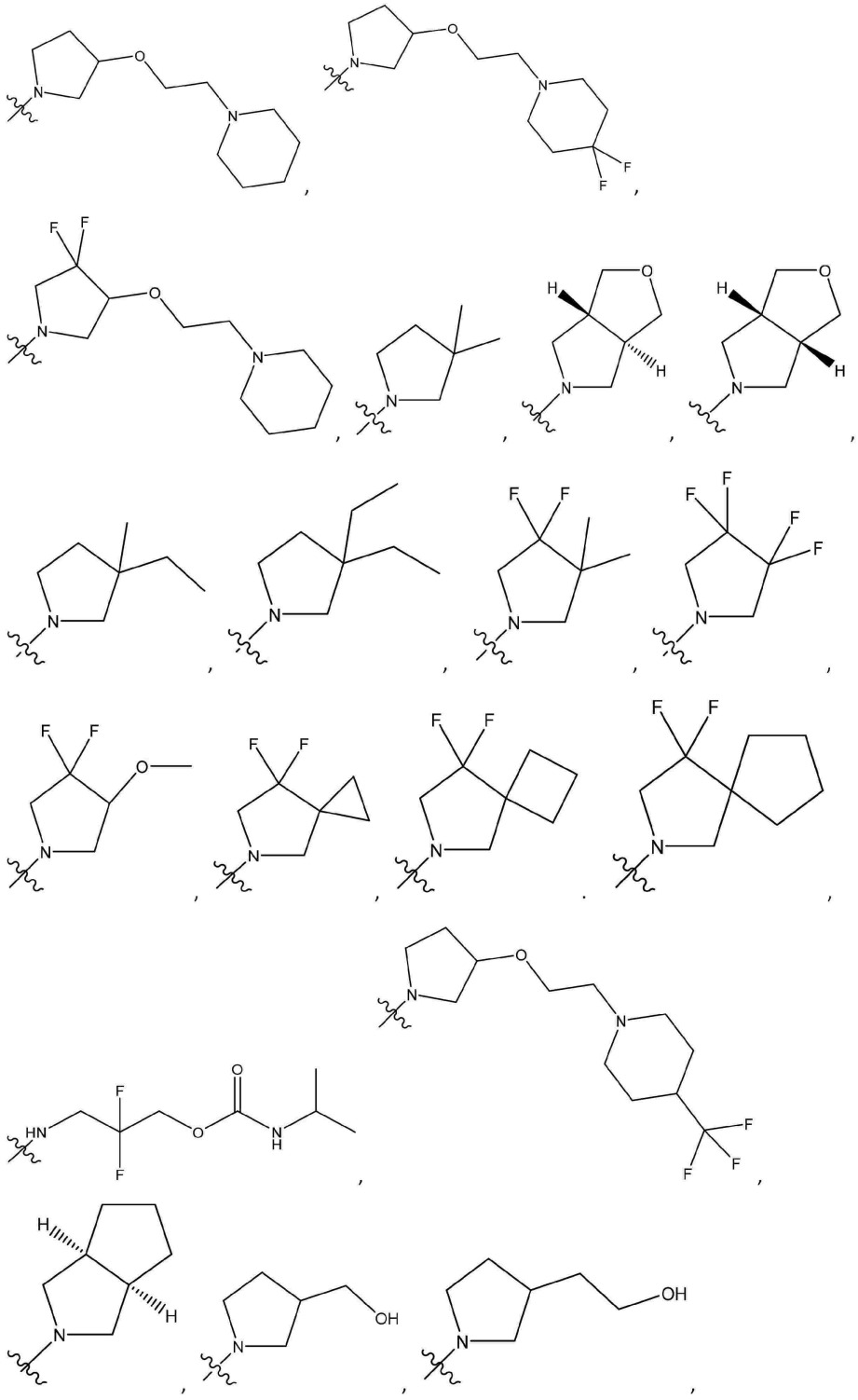
から選択される、段落１から５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１２１５】

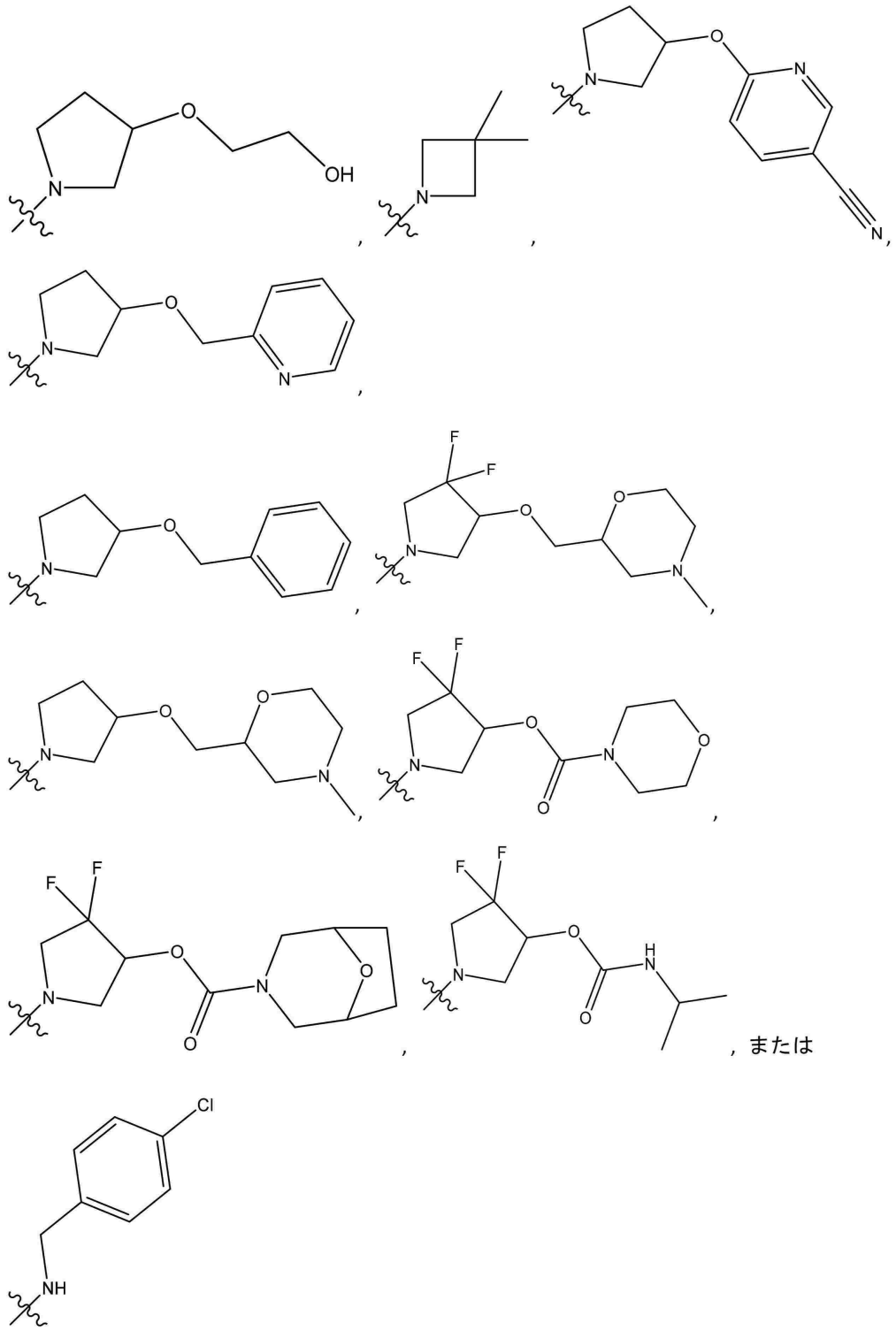
段落１２

Ｒ$_{1}$が

【化２６８－１】



【化２６８－２】



から選択される、段落１から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。

【１２１６】

段落１３

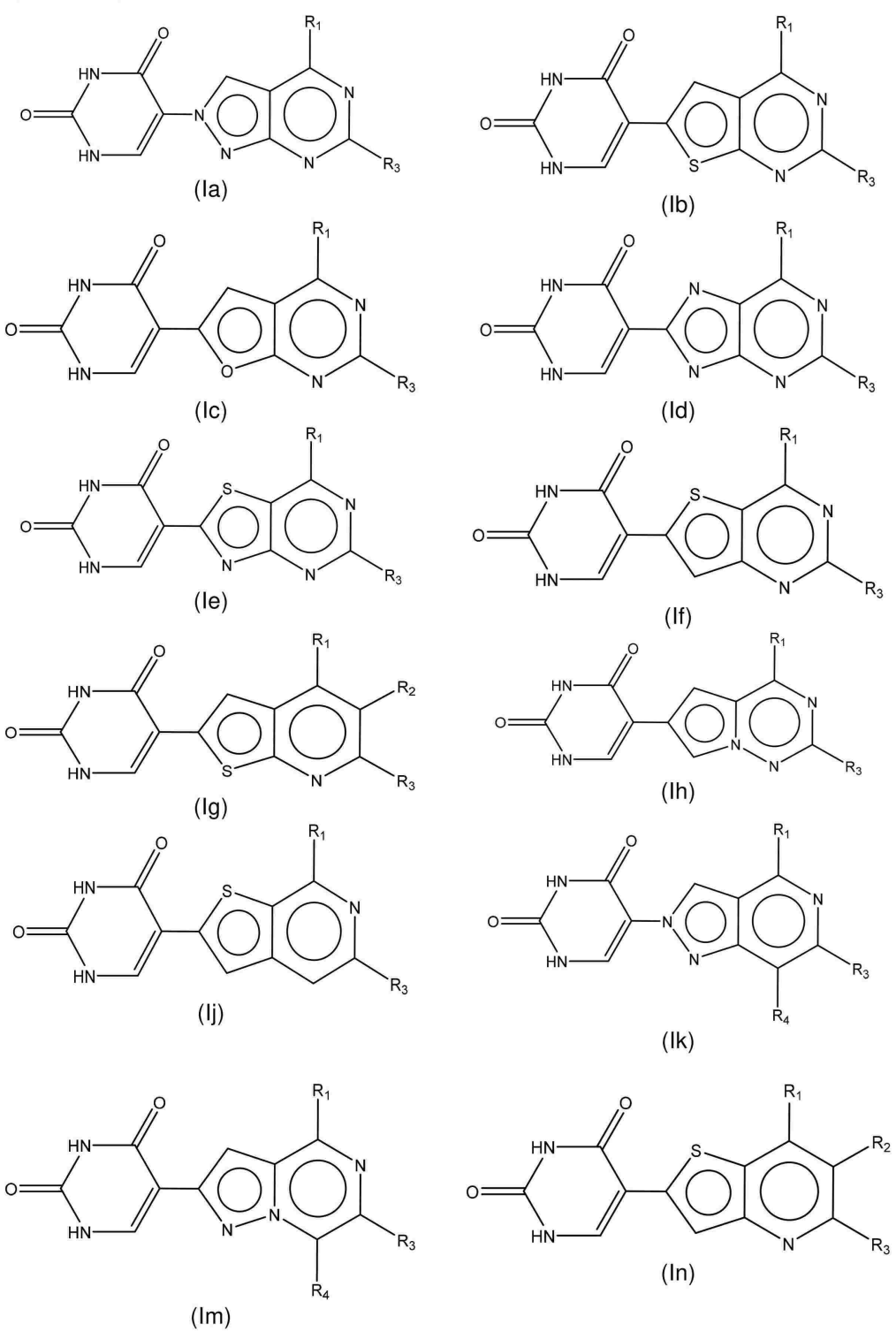
X_2がＮまたはCR_2から選択され；R_2が水素、ハロ、メチル、メトキシ、ハロメチル、ハロメトキシ、またはシアノから選択され；

R_3が水素、ハロ、メチル、メトキシ、ハロメチル、ハロメトキシ、またはシアノから選択され；

X_4がＮまたはCR_4から選択され；R_4が水素、ハロ、（１～２Ｃ）アルキル、（１～

２Ｃ）アルコキシ、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ハロアルコキシ、またはシアノから選択され；
X_5がＮまたはＣから選択され；
X_6がＮまたはＣから選択され；
X_7がＮ、NR_{7N}、CR_7、Ｏ、またはＳから選択され；
R_7が水素、ハロ、メチル、またはメトキシから選択され；
R_{7N}が水素から選択され；
X_8がＮ、ＮＨ、ＣＨ、Ｏ、またはＳから選択され；
X_9がＮまたはＣから選択され、
但し、
（ｉ）X_5およびX_6が両方ともＮであることはできず；
（ｉｉ）X_7およびX_8の一方のみがＯまたはＳであってよく；
（ｉｉｉ）X_2、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9基のうち４つ以下が炭素以外のヘテロ原子を含んでもよい、
前記段落のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１２１７】
段落１４
X_2がＮまたはCR_2から選択され；R_2が水素またはシアノから選択され；
R_3が水素、ハロ、またはシアノから選択され；
X_4がＮまたはCR_4から選択され；R_4が水素、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、フルオロメチル（例えばCH_2F、CHF_2、もしくはCF_3）、またはシアノから選択され；
X_5がＣであり；
X_6がＮまたはＣから選択され；
X_7がＮ、ＣＨ、またはＳから選択され；
X_8がＮ、ＮＨ、ＣＨ、Ｏ、またはＳから選択され；
X_9がＮまたはＣから選択され、
但し、
（ｉ）X_5およびX_6が両方ともＮであることはできず；
（ｉｉ）X_7およびX_8の一方のみがＯまたはＳであってよく；
（ｉｉｉ）二環式環を構成するX_2、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、およびX_9基のうち４つ以下がヘテロ原子であってよい、
前記段落のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１２１８】
段落１５
式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、Ｉｆ、Ｉｇ、Ｉｈ、もしくはＩｉの化合物：

【化２６９】



式中、R_1、R_2、R_3、およびR_4は前記段落のいずれか１つに定義の通りである；またはその薬学的に許容される塩。

【１２１９】

段落１６

５－［４－［３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；

５－［４－［３－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；

５－［４－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン

－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
６－［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－（２－ピリジルメトキシ）ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３－ベンジルオキシピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］ピリミジン－２，４－ジオール；
５－［４－［３－［２－（４，４－ジフルオロ－１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン塩酸塩；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；

５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－２－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３－エチル－３－メチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジエチルピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＳ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（３ａＲ，６ａＲ）－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル］ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４－メトキシ－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［６－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］－９Ｈ－プリン－８－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［７－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［３，３－ジフルオロ－４－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［２－クロロ－４－［３－［２－（１－ピペリジル）エトキシ］ピロリジン－１－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－５Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（４，４－ジフルオロ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－［（４－クロロフェニル）メチルアミノ］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
［３－［［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］Ｎ－イソプロピルカルバメート；

５－［４－［３－［２－［４－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］エトキシ］ピロリジン－１－イル］フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］モルホリン－４－カルボキシレート；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート；
［１－［６－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）フロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－４，４－ジフルオロ－ピロリジン－３－イル］Ｎ－イソプロピルカルバメート；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－６－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
６－［１－［２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］ピロリジン－３－イル］オキシピリジン－３－カルボニトリル；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（８，８－ジフルオロ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（７，７－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）－７－フルオロ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；および
５－［４－（３，３－ジフルオロ－４，４－ジメチル－ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン
のいずれか１つ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。

【１２２０】

段落１７

段落１から１６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、薬学的に許容される希釈剤または担体との混合物を含む、医薬組成物。

【１２２１】

段落１８

治療における使用のための、段落１から１６のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または段落１７に記載の医薬組成物。

【１２２２】

段落１９

（ｉ）増殖性状態の処置における使用のための；
（ｉｉ）がんの処置における使用のための；
（ｉｉｉ）１種または複数の追加の抗がん剤との組み合わせで投与される、がんの処置における使用のための；
（ｉｖ）
１）他の形態のがん免疫療法剤および抗がん化学療法剤；
２）Ａ２ｂアンタゴニスト；
３）抗ＰＤ－１およびＰＤＬ－１抗体（例えばペムブロリズマブ、ニボルマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、およびアテゾリズマブ）；ならびに
４）抗ＣＴＬＡ４抗体（例えばイピリムマブ）

からなる群から選択される１種または複数の追加の抗がん剤との組み合わせで投与される、がんの処置における使用のための、
段落１から１６のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または段落１７に記載の医薬組成物。
【１２２３】
段落２０
増殖性障害を処置することを必要とする患者において前記処置を行う方法であって、治療有効量の段落１から１６のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または段落１７に記載の医薬組成物を投与する段階を含む、方法。
【１２２４】
段落２１
がんを処置することを必要とする患者において前記処置を行う方法であって、治療有効量の段落１から１６のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または段落１７に記載の医薬組成物を投与する段階を含む、方法。
【１２２５】
段落２２
増殖性障害を処置することを必要とする患者において前記処置を行う方法であって、治療有効量の段落１から１６のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または段落１７に記載の医薬組成物と、１種または複数の追加の抗がん剤との組み合わせを投与する段階を含む、方法。
【１２２６】
段落２３
前記１種または複数の追加の抗がん剤が
１）他の形態のがん免疫療法剤および抗がん化学療法剤；
２）Ａ２ｂアンタゴニスト；
３）抗ＰＤ－１およびＰＤＬ－１抗体（例えばペムブロリズマブ、ニボルマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、およびアテゾリズマブ）；ならびに
４）抗ＣＴＬＡ４抗体（例えばイピリムマブ）
から選択される、段落２２に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2023/051393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 C07D487/04 C07D491/048 C07D495/04 C07D513/04
C07D519/00 A61P35/00 A61K31/519
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2022/068929 A1 (WUHAN HUMANWELL INNOVATIVE DRUG RES AND DEVELOPMENT CENTER LIMITED COM) 7 April 2022 (2022-04-07) claim 1	1-24
A	WO 2021/222522 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]) 4 November 2021 (2021-11-04) claim 1	1-24
A	WO 2020/046813 A1 (ARCUS BIOSCIENCES INC [US]) 5 March 2020 (2020-03-05) claim 1	1-24
X,P	WO 2022/121914 A1 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO LTD [CN] ET AL.) 16 June 2022 (2022-06-16) claim 1	1-24

-/--

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 July 2023	31/07/2023

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2023/051393

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	Aurora: "Aurora Building Blocks 4" In: "Aurora Building Blocks 4", 6 April 2023 (2023-04-06), XP093061082, pages 1-2, the whole document -----	1-4,14, 15
X,P	Aurora: "Aurora Building Blocks 5" In: "Aurora Building Blocks 5", 6 April 2023 (2023-04-06), XP093061084, the whole document -----	1-4,14, 15
X,P	Aurora: "Aurora Building Blocks 6" In: "Aurora Building Blocks 6", 6 April 2023 (2023-04-06), XP093061086, the whole document -----	1-4,14, 15

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2023/051393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2022068929 A1	07-04-2022	CN 114315839 A	12-04-2022
		WO 2022068929 A1	07-04-2022
WO 2021222522 A1	04-11-2021	AU 2021264550 A1	17-11-2022
		BR 112022020769 A2	20-12-2022
		CA 3181922 A1	04-11-2021
		CL 2022002978 A1	23-06-2023
		CN 115698009 A	03-02-2023
		CO 2022015251 A2	08-11-2022
		CR 20220547 A	15-12-2022
		DO P2022000232 A	30-11-2022
		EP 4143194 A1	08-03-2023
		IL 297327 A	01-12-2022
		JP 2023524074 A	08-06-2023
		KR 20230006891 A	11-01-2023
		TW 202202504 A	16-01-2022
		US 2023039553 A1	09-02-2023
		WO 2021222522 A1	04-11-2021
WO 2020046813 A1	05-03-2020	EP 3843714 A1	07-07-2021
		US 2021346353 A1	11-11-2021
		WO 2020046813 A1	05-03-2020
WO 2022121914 A1	16-06-2022	CN 116134029 A	16-05-2023
		TW 202227413 A	16-07-2022
		WO 2022121914 A1	16-06-2022

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI			テーマコード（参考）
C07D 513/04 (2006.01)	A61K	31/519		
A61K 31/53 (2006.01)	C07D	513/04	301	
C07D 491/048 (2006.01)	A61K	31/53		
A61K 31/506 (2006.01)	C07D	491/048	CSP	
C07D 487/04 (2006.01)	A61K	31/506		
C07D 519/00 (2006.01)	C07D	487/04	140	
A61K 39/395 (2006.01)	C07D	519/00	301	
	C07D	487/04	142	
	A61K	39/395	U	

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

(74)代理人 100180231
弁理士 水島 亜希子
(72)発明者 マッカーシー，クライヴ
イギリス国，セントラル・スコットランド，エディンバラ，ジョージストリート １３７エイ，アドルクス・セラピューティクス・リミテッド気付
(72)発明者 ヒープ，ロバート
イギリス国，チェシャー，アルダリー・エッジ，アルダリー・パーク，アペックス・モレキュラー気付
(72)発明者 ウォーカー，エドワード
イギリス国，オックスフォードシャー，エヴォテック（ユーケイ）リミテッド気付
(72)発明者 マクマホン，パール
イギリス国，オックスフォードシャー，エヴォテック（ユーケイ）リミテッド気付

Ｆターム（参考） 4C084 AA19 NA14 ZB26 ZC42 ZC75
4C085 AA14 BB11 EE01 EE03
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 CB26 ZC42