

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7693656号
(P7693656)

(45)発行日 令和7年6月17日(2025.6.17)

(24)登録日 令和7年6月9日(2025.6.9)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 1

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 Z N A

A 6 1 K 31/437(2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 1 1

請求項の数 71 (全263頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-522033(P2022-522033)

(86)(22)出願日 令和2年10月9日(2020.10.9)

(65)公表番号 特表2022-551668(P2022-551668
A)

(43)公表日 令和4年12月12日(2022.12.12)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/055033

(87)国際公開番号 WO2021/072232

(87)国際公開日 令和3年4月15日(2021.4.15)

審査請求日 令和5年10月5日(2023.10.5)

(31)優先権主張番号 62/914,114

(32)優先日 令和1年10月11日(2019.10.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 505193450

インサイト・コーポレーション

INCYTE CORPORATION

アメリカ合衆国19803デラウェア州

ウィルミントン、オーガスティン・カッ

トーフ1801番

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ハメル, ジョシュア

アメリカ合衆国19803デラウェア州

ウィルミントン、オーガスティン・カッ

トーフ1801

(72)発明者 シュー, メイジョン

最終頁に続く

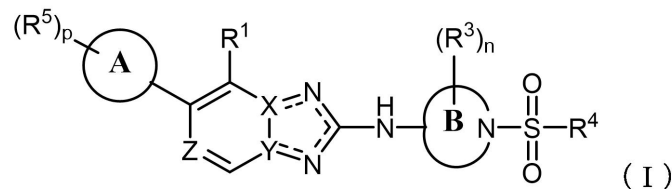
(54)【発明の名称】 CDK2阻害剤としての二環式アミン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

nが、0、1、2、3、または4であり、

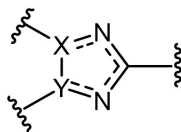
pが、0、1、2、3、または4であり、

【化2】

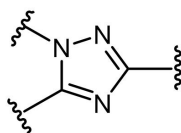
— — — —

20

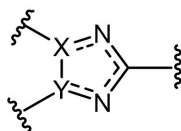
が、単結合または二重結合であり、
XがNであり、YがCであり、環
【化3】



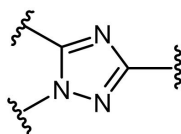
が、
【化4】



であるか、または
XがCであり、YがNであり、環
【化5】



が、
【化6】



であり、
Zが、CR²またはNであり、
環部分Aが、5～10員ヘテロアリールであり、
環部分Bが、単環式4～7員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、環部分Bが、前記
単環式4～7員ヘテロシクロアルキルの飽和または部分的に飽和の環の環員にて式(I)
の-NH-基に結合しており、
R¹が、H、ハロ、CN、NO₂、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アル
キニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシク
ロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェ
ニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～6員ヘ
テロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、
NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、
NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、及びS
(O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アル
キニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテ

10

20

30

40

50

ロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{1A} が独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、及び $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{1B} が独立して、H、D、及び OR^{a12} から選択され、

各 R^{a12} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

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

各 R^3 が独立して、H、F、及びメチルから選択され、

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

10

20

30

40

50

6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々、1、2、3、または4つの独立して選択される R^4A 置換基により置換されていてもよく、

各 R^4A が独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々、1、2、または3つの独立して選択される R^4B 置換基で置換されていてもよく、

10

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々、1つまたは2つの独立して選択される R^4B 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、これらが、各々、1つまたは2つの独立して選択される R^4B 置換基で置換されていてもよく、

20

各 R^4B が独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 OR^{a42} 、及び $NR^{c42}R^{d42}$ から選択され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、 H 、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^5 が独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a5} 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、そして

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

30

R^1 が独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキルが、各々、1つまたは2つの独立して選択される R^1A 置換基で置換されていてもよい、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。

40

【請求項3】

R^1 が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、フェニル、5～7員ヘテロシクロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び5～7員ヘテロシクロアルキルが、各々、1つまたは2つの独立して選択される R^1A 置換基で置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R^1 が独立して、 H 及び OR^{a1} から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

50

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々、1、2、または 3 つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-2} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-2} アルキルから選択され、これらが、各々、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換されていてもよく、

10

各 R^{1A} が独立して、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a11} 、及び $C(O)OR^{a11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルが、各々、1、2、または 3 つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{a11} が独立して、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-4} アルキルが、1、2、または 3 つの独立して選択される R^{1B} 置換基により置換されていてもよく、各 R^{1B} が独立して、H、D、及び $O-C_{1-4}$ アルキルから選択される、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

20

R^{1A} が、 OR^{a1} であり、 R^{a1} が、 C_{1-3} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^2 が、H または ハロ である、請求項 1～6 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 8】

R^2 が、H または F である、請求項 1～6 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 9】

環部分 B が、ピペリジニルである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 10】

n が、0 または 1 である、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

各 R^3 が独立して、H 及び メチル から選択される、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換されていてもよい、請求項 1～11 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。

40

【請求項 13】

50

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、各々、1つまたは2つの独立して選択される R^4 置換基により置換されていてもよい、請求項1～11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】

R^4 が、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルである、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

各 R^4 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、

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

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルから選択される、請求項1～14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】

各 R^4 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a41} 、及び $NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、

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

各 R^{b41} が、独立して C_{1-3} アルキルである、請求項1～14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17】

環部分Aが、5～6員ヘテロアリールである、請求項1～16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18】

環部分Aが、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピリジニル、またはピラゾリルである、請求項1～16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19】

環部分Aが、ピラゾリルである、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

pが、0または1である、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

各 R^5 が独立して、 CH_3 または NH_2 から選択される、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項22】

nが、0、1、または2であり、

pが、0、1、または2であり、

環部分Aが、5～10員ヘテロアリールであり、

環部分Bが、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルであり、

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

10

20

30

40

50

クロアルキル- C_{1-3} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキルが、各々、1、2、または3つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{1A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、及び $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々、1、2、または3つの独立して選択される R^{1B} 置換基により置換されていてもよく、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{1B} が独立して、H、D、及び OR^{a12} から選択され、

各 R^{a12} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^2 が、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^3 が独立して、H、ハロ、 C_{1-3} アルキル、及びシクロプロピルから選択され、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、各々、1つまたは2つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換されていてもよく、

各 R^{4A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々、1、2、または3つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、これらが、各々、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{4B} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、OR

a^{42} 、及び $NR^{c42}R^{d42}$ から選択され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^5 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a5} 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、そして

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

n が、0 または 1 であり、

p が、0 または 1 であり、

環部分 A が、1 個または 2 個の N 環形成原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリアルであり、
環部分 B が、ピペリジニルであり、

R^1 が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、5 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び 5 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルが、各々、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々、1、2、または 3 つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{1A} が独立して、D、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a11} 、及び $C(O)OR^{a11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルが、各々、1、2、または 3 つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{a11} が独立して、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-4} アルキルが、1、2、または 3 つの独立して選択される R^{1B} 置換基により置換されていてもよく、

各 R^{1B} が独立して、H、D、及び $O-C_{1-4}$ アルキルから選択され、

R^2 が、H または F であり、

各 R^3 が独立して、H またはメチルから選択され、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリアル、及び 4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリアル、及び 4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、各々、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換されていてもよく、

各 R^{4A} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、OH、及び $NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、

各 R^{c41} 及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^5 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a5} 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

n が、0 または 1 であり、

p が、0 または 1 であり、

10

20

30

40

50

環部分 A が、1 個または 2 個の N 環形成原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリアルであり、
環部分 B が、ピペリジニルであり、

R^1 が独立して、H 及び OR^{a1} から選択され、

各 R^{a1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル C_{3-6} シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^1A 置換基で置換されていてもよく、

各 R^{1A} が独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、OH、 C_{1-3} アルコキシ、及び C_{1-3} ハロアルコキシから選択され、

R^2 が、H または F であり、

各 R^3 が独立して、H またはメチルから選択され、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルが、各々、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換されていてもよく、

各 R^{4A} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

各 R^5 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a5} 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、

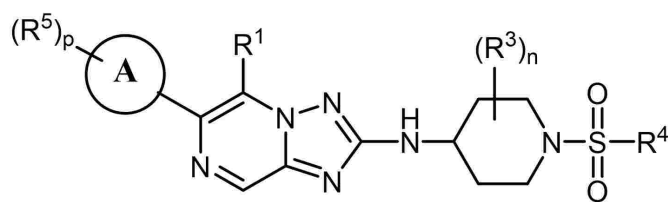
各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

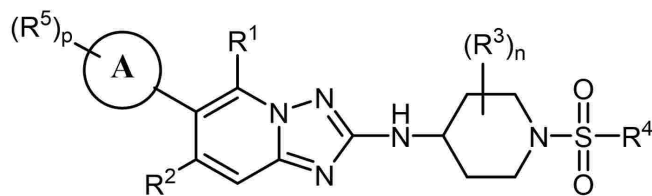
【請求項 25】

式 (Va)、もしくは (Vb)、もしくは (Vc)、もしくは (Vd)、

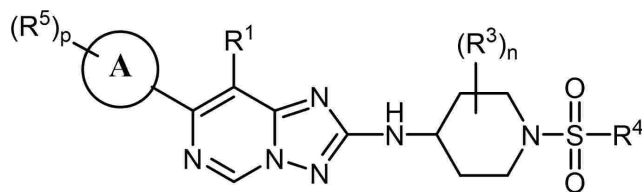
【化 7】



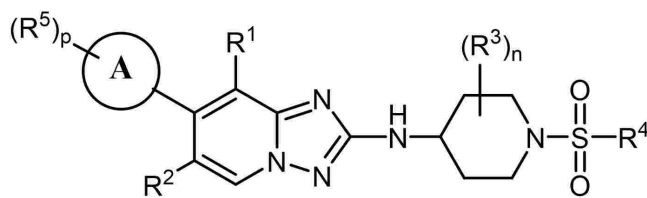
(Va)、もしくは



(Vb)、もしくは



(Vc)、もしくは

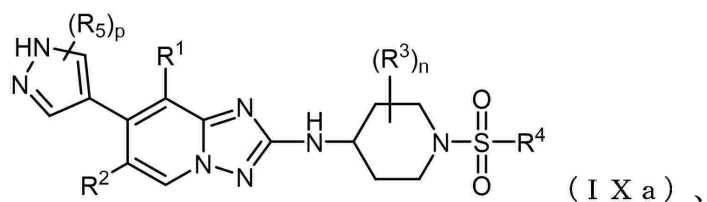
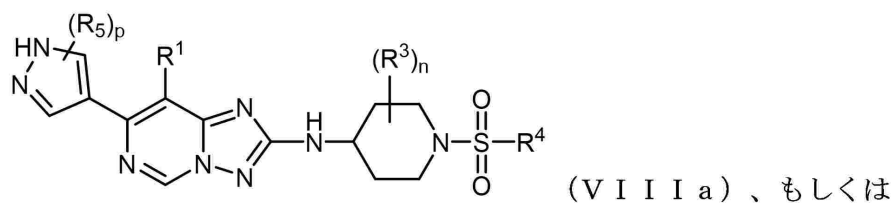
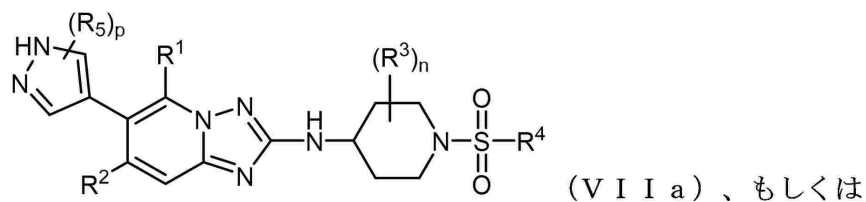
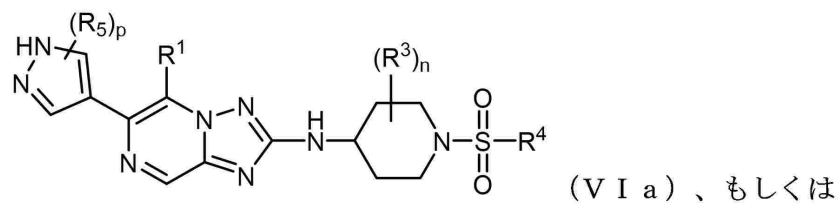


(Vd)、

または上記のいずれかの薬学的に許容される塩を有する、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

式 (V I a)、もしくは (V I I a)、もしくは (V I I I a)、もしくは (I X a)、
【化 8】



または上記のいずれかの薬学的に許容される塩を有する、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 27】

式 (V I b)、もしくは (V I I I I b)、もしくは (I X b)、

10

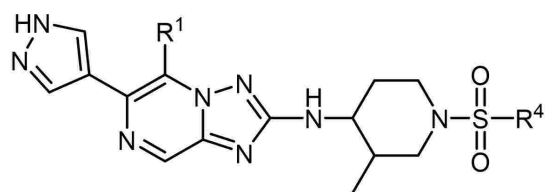
20

30

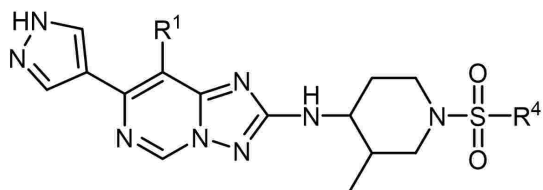
40

50

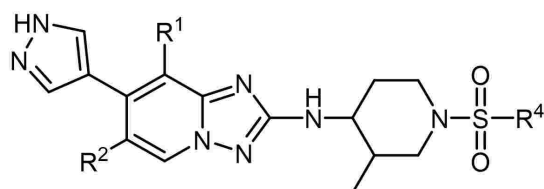
【化 9】



(V I b)、もしくは



(V I I I b)、もしくは



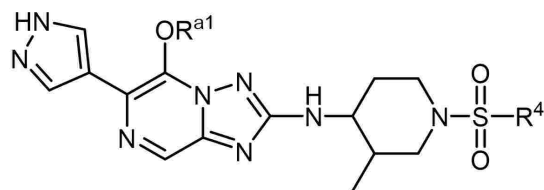
(I X b)、

または上記のいずれかの薬学的に許容される塩を有する、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

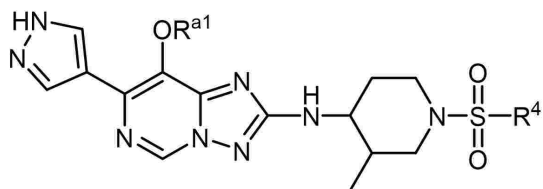
【請求項 2 8】

式 (V I c)、もしくは (V I I I c)、もしくは (I X c)、

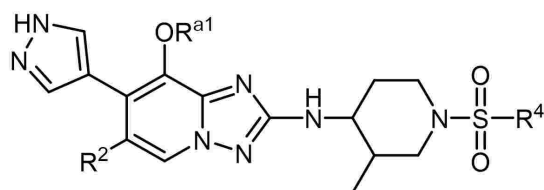
【化 1 0】



(V I c)、もしくは



(V I I I c)、もしくは



(I X c)、

または上記のいずれかの薬学的に許容される塩を有する、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール -

10

20

30

40

50

4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、
8-エトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

8-イソブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

8-(シクロプロピルメトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

8-(2-メトキシエトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

6-フルオロ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

8-(2,2-ジフルオロエトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

8-エトキシ-N-(3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N-(3R,4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-エトキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

8-イソプロポキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

8-イソブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、及び

7-(2-アミノピリジン-4-イル)-8-イソブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

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30】

8-エトキシ-7-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

10

20

30

40

50

4 - ((2 - ((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチル、

(R) - 1 - (2 - ((3 R, 4 S) - 4 - (8 - エトキシ - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) スルホニル) エチル) ピロリジン - 3 - オール、
8 - エトキシ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

8 - エトキシ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - ((2 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - フェニル - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

8 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N² - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - N⁸ - フェニル - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2, 8 - ジアミン、

8 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

8 - エトキシ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - ((3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - ((3 R, 4 S) - 1 - ((3 - (ジメチルアミノ) プロピル) スルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 8 - エトキシ - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

8 - エトキシ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - ((3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 8 - (4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

8 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

8 - エトキシ - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

8 - イソプロポキシ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

8 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジ

10

20

30

40

50

ン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

2-フルオロ-4-(2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-イル)ベンゾニトリル、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-8-プロピル-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

10

8-イソプロポキシ-N-(3R, 4S)-3-メチル-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

8-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)-N-(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N-(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

20

8-(エトキシ-d5)-N-(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N-(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

8-イソプロポキシ-N-(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

8-イソブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

30

8-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

8-ブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

40

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-8-プロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-8-(ピペリジン-1-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N-(3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-8-(ピペリジン-1-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

50

8 - (4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 8 - (ピロリジン - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

N - ((3 R, 4 S) - 1 - (シクロプロピルスルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 8 - イソプロポキシ - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

N - ((3 R, 4 S) - 1 - (エチルスルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 8 - イソプロポキシ - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

10

N - ((3 R, 4 S) - 1 - ((3 - (エチル (メチル) アミノ) プロピル) スルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 8 - イソプロポキシ - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

N - ((3 R, 4 S) - 1 - ((3 - (ジメチルアミノ) プロピル) スルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 8 - イソプロポキシ - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

8 - イソプロポキシ - N - ((3 R, 4 S) - 1 - ((3 - (イソプロピル (メチル) アミノ) プロピル) スルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

20

8 - イソプロポキシ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - ((3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

8 - イソプロポキシ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - ((3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

N - ((3 R, 4 S) - 1 - ((3 - (ジエチルアミノ) プロピル) スルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 8 - イソプロポキシ - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

30

8 - イソプロポキシ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - ((3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

N - ((3 R, 4 S) - 1 - ((3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロピル) スルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 8 - イソプロポキシ - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

8 - イソプロポキシ - N - ((3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - ((4 - モルホリノブチル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

40

N - ((3 R, 4 S) - 1 - ((4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) ブチル) スルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 8 - イソプロポキシ - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

N - ((3 R, 4 S) - 1 - ((4 - (エチル (メチル) アミノ) ブチル) スルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 8 - イソプロポキシ - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

N - ((3 R, 4 S) - 1 - ((4 - (ジメチルアミノ) ブチル) スルホニル) - 3 -

50

メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N-((3R, 4S) -1-((4-((R) -3-(ジフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) ブチル) スルホニル) -3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

5-イソプロポキシ-N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

5-シクロブトキシ-N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

5-イソブトキシ-N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-5-プロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

5-シクロプロポキシ-N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

5-((3, 3-ジフルオロシクロペンチル) オキシ)-N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

5-(シクロブチルメトキシ)-N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

5-(シクロペンチルメトキシ)-N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-5-プロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

5-イソブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a]

10

20

30

40

50

] ピリジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-(エチルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

5-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-(エチルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-イソプロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-イソプロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-(エチルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

5-シクロブトキシ-N-((3R, 4S)-1-(エチルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

5-シクロブトキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

5-シクロブトキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-(エチルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-イソプロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-イソプロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-

10

20

30

40

50

イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) スルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 5 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

5-シクロブトキシ-N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-イソブトキシ-N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 5-プロポキシ-6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-ブトキシ-N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-イソブトキシ-N - (1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N - (1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 5-プロポキシ-6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-ブトキシ-N - (1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 5 - (3-メチルシクロブトキシ) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5 - (3-(ジフルオロメチル) シクロブトキシ) - N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-シクロプロポキシ-N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5 - ((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) オキシ) - N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 5 - ((3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 5 - ((2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 5 - ((2-(トリフルオロメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

10

20

30

40

50

N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

5-(シクロプロピルメトキシ)-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

5-(イソペンチルオキシ)-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

5-シクロブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

5-(3, 3-ジフルオロシクロブトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

5-(イソペンチルオキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

5-エトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

5-(エチルチオ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

5-(イソプロピルチオ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

5-(3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

(R)-5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

(S)-5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン、

5-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリア

10

20

30

40

50

ゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-(2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

(S)-5-(2-メチルピペリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

(S)-5-(2-メチルピロリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

(S)-5-(3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-(7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-((プロパン-2-イル-2-d)オキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-((プロパン-2-イル-1, 1, 1, 3, 3, 3-d₆)オキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-((プロパン-2-イル-d₇)オキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-(シクロペンチルオキシ)-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-イソプロポキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、及び

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-((プロパン-2-イル-2-d)オキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

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 31】

8-エトキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

N-((3R, 4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-エトキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)

10

20

30

40

50

ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項34】

8-(エトキシ-d5)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項35】

8-イソプロポキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項36】

請求項1~35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担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項37】

CDK2を阻害するための薬学的組成物であって、請求項1~35のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、前記薬学的組成物。

【請求項38】

請求項1~35のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、CDK2に関連する疾患または障害の処置に用いるための薬学的組成物であって、前記疾患または前記障害が、サイクリンE1(CCNE1)遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の過剰発現に関連し、前記疾患または前記障害が、がんである、前記薬学的組成物。

【請求項39】

請求項1~35のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、ヒト対象におけるサイクリン依存性キナーゼ2(CDK2)に関連する疾患または障害の処置に用いるための薬学的組成物であって、前記ヒト対象が、

(i)

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列を有する、及び／または

(b) 1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたサイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A(CDKN2A)遺伝子を有する、

(ii)

(a) サイクリンE1(CCNE1)遺伝子の増幅を有する、及び／または

(b) 前記ヒト対象から得られた生体試料中で、CCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有する、
と以前に決定されていて、
前記疾患または前記障害が、がんである、
前記薬学的組成物。

【請求項40】

請求項1~35のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、ヒト対象におけるサイクリン依存性キナーゼ2(CDK2)に関連する疾患または障害の処置に用いるための薬学的組成物であって、前記処置が

(i) 前記ヒト対象から得られた生体試料中で、

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド

10

20

30

40

50

配列、及び／または

(b) 1つもしくは複数の不活性化型核酸置換を欠いたサイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A (CDKN2A) 遺伝子、を特定することと、

(i i) 前記ヒト対象から得られた生体試料中で、

(a) サイクリンE1 (CCNE1) 遺伝子の増幅、及び／または

(b) CCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベル、を特定することと、

(i i i) 請求項1～35のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を前記ヒト対象に投与することと、

を含み、

前記疾患または前記障害が、がんである、

前記薬学的組成物。

【請求項41】

前記処置が

(i) 前記ヒト対象から得られた生体試料中で、

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列、及び／または

(b) 1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたCDKN2A遺伝子、

を特定することと、

(i i) 前記ヒト対象から得られた生体試料中で、

(a) 前記CCNE1遺伝子の増幅を特定することと、

(i i i) 前記化合物または前記塩を前記ヒト対象に投与することと、

を含む、

請求項40に記載の薬学的組成物。

【請求項42】

請求項1～35のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、サイクリン依存性キナーゼ2 (CDK2) に関連する疾患または障害を有するヒト対象の応答の評価に用いるための薬学的組成物であって、

前記評価が

(a) 前記化合物または前記塩を前記ヒト対象に投与することであって、前記ヒト対象が、サイクリンE1 (CCNE1) 遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有すると以前に決定されている、前記投与することと、

(b) ステップ(a)の前記投与に次いで、前記対象から得られた生体試料中で、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおける網膜芽細胞腫(Rb)タンパク質のリン酸化のレベルを測定することと、を含み、

配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化の対照レベルと比較しての、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおける低減されたレベルのRbリン酸化が、前記ヒト対象が前記化合物または前記塩に応答することを示すものであり、

前記疾患または前記障害が、がんである、

前記薬学的組成物。

【請求項43】

がんが、血液癌、肉腫、腺癌、尿生殖路癌、肝臓癌、神経系のがん、婦人科がん、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、転移性がん、腎癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、尿路上皮癌、及び消化管癌から選択される、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項44】

がんが、黒色腫、皮膚悪性黒色腫、眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部

10

20

30

40

50

癌、胃癌、精巣癌、輸卵管癌、子宮内膜癌（carcinoma of the endometrium）、子宮内膜癌（endometrial cancer）、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、慢性白血病、急性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊椎軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、環境誘発性がん、アスベストによって誘発されるがん、頭頸部扁平上皮癌、胆管癌（cholangiocarcinoma）、胆管癌（bile duct cancer）、トリプルネガティブ乳癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、平滑筋肉腫、肝細胞癌、ユーイング肉腫、脳癌、脳腫瘍、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、基底細胞癌、肺扁平上皮癌、肺腺癌、膵臓腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、胃腺癌、食道癌、膀胱尿路上皮癌、軟骨肉腫、類上皮肉腫、眼癌（eye cancer）、卵管癌、消化管間質腫瘍、有毛細胞白血病、腸癌、膵島細胞癌、口腔癌（oral cancer）、口腔癌（mouth cancer）、咽喉癌、喉頭癌、口唇癌、中皮腫、頸部癌、鼻腔癌、眼癌（ocular cancer）、眼黒色腫、骨盤癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、副鼻腔癌、脊椎癌、舌癌、管状癌、尿道癌、尿管癌、及び高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI^高）から選択される、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

10

【請求項45】

がんが、CCNE1の増幅または過剰発現を特徴とする、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項46】

がんが、卵巣癌である、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項47】

卵巣癌が、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、または分類不能癌である、請求項46に記載の薬学的組成物。

【請求項48】

がんが、乳癌である、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項49】

がんが、肺癌である、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項50】

肺癌が、非小細胞肺癌または小細胞肺癌である、請求項49に記載の薬学的組成物。

【請求項51】

がんが、卵管癌である、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項52】

がんが、子宮内膜癌である、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項53】

がんが、消化管癌である、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項54】

がんが、子宮癌である、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項55】

がんが、尿路上皮癌である、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項56】

がんが、肛門部癌である、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項57】

がんが、胆管癌である、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項58】

がんが、小腸癌である、請求項38～42のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項59】

小腸癌が、腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫

50

、神経線維腫、または線維腫である、請求項 5 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 0】

がんが、大腸癌である、請求項 3 8 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 1】

大腸癌が、腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、または平滑筋腫である、請求項 6 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 2】

がんが、結腸癌である、請求項 3 8 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 3】

がんが、結腸直腸癌である、請求項 3 8 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 6 4】

がんが、直腸癌である、請求項 3 8 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 5】

がんが、小腸癌である、請求項 3 8 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 6】

がんが、食道癌である、請求項 3 8 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 7】

がんが、膵島細胞癌である、請求項 3 8 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 8】

がんが、肝臓癌である、請求項 3 8 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 6 9】

がんが、肝細胞癌である、請求項 3 8 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 7 0】

がんが、膵臓癌である、請求項 3 8 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 7 1】

がんが、胃癌である、請求項 3 8 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願は、2019年10月11日に出願された米国仮出願第62／914, 114号の優先権の利益を主張するものであり、同文献は参照によりその全体が援用される。

30

【0 0 0 2】

配列表

本願は、ASCII形式で電子的に提出された配列表を含み、これは参照によりその全体が本明細書に援用される。2020年10月2日に作成された該ASCIIの写しは、20443-0634WO1__SL.txtと名付けられ、15.3キロバイトのサイズである。

【0 0 0 3】

技術分野

本願は、サイクリン依存性キナーゼ2 (CDK2) を阻害し、がんの処置に有用である二環式アミンに関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 4】

サイクリン依存性キナーゼ (CDK) は、セリン／スレオニンキナーゼのファミリーである。サイクリンとして知られる調節サブユニットとヘテロ二量体を形成すると、CDKは、完全に活性化されるようになり、細胞周期進行及び細胞分裂を含めた主要な細胞プロセスを調節する (Morgan, D. O., Annu Rev Cell Dev Biol, 1997. 13: 261-91)。無制御な増殖は、がん細胞の顕著な特徴である。CDK活性の脱調節は、細胞周期の異常調節に関連し、これは事実上全ての形態のヒトがんにおいて検出される (Sherr, C. J., Science, 1996. 274 (5

50

293) : 1672-7)。

【0005】

CDK2は、CDK2活性の脱調節が様々なヒトがんにおいて頻繁に生じるため、特に興味深い。CDK2は、G1/S移行及びS期進行を促進する上で必須の役割を果たす。サイクリンE (CCNE)と複合体を形成すると、CDK2は、網膜芽細胞腫ポケットタンパク質ファミリーメンバー (p107、p130、pRb)をリン酸化して、E2F転写因子の脱抑制、G1/S移行関連遺伝子の発現、及びG1期からS期への移行をもたらす (Henley, S. A. and F. A. Dick, Cell Div, 2012, 7 (1) : p. 10)。これが今度はCDK2/サイクリンAの活性化を有効にし、CDK2/サイクリンAが内因性基質をリン酸化することにより、DNA合成、複製、及び中心体複製を可能にする (Ekholm, S. V. and S. I. Reed, Curr Opin Cell Biol, 2000. 12 (6) : 676-84)。CDK2経路は、それぞれCCNE1の増幅及び/または過剰発現ならびにCDK2内因性阻害因子 (例えば、p27)を不活性化する変異を主に介して、腫瘍発生に影響を及ぼすことが報告されている (Xu, X., et al., Biochemistry, 1999. 38 (27) : 8713-22)。

10

【0006】

CCNE1のコピー数増加及び過剰発現は、卵巣癌、胃癌、子宮内膜癌、乳癌、及び他のがんにおいて特定されており、これらの腫瘍における転帰不良に関連付けられている (Keyomarsi, K., et al., N Engl J Med, 2002. 347 (20) : 1566-75、Nakayama, N., et al., Cancer, 2010. 116 (11) : 2621-34、Au-Yeung, G., et al., Clin Cancer Res, 2017. 23 (7) : 1862-1874、Rosen, D. G., et al., Cancer, 2006. 106 (9) : 1925-32)。CCNE1の増幅及び/または過剰発現はまた、報告によれば、HER2+乳癌におけるトラスツズマブ耐性及びエストロゲン受容体陽性乳癌におけるCDK4/6阻害剤への耐性の一因ともなる (Scaltriti, M., et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. 108 (9) : 3761-6、Herrera-Abreu, M. T., et al., Cancer Res, 2016. 76 (8) : 2301-13)。CDK2を標的化する種々の手法が、細胞周期の停止及び腫瘍増殖の阻害を誘導することが示されてきた (Chen, Y. N., et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. 96 (8) : 4325-9、Mendoza, N., et al., Cancer Res, 2003. 63 (5) : 1020-4)。CDK2の阻害はまた、報告によれば、前臨床モデルにおいて耐性HER2+乳房腫瘍におけるトラスツズマブ治療に対する感受性を還元させる (Scaltriti (上記参照))。

20

30

【0007】

これらのデータは、CDK2を、脱調節されたCDK2活性に関連するがんにおける新たな薬物開発に向けた潜在的標的と見なすことに対する根拠を提供する。過去十年間で、CDK選択的阻害剤の開発における関心が高まっている。多大な努力にもかかわらず、現在まで、CDK2を標的化する承認された薬剤は何ら存在しない (Cicenas, J., et al., Cancers (Basel), 2014. 6 (4) : p. 2224-42)。したがって、新規の活性プロファイルを有するCDK阻害剤、特にCDK2を標的化するCDK阻害剤を発見する必要性が残っている。本願は、この必要性及び他の必要性に関する。

40

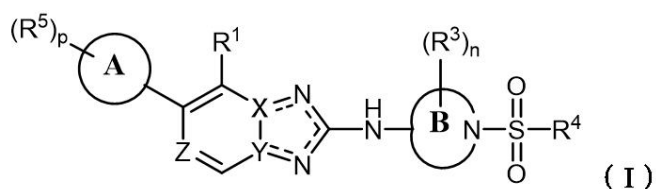
【発明の概要】

【0008】

本発明は、とりわけ、式(I)の化合物、

50

【化 1】



またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、構成員は本明細書に定義される。

10

【0009】

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

【0010】

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

【0011】

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

【0012】

本発明はさらに、患者に、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、患者におけるCDK2に関連する疾患または障害の処置方法を提供する。

20

【0013】

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

【0014】

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

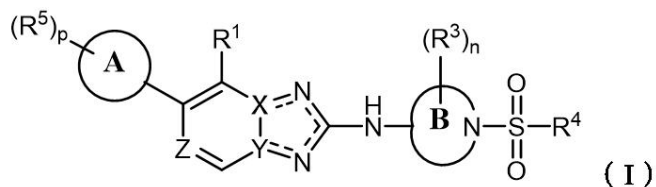
30

【発明を実施するための形態】

【0015】

本願は、とりわけ、式(I)の化合物、

【化 2】



40

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

nが、0、1、2、3、または4であり、

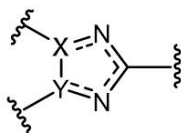
pが、0、1、2、3、または4であり、

【化 3】

が、単結合または二重結合であり、

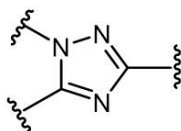
50

XがNであり、YがCであり、環
【化4】



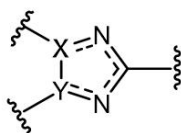
が、
【化5】

10



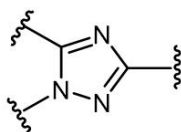
であるか、または
XがCであり、YがNであり、環
【化6】

20



が、
【化7】

30



であり、
Zが、CR²またはNであり、
環部分Aが、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、
環部分Bが、4～10員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、環部分Bが、該4～10員ヘテロシクロアルキルの飽和または部分的に飽和の環の環員にて式(I)の-NH-基に結合しており、

40

R¹が独立して、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、6～10員アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a1}、SR^{a1}、NHOR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)NR^{c1}(OR^{a1})、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{b1}、NR^{c1}S

50

(O) NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}、OS(O)₂R^{b1}、S(O)(=NR^{e1})R^{b1}、SF₅、P(O)R^{f1}R^{g1}、OP(O)(OR^{h1})(ORⁱ¹)、P(O)(OR^{h1})(ORⁱ¹)、及びBR^{j1}R^{k1}から選択され、該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、6～10員アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{1A}置換基で置換され、

10

各R^{a1}、R^{c1}、及びR^{d1}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、6～10員アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、6～10員アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{1A}置換基で置換されるか、

20

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c1}及びR^{d1}が、それらが結合している該N原子と一緒に、4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成し、該4～10員ヘテロシクロアルキル基が、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{1A}置換基で置換され、

各R^{b1}が独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、6～10員アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{1A}置換基で置換され、

30

各R^{e1}が独立して、H、OH、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、6～10員アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、

各R^{f1}及びR^{g1}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、6～10員アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、

40

各R^{h1}及びRⁱ¹が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、6～10員アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、

各R^{j1}及びR^{k1}が独立して、OH、C₁₋₆アルコキシ、及びC₁₋₆ハロアルコキ

50

シから選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j1} 及び R^{k1} が、それらが結合している該B原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{1A} が独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $NHOR^{a11}$ 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $OS(O)_2R^{b11}$ 、 $S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f11}R^{g11}$ 、 $OP(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$ 、 $P(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$ 、及び $BR^{j11}R^{k11}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c11} 及び R^{d11} が、それらが結合している該N原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、該4～7員ヘテロシクロアルキル基が、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{e11} が独立して、H、OH、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール

ル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、

各 R^{f11} 及び R^{g11} が独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ハロアルコキシ、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、

各 R^{h11} 及び R^{i11} が独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、

各 R^{j11} 及び R^{k11} が独立して、OH、 C_1-6 アルコキシ、及び C_1-6 ハロアルコキシから選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j11} 及び R^{k11} が、それらが結合している該B原子と一緒に、 C_1-6 アルキル及び C_1-6 ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{1B} が独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $NHOR^{a12}$ 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)NR^{c12}(OR^{a12})$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $OS(O)(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $OS(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f12}R^{g12}$ 、 $OP(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$ 、 $P(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$ 、及び $BR^{j12}R^{k12}$ から選択され、該 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^G 置換基で置換され、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} が独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、該 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアル

10

20

30

40

50

キル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c12}及びR^{d12}が、それらが結合している該N原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、該4～7員ヘテロシクロアルキル基が、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換され、

各R^{b12}が独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換され、

10

各R^{e12}が独立して、H、OH、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、

各R^{f12}及びR^{g12}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、

20

各R^{h12}及びRⁱ¹²が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、

各R^{j12}及びR^{k12}が独立して、OH、C₁₋₆アルコキシ、及びC₁₋₆ハロアルコキシから選択されるか、

30

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{j12}及びR^{k12}が、それらが結合している該B原子と一緒に、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R²が独立して、H、D、ハロ、CN、OH、NO₂、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ、シアノ-C₁₋₄アルキル、HO-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、C₃₋₄シクロアルキル、チオ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、カルバミル、C₁₋₄アルキルカルバミル、ジ(C₁₋₄アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁₋₄アルキルカルボニル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₄アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁₋₄アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁₋₄アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁₋₄アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁₋₄アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

40

各R³が独立して、H、D、ハロ、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C

50

2-4 アルケニル、C₂-4 アルキニル、OH、C₁-3 アルコキシ、C₁-3 ハロアルコキシ、アミノ、C₁-3 アルキルアミノ、ジ(C₁-3 アルキル) アミノ、シアノ-C₁-4 アルキル、HO-C₁-4 アルキル、C₁-3 アルコキシ-C₁-4 アルキル、及び C₃-4 シクロアルキルから選択され、

R⁴ が、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₃-10 シクロアルキル、6~10 員アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃-10 シクロアルキル-C₁-4 アルキル、6~10 員アリール-C₁-4 アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁-4 アルキル、及び 5~10 員ヘテロアリール-C₁-4 アルキルから選択され、該 C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₃-10 シクロアルキル、6~10 員アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃-10 シクロアルキル-C₁-4 アルキル、6~10 員アリール-C₁-4 アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁-4 アルキル、及び 5~10 員ヘテロアリール-C₁-4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換され、

各 R^{4A} が独立して、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁-6 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₁-6 ハロアルキル、C₃-10 シクロアルキル、6~10 員アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃-10 シクロアルキル-C₁-4 アルキル、6~10 員アリール-C₁-4 アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁-4 アルキル、5~10 員ヘテロアリール-C₁-4 アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、NHOR^{a41}、C(O)R^{b41}、C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(O)NR^{c41}(OR^{a41})、C(O)OR^{a41}、OC(O)R^{b41}、OC(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(O)R^{b41}、NR^{c41}C(O)OR^{a41}、NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(=NR^{e41})R^{b41}、C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}、NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}S(O)R^{b41}、NR^{c41}S(O)₂R^{b41}、NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}、NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}、S(O)R^{b41}、S(O)NR^{c41}R^{d41}、S(O)₂R^{b41}、S(O)₂NR^{c41}R^{d41}、OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}、OS(O)₂R^{b41}、S(O)(=NR^{e41})R^{b41}、SF₅、P(O)R^{f41}R^{g41}、OP(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹)、P(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹)、及び BR^{j41}R^{k41}から選択され、該 C₁-6 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₁-6 ハロアルキル、C₃-10 シクロアルキル、6~10 員アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃-10 シクロアルキル-C₁-4 アルキル、6~10 員アリール-C₁-4 アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁-4 アルキル、及び 5~10 員ヘテロアリール-C₁-4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{a41}、R^{c41}、及び R^{d41} が独立して、H、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₃-10 シクロアルキル、6~10 員アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃-10 シクロアルキル-C₁-4 アルキル、6~10 員アリール-C₁-4 アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁-4 アルキル、及び 5~10 員ヘテロアリール-C₁-4 アルキルから選択され、該 C₁-6 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₁-6 ハロアルキル、C₃-10 シクロアルキル、6~10 員アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃-10 シクロアルキル-C₁-4 アルキル、6~10 員アリール-C₁-4 アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁-4 アルキル、及び 5~10 員ヘテロアリール-C₁-4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換されるか、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c41} 及び R^{d41} が、それらが結合している

該N原子と一緒に、4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成し、該4～10員ヘテロシクロアルキル基が、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{e41} が独立して、H、OH、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、

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

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

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

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j41} 及び R^{k41} が、それらが結合している該B原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または10員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{4B} が独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a42} 、 SR^{a42} 、 $NHOR^{a42}$ 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $OC(O)R^{b42}$ 、 $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}S(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)R^{b42}$ 、 $S(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)_2R^{b42}$ 、 $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $OS(O)_2R^{b42}$ 、 $S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f42}R^{g42}$ 、 $OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$ 、 $P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$ 、及び $BR^{j42}R^{k42}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アル

キニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4C} 置換基で置換され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4C} 置換基で置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c42} 及び R^{d42} が、それらが結合している該N原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、該4～7員ヘテロシクロアルキル基が、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4C} 置換基で置換され、

各 R^{b42} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4C} 置換基で置換され、

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

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

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

各 R^{j42} 及び R^{k42} が独立して、OH、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ハロアルコキシから選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j42} 及び R^{k42} が、それらが結合している該B原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

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

4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、 OR^{a43} 、 SR^{a43} 、 $NHOR^{a43}$ 、 $C(O)R^{b43}$ 、 $C(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$ 、 $C(O)OR^{a43}$ 、 $OC(O)R^{b43}$ 、 $OC(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}C(O)R^{b43}$ 、 $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$ 、 $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $C(=NR^{e43})R^{b43}$ 、 $C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$ 、 $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}S(O)R^{b43}$ 、 $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$ 、 $NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$ 、 $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ 、 $S(O)R^{b43}$ 、 $S(O)NR^{c43}R^{d43}$ 、 $S(O)_2R^{b43}$ 、 $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ 、 $OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$ 、 $OS(O)_2R^{b43}$ 、 $S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^f{}^{43}R^g{}^{43}$ 、 $OP(O)(OR^h{}^{43})(OR^i{}^{43})$ 、 $P(O)(OR^h{}^{43})(OR^i{}^{43})$ 、及び $BR^j{}^{43}R^k{}^{43}$ から選択され、該 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^G 置換基で置換され、

10

20

各 R^{a43} 、 R^{c43} 、及び R^{d43} が独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、該 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^G 置換基で置換されるか、

30

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c43} 及び R^{d43} が、それらが結合している該N原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、該4～7員ヘテロシクロアルキル基が、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^G 置換基で置換され、

各 R^{b43} が独立して、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^G 置換基で置換され、

40

各 R^{e43} が独立して、H、OH、CN、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ハロアルコキシ、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、

各 $R^f{}^{43}$ 及び $R^g{}^{43}$ が独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ハロアルコキシ、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員

50

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

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

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

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j43} 及び R^{k43} が、それらが結合している該B原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^5 が独立して、H、D、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a5 、 SR^a5 、 $NHOR^a5$ 、 $C(O)R^b5$ 、 $C(O)NR^c5R^d5$ 、 $C(O)NR^c5(OR^a5)$ 、 $C(O)OR^a5$ 、 $OC(O)R^b5$ 、 $OC(O)NR^c5R^d5$ 、 NR^c5R^d5 、 $NR^c5NR^c5R^d5$ 、 $NR^c5C(O)R^b5$ 、 $NR^c5C(O)OR^a5$ 、 $NR^c5C(O)NR^c5R^d5$ 、 $C(=NR^e5)R^b5$ 、 $C(=NR^e5)NR^c5R^d5$ 、 $NR^c5C(=NR^e5)NR^c5R^d5$ 、 $NR^c5C(=NR^e5)R^b5$ 、 $NR^c5S(O)NR^c5R^d5$ 、 $NR^c5S(O)R^b5$ 、 $NR^c5S(O)_2R^b5$ 、 $NR^c5S(O)(=NR^e5)R^b5$ 、 $NR^c5S(O)_2NR^c5R^d5$ 、 $S(O)R^b5$ 、 $S(O)NR^c5R^d5$ 、 $S(O)_2R^b5$ 、 $S(O)_2NR^c5R^d5$ 、 $OS(O)(=NR^e5)R^b5$ 、 $OS(O)_2R^b5$ 、 $S(O)(=NR^e5)R^b5$ 、 SF_5 、 $P(O)R^f5R^g5$ 、 $OP(O)(OR^h5)(OR^i5)$ 、 $P(O)(OR^h5)(OR^i5)$ 、及び BR^j5R^k5 から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^5A 置換基により置換され、

各 R^a5 、 R^c5 、及び R^d5 が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^5A 置換基で置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^c5 及び R^d5 が、それらが結合している該N原子と一緒に、4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成し、これらが、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^5A 置換基で置換され、

各 R^b5 が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシ

10

20

30

40

50

クロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{e5} が独立して、H、OH、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、

10

各 R^{f5} 及び R^{g5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、

各 R^{h5} 及び R^{i5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、

20

各 R^{j5} 及び R^{k5} が独立して、OH、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ハロアルコキシから選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j5} 及び R^{k5} が、それらが結合している該B原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{5A} が独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a51} 、 SR^{a51} 、 $NHOR^{a51}$ 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)NR^{c51}(OR^{a51})$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(=NR^{e51})R^{b51}$ 、 $C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)R^{b51}$ 、 $S(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 、 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$ 、 $OS(O)_2R^{b51}$ 、 $S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f51}R^{g51}$ 、 $OP(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$ 、 $P(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$ 、及び $BR^{j51}R^{k51}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換され、

30

40

50

各 R^{a51} 、 R^{c51} 、及び R^{d51} が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換されるか、

10

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c51} 及び R^{d51} が、それらが結合している該 N 原子と一緒に、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、これらが、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換され、

各 R^{b51} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換され、

20

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

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

30

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

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

40

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{j51} 及び R^{k51} が、それらが結合している該 B 原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{5B} が独立して、 H 、 D 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a52} 、 SR^{a52} 、 $NHOR^{a52}$ 、 $C(O)R^{b52}$ 、 $C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(O)NR^{c52}(OR^{a52})$

50

、 $C(O)OR^{a52}$ 、 $OC(O)R^{b52}$ 、 $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}C(O)R^{b52}$ 、 $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$ 、 $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(=NR^{e52})R^{b52}$ 、 $C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}$ 、 $NR^{c52}S(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}S(O)R^{b52}$ 、 $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$ 、 $NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$ 、 $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ 、 $S(O)R^{b52}$ 、 $S(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $S(O)_2R^{b52}$ 、 $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ 、 $OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}$ 、 $OS(O)_2R^{b52}$ 、 $S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f52}R^{g52}$ 、 $OP(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$ 、 $P(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$ 、及び $BR^{j52}R^{k52}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5C} 置換基で置換され、

10

各 R^{a52} 、 R^{c52} 、及び R^{d52} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5C} 置換基で置換されるか、

20

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c52} 及び R^{d52} が、それらが結合している該N原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、これらが、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5C} 置換基で置換され、

各 R^{b52} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5C} 置換基で置換され、

30

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

40

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

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

50

、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、

各R^{j52}及びR^{k52}が独立して、OH、C₁₋₆アルコキシ、及びC₁₋₆ハロアルコキシから選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{j52}及びR^{k52}が、それらが結合している該B原子と一緒に、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{5C}が独立して、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a53}、SR^{a53}、NHOR^{a53}、C(O)R^{b53}、C(O)NR^{c53}R^{d53}、C(O)NR^{c53}(OR^{a53})、C(O)OR^{a53}、OC(O)R^{b53}、OC(O)NR^{c53}R^{d53}、NR^{c53}R^{d53}、NR^{c53}NR^{c53}R^{d53}、NR^{c53}C(O)R^{b53}、NR^{c53}C(O)OR^{a53}、NR^{c53}C(O)NR^{c53}R^{d53}、C(=NR^{e53})R^{b53}、C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}、NR^{c53}C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}、NR^{c53}C(=NR^{e53})R^{b53}、NR^{c53}S(O)NR^{c53}R^{d53}、NR^{c53}S(O)R^{b53}、NR^{c53}S(O)₂R^{b53}、NR^{c53}S(O)(=NR^{e53})R^{b53}、NR^{c53}S(O)₂NR^{c53}R^{d53}、S(O)R^{b53}、S(O)NR^{c53}R^{d53}、S(O)₂R^{b53}、S(O)₂NR^{c53}R^{d53}、OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}、OS(O)₂R^{b53}、S(O)(=NR^{e53})R^{b53}、SF₅、P(O)R^{f53}R^{g53}、OP(O)(OR^{h53})(ORⁱ⁵³)、P(O)(OR^{h53})(ORⁱ⁵³)、及びBR^{j53}R^{k53}から選択され、該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換され、

各R^{a53}、R^{c53}、及びR^{d53}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c53}及びR^{d53}が、それらが結合している該N原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、これらが、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換され、

各R^{b53}が独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換され、

各R^{e53}が独立して、H、OH、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋

10

20

30

40

50

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

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

10

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

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

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{j53} 及び R^{k53} が、それらが結合している該 B 原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

20

各 R^G が独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、 $HO-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ (C_{1-3} アルキル) カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノカルボニルオキシ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルアミノから選択される、

30

該化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0016】

一部の実施形態では、 R^1 は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキ

40

50

ル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{1A}置換基で置換される。

【0017】

一部の実施形態では、R¹は独立して、H、ハロ、CN、NO₂、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{1A}置換基で置換される。

【0018】

一部の実施形態では、R¹は独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₃アルキル、フェニル-C₁₋₃アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₃アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₃アルキル、OR^{a1}、SR^{a1}、及びNR^{c1}R^{d1}から選択され、該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₃アルキル、フェニル-C₁₋₃アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₃アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₃アルキルは、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択されるR^{1A}置換基で置換される。

【0019】

一部の実施形態では、R¹は独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₃アルキル、フェニル-C₁₋₃アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₃アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₃アルキル、OR^{a1}、及びNR^{c1}R^{d1}から選択され、該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₃アルキル、フェニル-C₁₋₃アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₃アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₃アルキルは、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択されるR^{1A}置換基で置換される。

【0020】

一部の実施形態では、R¹は独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₄シクロアルキル、及びOR^{a1}から選択され、該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、及びC₃₋₄シクロアルキルは、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{1A}置換基で置換される。

【0021】

一部の実施形態では、R¹は独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₄シクロアルキル、及びOR^{a1}から選択され、該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、及びC₃₋₄シクロアルキルは、各々任意選択で、1つまたは2つの独立

10

20

30

40

50

して選択される R^{1A} 置換基で置換される。

【0022】

一部の実施形態では、 R^1 は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、5～7 員ヘテロシクロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び 5～7 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換される。

【0023】

一部の実施形態では、 R^1 は独立して、H 及び OR^{a1} から選択される。

【0024】

一部の実施形態では、各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、及び $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{1B} が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、及び $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ から選択され、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b12} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0025】

一部の実施形態では、各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、及び $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{1B} が独立して、H、D、及び OR^{a12} から選択され、

各 R^{a12} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択される。

【0026】

一部の実施形態では、各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

10

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、及び $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、

20

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0027】

30

一部の実施形態では、各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

40

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、OH、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、シアノ- C_{1-4} アルキル、HO- C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択される。

50

【0028】

一部の実施形態では、各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-2} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-2} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a11} 、及び $C(O)OR^{a11}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{a11} が独立して、H及び C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-4} アルキルが、任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1B} 置換基により置換され、

各 R^{1B} が独立して、H、D、及び $O-C_{1-4}$ アルキルから選択される。

【0029】

一部の実施形態では、各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-2} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-2} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、H、ハロ、OH、 C_{1-3} アルコキシ、及び C_{1-3} ハロアルコキシから選択される。

【0030】

一部の実施形態では、

R^1 が、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、5～7 員ヘテロシクロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、または $NR^{c1}R^{d1}$ であり、該 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び 5～7 員ヘテロシクロアルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、D、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OR^{a11} 、及び $C(O)OR^{a11}$ から選択され、該 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} ハロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{a11} が独立して、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、

各 R^{1B} が独立して、H、D、及び $O-C_{1-4}$ アルキルから選択される。

【0031】

一部の実施形態では、

R^1 が、H または OR^{a1} であり、

各 R^{a1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、OH、 C_{1-3} アルコキシ、及び C_{1-3} ハロアルコキシから選択される。

【0032】

一部の実施形態では、 R^1 は独立して、H 及び OR^{a1} から選択され、式中、 R^{a1} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキルである。

【0033】

一部の実施形態では、 R^1 が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、5～7 員ヘテロシクロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び 5～7 員ヘテロシクロアルキルが、各々任意選択で、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

R^{a1} が、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、 CF_3CH_2- 、 CHF_2CH_2- 、 $CF_3CH_2CH_2-$ 、 $CHF_2CF_2CH_2-$ 、 $CH_3OCH_2CH_2-$ 、 CD_3CD_2- 、 $(CH_3)_2-CD-$ 、 $(CD_3)_2-CH-$ 、 $(CD_3)_2-CD-$ 、シクロプロピル、シクロブチル、3-メチルシクロブチル、3-ジフルオロメチルシクロブチル、3, 3-ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、3, 3-ジフルオロシクロペンチル、4, 4-ジフルオロシクロヘキシル、テトラヒドロ-1H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、 $MeO-C(O)-$ ピペリジン-4-イル、シクロプロピル- CH_2- 、シクロブチル- CH_2- 、1-トリフルオロメチルシクロブチル- CH_2- 、シクロペンチル- CH_2- 、及び(テトラヒドロフラン-3-イル)- CH_2- から選択され、

R^{c1} が、H であり、

R^{d1} が、フェニルであり、

各 R^{1A} が独立して、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択される。

【0034】

一部の実施形態では、 R^1 は独立して、H 及び OR^{a1} から選択され、式中、 R^{a1} は、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、 CF_3CH_2- 、 CHF_2CH_2- 、 $CF_3CH_2CH_2-$ 、 $CHF_2CF_2CH_2-$ 、 $CH_3OCH_2CH_2-$ 、 CD_3CD_2- 、 $(CH_3)_2-CD-$ 、 $(CD_3)_2-CH-$ 、 $(CD_3)_2-CD-$ 、シクロプロピル、シクロブチル、3-メチルシクロブチル、3-ジフルオロメチルシクロブチル、3, 3-ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、3, 3-ジフルオロシクロペンチル、4, 4-ジフルオロシクロヘキシル、テトラヒドロ-1H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、2-(トリフルオロメチ

ル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、MeO-C(O)-ピペリジン-4-イル、シクロプロピル-CH₂-、シクロブチル-CH₂-、1-トリフルオロメチルシクロブチル-CH₂-、シクロペンチル-CH₂-、及び(テトラヒドロフラン-3-イル)-CH₂-から選択される。

【0035】

一部の実施形態では、R¹は独立して、H及びOR^{a1}から選択され、式中、R^{a1}は、エチル、イソプロピル、イソブチル、テトラヒドロ-1H-ピラン-4-イル、シクロプロピル-CH₂-、(テトラヒドロフラン-3-イル)-CH₂-、CH₃OCH₂CH₂-、CF₃CH₂-、及びCHF₂CH₂-である。

【0036】

一部の実施形態では、R¹は、C₁₋₃アルキルから選択される。

【0037】

一部の実施形態では、R¹は、プロピル及びイソプロピルから選択される。

【0038】

一部の実施形態では、R¹は、1つまたは2つの独立して選択されるR^{1A}置換基により任意選択で置換されるフェニルであり、式中、各R^{1A}は独立して、ハロ、CN、及びC₁₋₃ハロアルキルから選択される。

【0039】

一部の実施形態では、R¹は、フェニル、4-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、及び2-フルオロ-3-シアノフェニルから選択される。

【0040】

一部の実施形態では、R¹は、1つまたは2つの独立して選択されるR^{1A}置換基により任意選択で置換される5~7員ヘテロシクロアルキルから選択され、式中、各R^{1A}は独立して、ハロ、C₁₋₃アルキル、及びC₁₋₃ハロアルキルから選択される。

【0041】

一部の実施形態では、R¹は、ピロリジン-1-イル、3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、3-フルオロピペリジン-1-イル、4-フルオロピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、(4-トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル、3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル、3-(ジフルオロメチル)ピロリジニル、2-メチルピロリジニル、2-メチルピペリジニル、3-(トリフルオロメチル)ピペリジニル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、及び(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イルから選択される。

【0042】

一部の実施形態では、R¹は、SR^{a1}から選択され、式中、R^{a1}は、C₁₋₃アルキルから選択される。

【0043】

一部の実施形態では、R¹は、SR^{a1}から選択され、式中、R^{a1}は、エチル、プロピル、及びイソプロピルから選択される。

【0044】

一部の実施形態では、R¹は、NR^{c1}R^{d1}から選択され、式中、R^{c1}及びR^{d1}は、各々独立して、H及びフェニルから選択される。

【0045】

一部の実施形態では、R¹は、NR^{c1}R^{d1}から選択され、式中、R^{c1}は、Hであり、R^{d1}は、フェニルである。

【0046】

一部の実施形態では、R¹は、OR^{a1}である。

【0047】

一部の実施形態では、R¹は、OR^{a1}であり、R^{a1}は、C₁₋₃アルキルである。

【0048】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、 R^2 は、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、OH、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、シアノ- C_{1-4} アルキル、HO- C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択される。

【0049】

一部の実施形態では、 R^2 は、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択される。

【0050】

一部の実施形態では、 R^2 は、Hまたはハロである。

10

【0051】

一部の実施形態では、 R^2 は、HまたはFである。

【0052】

一部の実施形態では、 R^2 は、Hである。

【0053】

一部の実施形態では、環部分Bは、単環式4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0054】

一部の実施形態では、環部分Bは、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルである。

【0055】

一部の実施形態では、環部分Bは、ピペリジニルである。

20

【0056】

一部の実施形態では、nは、0、1、または2である。

【0057】

一部の実施形態では、nは、0または1である。

【0058】

一部の実施形態では、nは、0である。

【0059】

一部の実施形態では、nは、1である。

【0060】

一部の実施形態では、各 R^3 は独立して、H、ハロ、 C_{1-3} アルキル、及びシクロプロピルから選択される。

30

【0061】

一部の実施形態では、各 R^3 は独立して、H、F、及びメチルから選択される。

【0062】

一部の実施形態では、各 R^3 は独立して、H及びメチルから選択される。

【0063】

一部の実施形態では、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^4 A置換基により置換される。

40

【0064】

一部の実施形態では、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び

50

4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルから選択され、該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルは、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{4A}置換基により置換される。

【0065】

一部の実施形態では、R⁴は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルは、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{4A}置換基により置換される。

10

【0066】

一部の実施形態では、R⁴は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルから選択され、該C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルは、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択されるR^{4A}置換基により置換される。

【0067】

一部の実施形態では、R⁴は、1つまたは2つの独立して選択されるR^{4A}置換基により任意選択で置換される、C₁₋₆アルキルから選択される。

【0068】

一部の実施形態では、R⁴は、C₁₋₆アルキル及びC₃₋₆シクロアルキルである。

20

【0069】

一部の実施形態では、R⁴は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、及びシクロプロピルから選択される。

【0070】

一部の実施形態では、R⁴は、メチル及びシクロプロピルから選択される。

【0071】

一部の実施形態では、R⁴は、1つまたは2つの独立して選択されるR^{4A}置換基により任意選択で置換される、5～6員ヘテロアリアルから選択される。

【0072】

一部の実施形態では、R⁴は、1つまたは2つの独立して選択されるR^{4A}置換基により任意選択で置換される、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルから選択される。

30

【0073】

一部の実施形態では、

各R^{4A}が独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～6員ヘテロアリアル-C₁₋₄アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、NHOR^{a41}、C(O)R^{b41}、C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(O)OR^{a41}、OC(O)R^{b41}、OC(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(O)R^{b41}、NR^{c41}C(O)OR^{a41}、NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}S(O)₂R^{b41}、NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}、S(O)₂R^{b41}、及びS(O)₂NR^{c41}R^{d41}から選択され、該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリアル-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{4B}置換基で置換され、

40

50

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

10

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

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

20

30

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4C} 置換基で置換され、

40

各 R^{b42} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4C} 置換基で置換され、

各 R^{4C} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a43} 、 $C(O)R^{b43}$ 、 $C(O)NR^{c43}$ 、 R^{d43} 、 $C(O)OR^{a43}$ 、 $OC(O)R^{b43}$ 、 $NR^{c43}R^{d43}$ 、 $NR^{c43}C(O)R^{b43}$ 、 $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$ 、 $S(O)_2R^{b43}$ 、

50

及び $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ から選択され、

各 R^{a43} 、 R^{c43} 、及び R^{d43} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b43} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0074】

一部の実施形態では、

各 R^{4A} が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{4B} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 OR^{a42} 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)_2R^{b42}$ 、及び $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ から選択され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b42} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0075】

一部の実施形態では、

各 R^{4A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$

R^{41} 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{4B} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 OR^{a42} 、及び $NR^{c42}R^{d42}$ から選択され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b42} が独立して、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルから選択される。

【0076】

一部の実施形態では、

各 R^{4A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、

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

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルから選択される。

【0077】

一部の実施形態では、

各 R^{4A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a41} 、及び $NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、

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

各 R^{b41} が、独立して C_{1-3} アルキルである。

【0078】

一部の実施形態では、 R^4 は、 R^{4A} により任意選択で置換される C_{1-6} アルキルであり、式中、 R^{4A} は、 $NR^{c41}R^{d41}$ であり、 R^{c41} 及び R^{d41} は、各々独立して、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択される。

【0079】

一部の実施形態では、 R^4 は、ジメチルアミノプロピル、ジエチルアミノプロピル、エチル(メチル)アミノプロピル、イソプロピル(メチル)アミノプロピル、4-ジメチルアミノブチル、4-エチル(メチル)アミノブチル、及び2,2-ジフルオロエチルアミノブチルから選択される。

【0080】

一部の実施形態では、 R^4 は、1つまたは2つの独立して選択される R^{4A} 置換基により任意選択で置換される、5~6員ヘテロアリールから選択され、式中、各 R^{4A} は独立して、 C_{1-3} アルキルから選択される。

【0081】

一部の実施形態では、 R^4 は、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル、及び2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-

10

20

30

40

50

4-イルから選択される。

【0082】

一部の実施形態では、 R^4 は、1つまたは2つの独立して選択される R^{4A} 置換基により任意選択で置換される、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、式中、各 R^{4A} は独立して、 C_{1-3} アルキル及びOHから選択される。

【0083】

一部の実施形態では、 R^4 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、ピラゾール-4-イル、イミダゾール-4-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、モルホリン-4-イル- C_{1-4} アルキル、ピペリジニル (piperidinyl)- C_{1-4} アルキル、ピペラジニル- C_{1-4} アルキル、ピロリジニル- C_{1-4} アルキルから選択され、これらの各々は、任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換される。

10

【0084】

一部の実施形態では、 R^4 は、(ピロリジン-1-イル) CH_2CH_2 、-(ピロリジン-3-オール) CH_2CH_2 、(ピロリジン-1-イル) $CH_2CH_2CH_2$ 、(3-ジフルオロメチルピロリジン-1-イル) $CH_2CH_2CH_2CH_2$ 、(ピペリジン-1-イル) $CH_2CH_2CH_2$ 、(4-メチルピペラジン-1-イル) $CH_2CH_2CH_2$ 、(4-エチルピペラジン-1-イル) $CH_2CH_2CH_2$ 、及び4-モルホリノブチルから選択される。

【0085】

一部の実施形態では、 R^4 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、ジメチルアミノプロピル、ジエチルアミノプロピル、エチル(メチル)アミノプロピル、イソプロピル(メチル)アミノプロピル、4-ジメチルアミノブチル、4-エチル(メチル)アミノブチル、2, 2-ジフルオロエチルアミノブチル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル、2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、(ピロリジン-1-イル) CH_2CH_2 、-(ピロリジン-3-オール) CH_2CH_2 、(ピロリジン-1-イル) $CH_2CH_2CH_2$ 、(3-ジフルオロメチルピロリジン-1-イル) $CH_2CH_2CH_2CH_2$ 、(ピペリジン-1-イル) $CH_2CH_2CH_2$ 、(4-メチルピペラジン-1-イル) $CH_2CH_2CH_2$ 、(4-エチルピペラジン-1-イル) $CH_2CH_2CH_2$ 、及び4-モルホリノブチルから選択される。

20

30

【0086】

一部の実施形態では、環部分Aは、5～10員ヘテロアリアルである。

【0087】

一部の実施形態では、環部分Aは、5～6員ヘテロアリアルである。

【0088】

一部の実施形態では、環部分Aは、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、ピリジニル、またはピラゾリルである。

【0089】

一部の実施形態では、環部分Aは、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル、ピリジン-4-イル、または1H-ピラゾール-4-イルである。

40

【0090】

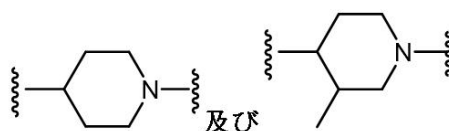
一部の実施形態では、環部分Aは、1H-ピラゾール-4-イルである。

【0091】

一部の実施形態では、環部分Aは、1H-ピラゾール-4-イルであり、環部分Bは、下記から選択される。

50

【化 8】



一部の実施形態では、環部分 A は、1 H-ピラゾール-4-イルであり、環部分 B は、ピペリジニルである。

【0092】

一部の実施形態では、p は、0、1、または 2 である。

【0093】

一部の実施形態では、p は、0 または 1 である。

【0094】

一部の実施形態では、p は、0 である。

【0095】

一部の実施形態では、p は、1 である。

【0096】

一部の実施形態では、各 R^5 は独立して、H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $NHOR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{5A} 置換基により置換される。

【0097】

一部の実施形態では、各 R^5 は独立して、H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 OR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{5A} 置換基により置換される。

【0098】

一部の実施形態では、各 R^5 は独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a5} 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルは、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{5A} 置換基により置換される。

【0099】

一部の実施形態では、各 R^5 は独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a5} 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、各 R

a^5 、 R^{c5} 、及び R^{d5} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0100】

一部の実施形態では、各 R^5 は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、及びアミノから選択される。

【0101】

一部の実施形態では、各 R^5 は独立して、 CH_3 または NH_2 から選択される。

【0102】

一部の実施形態では、各 R^5 は独立して、H及びアミノから選択される。

【0103】

一部の実施形態では、各 R^5 は独立して、H及び C_{1-3} アルキルから選択される。

【0104】

一部の実施形態では、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^5A 置換基で置換され、

各 R^{b5} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^5A 置換基で置換され、

各 R^{5A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a51} 、 SR^{a51} 、 $NHOR^{a51}$ 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 、及び $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換され、

各 R^{a51} 、 R^{c51} 、及び R^{d51} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{5B}置換基で置換され、

各R^{b51}が独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{5B}置換基で置換され、

各R^{5B}が独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₄シクロアルキル、OR^{a52}、SR^{a52}、NHOR^{a52}、C(O)R^{b52}、C(O)NR^{c52}R^{d52}、C(O)OR^{a52}、OC(O)R^{b52}、OC(O)NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}C(O)R^{b52}、NR^{c52}C(O)OR^{a52}、NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}、NR^{c52}S(O)₂R^{b52}、NR^{c52}S(O)₂NR^{c52}R^{d52}、S(O)₂R^{b52}、及びS(O)₂NR^{c52}R^{d52}から選択され、各R^{a52}、R^{c52}、及びR^{d52}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

各R^{b52}が独立して、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択される。

【0105】

一部の実施形態では、

各R^{a5}、R^{c5}、及びR^{d5}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{5A}置換基で置換され、

各R^{b5}が独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{5A}置換基で置換され、

各R^{5A}が独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₄シクロアルキル、OR^{a51}、SR^{a51}、NHOR^{a51}、C(O)R^{b51}、C(O)NR^{c51}R^{d51}、C(O)OR^{a51}、OC(O)R^{b51}、OC(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(O)R^{b51}、NR^{c51}C(O)OR^{a51}、NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}S(O)₂R^{b51}、NR^{c51}S(O)₂NR^{c51}R^{d51}、S(O)₂R^{b51}、及びS(O)₂NR^{c51}R^{d51}から選択され、

各R^{a51}、R^{c51}、及びR^{d51}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

各R^{b51}が独立して、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択される。

【0106】

一部の実施形態では、

各R^{a5}、R^{c5}、及びR^{d5}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{5A}置換基で置換され、

各 R^{b5} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{5A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a51} 、及び $NR^{c51}R^{d51}$ から選択され、

各 R^{a51} 、 R^{c51} 、及び R^{d51} が独立して、H及び C_{1-3} アルキルから選択され、

各 R^{b51} が独立して、 C_{1-3} アルキルである。

【0107】

一部の実施形態では、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、

各 R^{b5} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択される。

【0108】

一部の実施形態では、

nが、0、1、または2であり、

pが、0、1、または2であり、

環部分Aが、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、

環部分Bが、単環式4～7員ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル

10

20

30

40

50

、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a11}、C(O)R^{b11}、C(O)NR^{c11}R^{d11}、C(O)OR^{a11}、OC(O)R^{b11}、OC(O)NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}C(O)R^{b11}、NR^{c11}C(O)OR^{a11}、NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}S(O)₂R^{b11}、NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}、S(O)₂R^{b11}、及びS(O)₂NR^{c11}R^{d11}から選択され、該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{1B}置換基により置換され、

10

各R^{a11}、R^{c11}、及びR^{d11}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

各R^{b11}が独立して、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

各R^{1B}が独立して、H、D、及びOR^{a12}から選択され、

各R^{a12}が独立して、H及びC₁₋₆アルキルから選択され、

R²が、H、ハロ、CN、C₁₋₃アルキル、及びC₁₋₃ハロアルキルから選択され、

各R³が独立して、H、ハロ、C₁₋₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、

R⁴が、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{4A}置換基により置換され、

20

各R^{4A}が独立して、H、ハロ、CN、NO₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、NHOR^{a41}、C(O)R^{b41}、C(O)NR^{c41}R^{d41}、C(O)OR^{a41}、OC(O)R^{b41}、OC(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C(O)R^{b41}、NR^{c41}C(O)OR^{a41}、NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}S(O)₂R^{b41}、NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}、S(O)₂R^{b41}、及びS(O)₂NR^{c41}R^{d41}から選択され、該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択されるR^{4B}置換基で置換され、

30

40

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが、各々任意

50

選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^4B 置換基で置換され、

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^4B 置換基で置換され、

各 R^{4B} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 OR^{a42} 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)_2R^{b42}$ 、及び $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ から選択され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b42} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^5 が独立して、H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $NHOR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^5A 置換基により置換され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^5A 置換基で置換され、

各 R^{b5} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^5A 置換基で置換され、

各 R^5A が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、O

R^{a51} 、 SR^{a51} 、 $NHOR^{a51}$ 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 、及び $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換され、

10

各 R^{a51} 、 R^{c51} 、及び R^{d51} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換され、

20

各 R^{b51} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換され、

各 R^{5B} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a52} 、 SR^{a52} 、 $NHOR^{a52}$ 、 $C(O)R^{b52}$ 、 $C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(O)OR^{a52}$ 、 $OC(O)R^{b52}$ 、 $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}C(O)R^{b52}$ 、 $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$ 、 $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$ 、 $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ 、 $S(O)_2R^{b52}$ 、及び $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ から選択され、各 R^{a52} 、 R^{c52} 、及び R^{d52} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

30

各 R^{b52} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0109】

一部の実施形態では、

n が、0、1、または2であり、

p が、0、1、または2であり、

環部分Aが、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、

40

環部分Bが、単環式4～7員ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、

50

各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

10

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5~6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、及び $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、

20

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

R^2 が、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^3 が独立して、H、ハロ、 C_{1-3} アルキル、及びシクロプロピルから選択され、

30

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換され、

40

各 R^{4A} が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5~6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a41} 、 SR^{a41} 、 $NHOR^{a41}$ 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシ

50

クロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、該 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{b41} が独立して、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{4B} が独立して、H、ハロ、CN、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-4 シクロアルキル、 OR^{a42} 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)_2R^{b42}$ 、及び $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ から選択され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_1-6 アルキル、及び C_1-6 ハロアルキルから選択され、

各 R^{b42} が独立して、 C_1-6 アルキル及び C_1-6 ハロアルキルから選択され、

各 R^5 が独立して、H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $NHOR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、該 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基により置換され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、該 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-

10

20

30

40

50

C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{b5} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{5A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a51} 、 SR^{a51} 、 $NHOR^{a51}$ 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 、及び $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換され、

各 R^{a51} 、 R^{c51} 、及び R^{d51} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換され、

各 R^{b51} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換され、

各 R^{5B} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 OR^{a52} 、 SR^{a52} 、 $NHOR^{a52}$ 、 $C(O)R^{b52}$ 、 $C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(O)OR^{a52}$ 、 $OC(O)R^{b52}$ 、 $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}C(O)R^{b52}$ 、 $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$ 、 $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$ 、 $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ 、 $S(O)_2R^{b52}$ 、及び $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ から選択され、

各 R^{a52} 、 R^{c52} 、及び R^{d52} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b52} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

[0110]

一部の実施形態では、

n が、0、1、または2であり、

p が、0、1、または2であり、

環部分Aが、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、

環部分Bが、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルであり、

R^1 が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ であり、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^1A 置換基で置換され、

10

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、D、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^1A 置換基で置換され、

20

各 R^1A が独立して、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、及び $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^1B 置換基により置換され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

30

各 R^1B が独立して、H、D、及び OR^{a12} から選択され、

各 R^{a12} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^2 が、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^3 が独立して、H、ハロ、 C_{1-3} アルキル、及びシクロプロピルから選択され、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^4A 置換基により置換され、

40

各 R^4A が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^4B 置換基で置換され、

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロア

50

ルキル、及び C_3-4 シクロアルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{b41} が独立して、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、及び C_3-4 シクロアルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{4B} が独立して、H、ハロ、CN、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、 OR^{a42} 、及び $NR^{c42}R^{d42}$ から選択され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_1-3 アルキル、及び C_1-3 ハロアルキルから選択され、

各 R^{b42} が独立して、 C_1-3 アルキル及び C_1-3 ハロアルキルから選択され、

各 R^5 が独立して、H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、5～6員ヘテロアリアル- C_1-4 アルキル、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $NHOR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、該 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリアル- C_1-4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基により置換され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリアル- C_1-4 アルキルから選択され、該 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリアル- C_1-4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{b5} が独立して、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリアル- C_1-4 アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{5A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-4 シクロアルキル、 OR^{a51} 、 SR^{a51} 、 $NHOR^{a51}$ 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 、及び $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ から選択され、

各 R^{a51} 、 R^{c51} 、及び R^{d51} が独立して、H、 C_1-6 アルキル、及び C_1-6 ハロアルキルから選択され、

各 R^{b51} が独立して、 C_1-6 アルキル及び C_1-6 ハロアルキルから選択される。

[0111]

一部の実施形態では、

nが、0、1、または2であり、

10

20

30

40

50

p が、0、1、または2であり、

環部分 A が、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、

環部分 B が、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルであり、

R^1 が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 OR^{a1} 及び $NR^{c1}R^{d1}$ であり、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^1A 置換基で置換され、

各 R^1A が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、及び $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

R^2 が、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^3 が独立して、H、ハロ、 C_{1-3} アルキル、及びシクロプロピルから選択され、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^4A 置換基により置換され、

各 R^4A が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^4B 置換基で置換され、

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^4B 置換基で置換され、

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^4B 置換基で置換され、

各 R^4B が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 OR^{a42} 、及び $NR^{c42}R^{d42}$ から選択され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b42} が独立して、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^5 が独立して、H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $NHOR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基により置換され、

10

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

20

各 R^{b5} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{5A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 OR^{a51} 、 SR^{a51} 、 $NHOR^{a51}$ 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 、及び $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ から選択され、

30

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

各 R^{b51} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0112】

一部の実施形態では、

nが、0または1であり、

40

pが、0または1であり、

環部分Aが、5～10員ヘテロアリールであり、

環部分Bが、ピペリジニルであり、

R^1 が、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、5～7員ヘテロシクロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、または $NR^{c1}R^{d1}$ であり、該 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び5～7員ヘテロシクロアルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選

50

択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、H、D、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、OH、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、シアノ- C_{1-4} アルキル、HO- C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、及びC(O)O- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、及びC(O)O- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{1B} が独立して、H、D、及びO- C_{1-4} アルキルから選択され、

R^2 が、Hまたはハロであり、

各 R^3 が独立して、H、F、またはメチルから選択され、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換され、

各 R^{4A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a41} 、C(O) R^{b41} 、C(O) $NR^{c41}R^{d41}$ 、C(O) OR^{a41} 、OC(O) R^{b41} 、OC(O) $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{4B} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 OR^{a42} 、及び $NR^{c42}R^{d42}$ から選択され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b42} が独立して、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^5 が独立して、H、ハロ、NO₂、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 OR^{a5} 、C(O) R^{b5} 、C(O) $NR^{c5}R^{d5}$ 、C(O) OR^{a5} 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基により置換され、

10

20

30

40

50

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルが、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{b5} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{5A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 OR^{a51} 、及び $NR^{c51}R^{d51}$ から選択され、

各 R^{a51} 、 R^{c51} 、及び R^{d51} が独立して、H 及び C_{1-3} アルキルから選択され、

各 R^{b51} が独立して、 C_{1-3} アルキルである。

[0113]

一部の実施形態では、

n が、0 または 1 であり、

p が、0 または 1 であり、

環部分 A が、5～10 員ヘテロアリアルであり、

環部分 B が、ピペリジニルであり、

R^1 が、H または OR^{a1} であり、

各 R^{a1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

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

R^2 が、H または ハロであり、

各 R^3 が独立して、H、F、またはメチルから選択され、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルが、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換され、

各 R^{4A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または 3 つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロア

10

20

30

40

50

ルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{4B} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 OR^{a42} 、及び $NR^{c42}R^{d42}$ から選択され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b42} が独立して、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^5 が独立して、H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 OR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基により置換され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{b5} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{5A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 OR^{a51} 、及び $NR^{c51}R^{d51}$ から選択され、

各 R^{a51} 、 R^{c51} 、及び R^{d51} が独立して、H及び C_{1-3} アルキルから選択され、

各 R^{b51} が独立して、 C_{1-3} アルキルである。

【0114】

一部の実施形態では、

nが、0または1であり、

pが、0または1であり、

環部分Aが、5～10員ヘテロアリールであり、

環部分Bが、ピペリジニルであり、

R^1 が、Hまたは OR^{a1} であり、

各 R^{a1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a11} 、及び $C(O)OR^{a11}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{a11} が独立して、H及び C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-4} アルキルが、任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1B} 置換基により置換され、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{1B} が独立して、H、D、及び OR^{a12} から選択され、

各 R^{a12} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

10

20

30

40

50

R^2 が、Hまたはハロであり、

各 R^3 が独立して、H、F、またはメチルから選択され、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換され、

各 R^{4A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

10

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

20

各 R^{4B} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 OR^{a42} 、及び $NR^{c42}R^{d42}$ から選択され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b42} が独立して、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^5 が独立して、H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 OR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基により置換され、

30

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

40

各 R^{b5} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{5A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a51} 、及び $NR^{c51}R^{d51}$ から選択され、

各 R^{a51} 、 R^{c51} 、及び R^{d51} が独立して、H及び C_{1-3} アルキルから選択され、

各 R^{b51} が独立して、 C_{1-3} アルキルである。

【0115】

一部の実施形態では、

50

nが、0または1であり、

pが、0または1であり、

環部分Aが、1個または2個のN環形成原子を有する5～10員ヘテロアリアルであり、
環部分Bが、ピペリジニルであり、

R^1 が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、5～7員ヘテロシクロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び5～7員ヘテロシクロアルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^1A 置換基で置換され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^1A 置換基で置換され、

各 R^1A が独立して、D、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a11} 、及びC(O) OR^{a11} から選択され、該 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^1B 置換基で置換され、

各 R^{a11} が独立して、H及び C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-4} アルキルが、任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^1B 置換基により置換され、

各 R^1B が独立して、H、D、及びO- C_{1-4} アルキルから選択され、

R^2 が、HまたはFであり、

各 R^3 が独立して、Hまたはメチルから選択され、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^4A 置換基により置換され、

各 R^4A が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、OH、及び $NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、

各 R^{c41} 及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^5 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a5} 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0116】

一部の実施形態では、

nが、0または1であり、

pが、0または1であり、

環部分Aが、1個または2個のN環形成原子を有する5～10員ヘテロアリアルであり、
環部分Bが、ピペリジニルであり、

R^1 が独立して、H及び OR^{a1} から選択され、

各 R^{a1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^1A 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OH 、 C_{1-3} アルコキシ、及び C_{1-3} ハロアルコキシから選択され、

R^2 が、 H または F であり、

各 R^3 が独立して、 H またはメチルから選択され、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換され、

各 R^{4A} が独立して、 H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

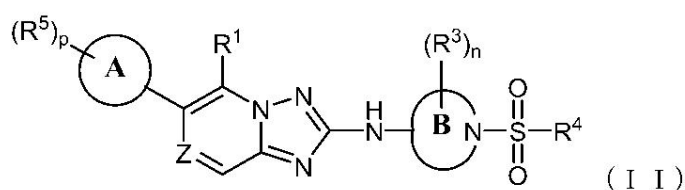
各 R^5 が独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a5} 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0117】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (II) の化合物、

【化9】

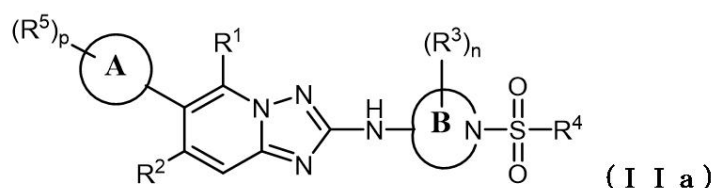


またはその薬学的に許容される塩である。

【0118】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (IIa) の化合物、

【化10】

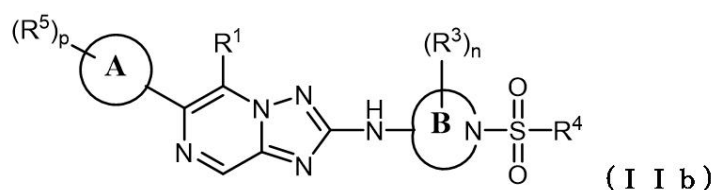


またはその薬学的に許容される塩である。

【0119】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (IIb) の化合物、

【化11】

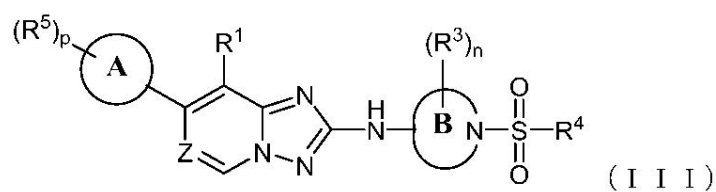


またはその薬学的に許容される塩である。

【0120】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (III) の化合物、

【化 1 2】



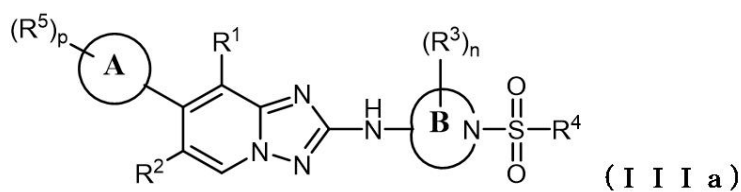
またはその薬学的に許容される塩である。

10

【 0 1 2 1】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (I I I a) の化合物、

【化 1 3】



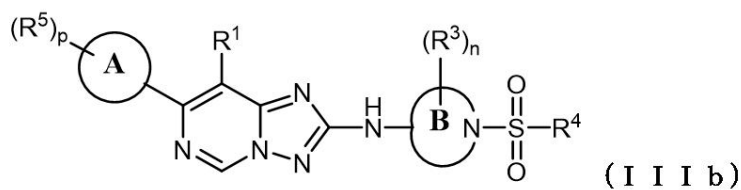
20

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 2 2】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (I I I b) の化合物、

【化 1 4】



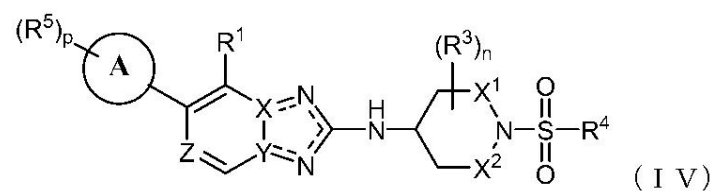
30

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 2 3】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (I V) の化合物、

【化 1 5】



40

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

X^1 が、結合、 CH_2 、または CH_2CH_2 であり、

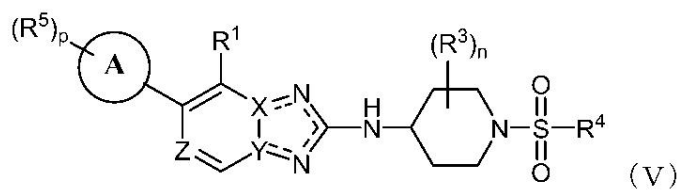
X^2 が、結合または CH_2 である。

【 0 1 2 4】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (V) の化合物、

50

【化 1 6】



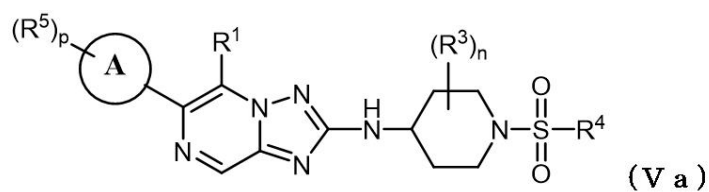
またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0 1 2 5】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (V a) の化合物、

【化 1 7】



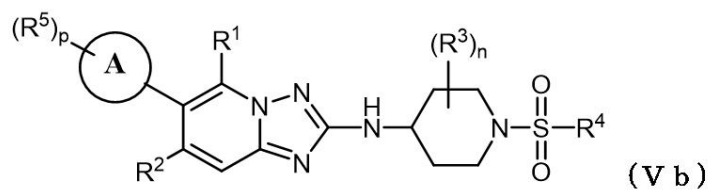
20

またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 2 6】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (V b) の化合物、

【化 1 8】



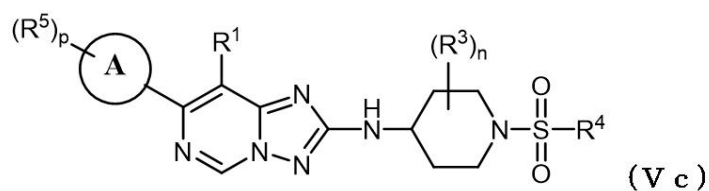
30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 2 7】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (V c) の化合物、

【化 1 9】



40

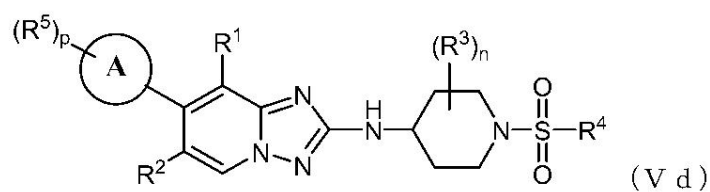
またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 2 8】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (V d) の化合物、

50

【化 2 0】



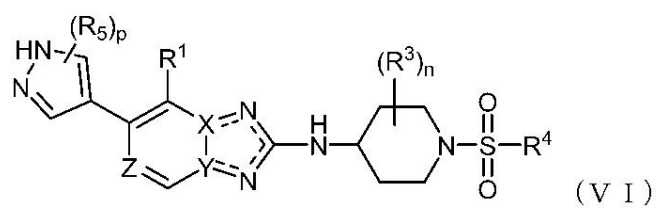
またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0 1 2 9】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (V I) の化合物、

【化 2 1】



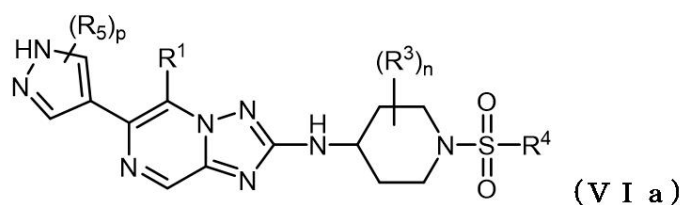
20

またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 3 0】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (V I a) の化合物、

【化 2 2】



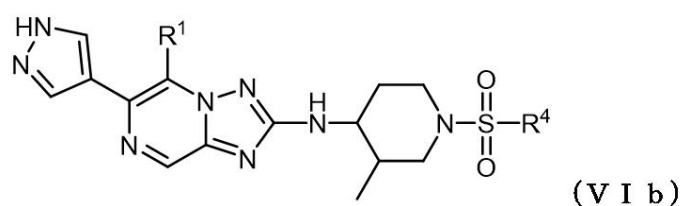
30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 3 1】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (V I b) の化合物、

【化 2 3】



40

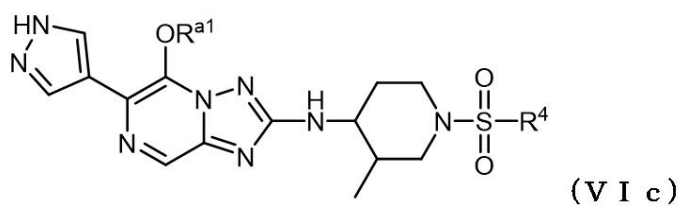
またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 3 2】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (V I c) の化合物、

50

【化 2 4】



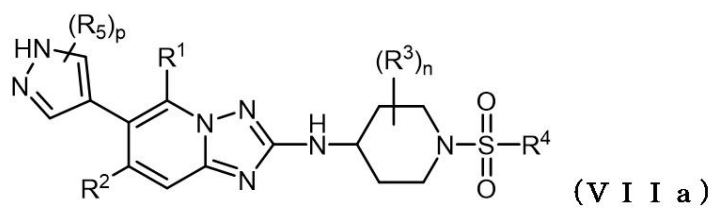
またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0133】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (VII a) の化合物、

【化 2 5】



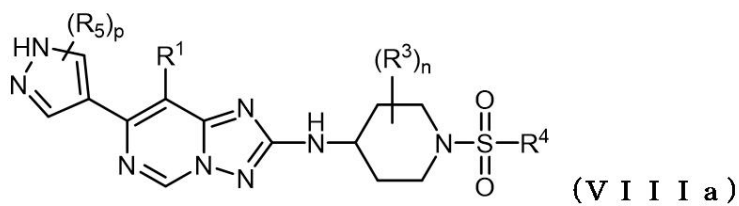
20

またはその薬学的に許容される塩である。

【0134】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (VIII a) の化合物、

【化 2 6】



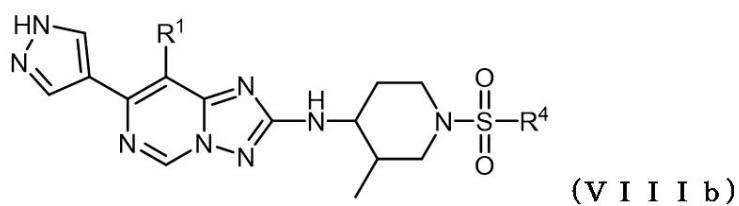
30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0135】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (VIII b) の化合物、

【化 2 7】



40

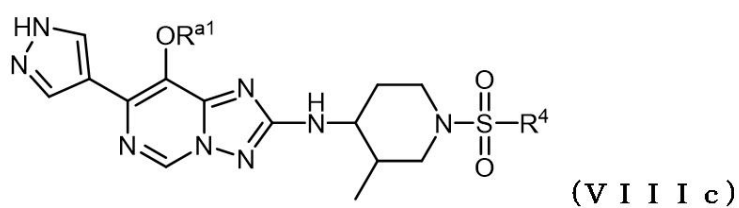
またはその薬学的に許容される塩である。

【0136】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (VIII c) の化合物、

50

【化 2 8】



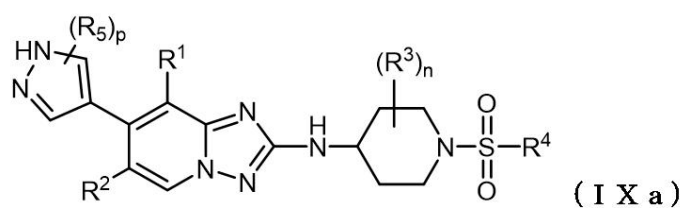
またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0137】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (IXa) の化合物、

【化 2 9】



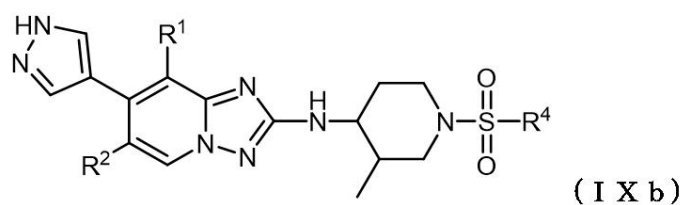
20

またはその薬学的に許容される塩である。

【0138】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (IXb) の化合物、

【化 3 0】



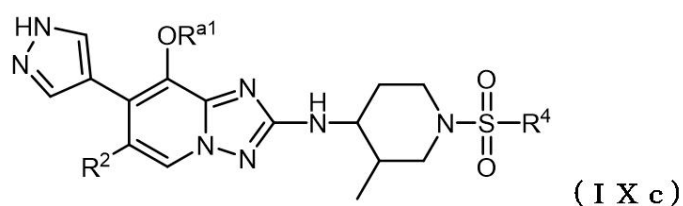
30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0139】

一部の実施形態では、該化合物は、式 (IXc) の化合物、

【化 3 1】



40

またはその薬学的に許容される塩である。

【0140】

一部の実施形態では、Zは、CR²である。

【0141】

一部の実施形態では、Zは、Nである。

50

【0142】

一部の実施形態では、Xは、Nであり、Yは、Cである。

【0143】

一部の実施形態では、Xは、Cであり、Yは、Nである。

【0144】

一部の実施形態では、Zは、Nであり、Xは、Nであり、Yは、Cである。

【0145】

一部の実施形態では、Zは、Nであり、Xは、Cであり、Yは、Nである。

【0146】

一部の実施形態では、Zは、 CR^2 であり、Xは、Nであり、Yは、Cである。

10

【0147】

一部の実施形態では、Zは、 CR^2 であり、Xは、Cであり、Yは、Nである。

【0148】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるような、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アリアル」、「フェニル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、もしくは「ヘテロアリアル」置換基、または「 $-C_{1-4}$ アルキル-」及び「アルキレン」連結基の炭素原子に結合した1、2、3、4、5、6、7、または8個の水素原子が、任意選択で、ジウテリウム原子と置き換えられる。

【0149】

明確にするために別個の実施形態の文脈で記載される、本発明のある特定の特徴はまた、単一の実施形態で組み合わせて提供され得ることがさらに理解される。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈で記載される、本発明の種々の特徴はまた、別個にまたは任意の好適な部分的組み合わせで提供され得る。

20

【0150】

本明細書の種々の箇所で、二価連結置換基が記載される。別途明記されない限り、各二価連結置換基は、連結置換基の順方向形態及び逆方向形態の両方を含むことが具体的に意図される。例えば、 $-NR(CR'R'n)$ は、 $-NR(CR'R'n)$ 及び $-(CR'R')_nNR-$ の両方を含む。構造が連結基を明確に必要とする場合、その基に対して列挙されるマーカッシュ変数は、連結基であることが理解される。

【0151】

30

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

【0152】

本明細書で使用されるとき、「任意選択で置換される」という語句は、非置換または置換を意味する。置換基は独立して選択され、置換は、任意の化学的に接近可能な位置にあってよい。本明細書で使用されるとき、「置換される」という用語は、水素原子が除去され、置換基と置き換えられていることを意味する。単一の二価置換基、例えば、オキソは、2個の水素原子を置き換えることができる。所与の原子における置換は原子価によって制限されること、指定される原子の通常の原子価を超えることはないこと、及び置換が安定な化合物をもたらすことを理解されたい。

40

【0153】

本明細書で使用されるとき、「～から独立して選択される」という用語は、変数または置換基の各出現例が独立して、各出現例毎に、該当するリストから選択されることを意味する。

【0154】

本明細書で使用されるとき、「各『変数』は独立して、～から選択される」という語句は、「各出現例で、『変数』は、～から選択される」というのと実質的に同じことを意味

50

する。

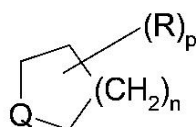
【0155】

ある化合物に関する任意の構成要素または式において、任意の変数（例えば、 R^G ）が1回よりも多く出現する場合、各出現例におけるその定義は、あらゆる他の出現例におけるその定義から独立している。故に、例えば、ある基が、1、2、3、または4つの独立して選択される R^G 置換基で置換されるように示される場合、該基は、任意選択で、最大4つの R^G 基で置換されてもよく、各出現例における R^G は、 R^G の定義から独立して選択される。

【0156】

一部の実施形態では、任意選択で複数の置換基が、下記の形態で指定される場合、

【化32】



置換基 R は、当該環上で p の回数だけ出現し得、 R は、各出現例において異なる部分であり得ることを理解されたい。各 R 基は、 $(CH_2)_n$ の水素原子の一方または両方を含めて、環原子に結合した任意の水素原子を置き換えてもよいことを理解されたい。さらに、上記の例において、 Q が CH_2 、 NH 等であると述べられる場合等、変数 Q が水素を含むように定義される場合、上記の例における R 等の任意の浮動置換基（floating substituent）は、当該環の Q 変数の水素ならびに任意の他の非変数である構成要素における水素を置き換えることができる。

【0157】

定義全体を通して、「 C_{n-m} 」という用語は、端点を含む範囲を示し、ここで、 n 及び m は整数であり、炭素の数を示す。例としては、 C_{1-3} 、 C_{1-4} 、 C_{1-6} 等が挙げられる。

【0158】

本明細書で使用されるとき、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「 C_{n-m} アルキル」という用語は、 $n \sim m$ 個の炭素を有する、直鎖または分岐状であり得る飽和炭化水素基を指す。アルキル部分の例としては、メチル（Me）、エチル（Et）、 n -プロピル（ n -Pr）、イソプロピル（ i -Pr）、 n -ブチル、tert-ブチル、イソブチル、sec-ブチル等の化学基、2-メチル-1-ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル等の高級同族体等が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子、1～4個の炭素原子、1～3個の炭素原子、または1～2個の炭素原子を含有する。

【0159】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルケニル」とは、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有し、 $n \sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を指す。例となるアルケニル基には、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、sec-ブテニル等が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、アルケニル部分は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を含有する。

【0160】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルキニル」とは、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有し、 $n \sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を指す。例となるアルキニル基には、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イル等が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、アルキニル部分は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を含有する。本明細書で使用されるとき、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「 C_{n-m} アルコキシ」という用語は、式-O-アルキルの基を指し、式中、

アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素を有する。例となるアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシ及びイソプロポキシ）、ブトキシ（例えば、 n -ブトキシ及びtert-ブトキシ）等が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0161】

本明細書で使用されるとき、「アミノ」という用語は、式 $-NH_2$ の基を指す。

【0162】

本明細書で使用されるとき、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」という用語は、単環式または多環式（例えば、2つの縮合環を有する）であり得る、芳香族炭化水素基を指す。「 C_{n-m} アリール」という用語は、 $n \sim m$ 個の環炭素原子を有するアリール基を指す。一部の実施形態では、アリール基は、6～10個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アリール基は、フェニルまたはナフチルである。一部の実施形態では、アリールは、フェニルである。

10

【0163】

本明細書で使用されるとき、「ハロ」とは、F、Cl、Br、またはIを指す。一部の実施形態では、ハロは、F、Cl、またはBrである。一部の実施形態では、ハロは、FまたはClである。一部の実施形態では、ハロは、Fである。一部の実施形態では、ハロは、Clである。

【0164】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} ハロアルコキシ」とは、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する式 $-O-$ ハロアルキルの基を指す。例となるハロアルコキシ基には、 OCF_3 及び $OCHF_2$ が含まれる。一部の実施形態では、ハロアルコキシ基は、フッ素化のみである。一部の実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

20

【0165】

本明細書で使用されるとき、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「 C_{n-m} ハロアルキル」という用語は、1個のハロゲン原子～ $2s+1$ 個のハロゲン原子（これらは同じであっても、異なってもよい）を有するアルキル基を指し、ここで、「s」は、アルキル基における炭素原子の数であり、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、ハロアルキル基は、フッ素化のみである。一部の実施形態では、ハロアルキルのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。例となるハロアルキル基には、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 等が含まれる。

30

【0166】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} フルオロアルキル」という用語は、1個のフルオロ原子～ $2s+1$ 個のフルオロ原子を有するアルキル基を指し、ここで、「s」は、アルキル基における炭素原子の数であり、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、フルオロアルキルのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。例となるフルオロアルキル基には、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 等が含まれる。

40

【0167】

本明細書で使用されるとき、「チオ」という用語は、式 $-SH$ の基を指す。

【0168】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルキルアミノ」という用語は、式 $-NH$ （アルキル）の基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルキルアミノのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0169】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルコシカルボニル」という用語は、式 $-C(O)-O-$ アルキルの基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部

50

の実施形態では、アルコキシカルボニルのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0170】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルキルカルボニル」という用語は、式 $-C(O)-$ アルキルの基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルキルカルボニルのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0171】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルキルカルボニルアミノ」という用語は、式 $-NHC(O)-$ アルキルの基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルキルカルボニルアミノのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

10

【0172】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルコキシカルボニルアミノ」という用語は、式 $-NHC(O)O(C_{n-m}アルキル)$ の基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルコキシカルボニルアミノのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0173】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルキルスルホニルアミノ」という用語は、式 $-NHS(O)_2-$ アルキルの基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルキルスルホニルアミノのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

20

【0174】

本明細書で使用されるとき、「アミノスルホニル」という用語は、式 $-S(O)_2NH_2$ の基を指す。

【0175】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルキルアミノスルホニル」という用語は、式 $-S(O)_2NH(アルキル)$ の基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルキルアミノスルホニルのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

30

【0176】

本明細書で使用されるとき、「ジ(C_{n-m} アルキル)アミノスルホニル」という用語は、式 $-S(O)_2N(アルキル)_2$ の基を指し、式中、各アルキル基は独立して、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では各々、ジアルキルアミノスルホニルのアルキル基は、独立して、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0177】

本明細書で使用されるとき、「アミノスルホニルアミノ」という用語は、式 $-NHS(O)_2NH_2$ の基を指す。

【0178】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルキルアミノスルホニルアミノ」という用語は、式 $-NHS(O)_2NH(アルキル)$ の基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルキルアミノスルホニルアミノのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

40

【0179】

本明細書で使用されるとき、「ジ(C_{n-m} アルキル)アミノスルホニルアミノ」という用語は、式 $-NHS(O)_2N(アルキル)_2$ の基を指し、式中、各アルキル基は独立して、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、ジアルキルアミノスルホニルアミノの各アルキル基は、独立して、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0180】

50

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

【0181】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルキルアミノカルボニルアミノ」という用語は、式 $\text{—NH—C(=O)—NH(アルキル)}$ の基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルキルアミノカルボニルアミノのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0182】

本明細書で使用されるとき、「ジ(C_{n-m} アルキル)アミノカルボニルアミノ」という用語は、式 $\text{—NH—C(=O)—N(アルキル)}_2$ の基を指し、式中、各アルキル基は独立して、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、ジアルキルアミノカルボニルアミノの各アルキル基は、独立して、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

10

【0183】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルキルカルバミル」という用語は、式 —C(=O)—NH(アルキル) の基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルキルカルバミルのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0184】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルキルチオ」という用語は、式 —S—アルキル の基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルキルチオのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

20

【0185】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルキルスルフィニル」という用語は、式 —S(=O)—アルキル の基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルキルスルフィニルのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0186】

本明細書で使用されるとき、「 C_{n-m} アルキルスルホニル」という用語は、式 $\text{—S(=O)}_2\text{—アルキル}$ の基を指し、式中、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルキルスルホニルのアルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

30

【0187】

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

【0188】

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

40

【0189】

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

50

—₃アルキル)の基を指す。

【0190】

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

【0191】

本明細書で使用されるとき、「ジ(C_{n-m}-アルキル)アミノ」という用語は、式—N(アルキル)₂の基を指し、式中、2つのアルキル基は各々、独立して、n~m個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、ジアルキルアミノの各アルキル基は独立して、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子を有する。

【0192】

本明細書で使用されるとき、「ジ(C_{n-m}-アルキル)カルバミル」という用語は、式—C(O)N(アルキル)₂の基を指し、式中、2つのアルキル基は各々、独立して、n~m個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、ジアルキルカルバミルの各アルキル基は独立して、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子を有する。

【0193】

本明細書で使用されるとき、「C_{n-m}アルキルカルボニルオキシ」という用語は、式—OC(O)—アルキルの基であり、式中、アルキル基は、n~m個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルキルカルボニルオキシのアルキル基は、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子を有する。

【0194】

本明細書で使用されるとき、「アミノカルボニルオキシ」とは、式—OC(O)—NH₂の基である。

【0195】

本明細書で使用されるとき、「C_{n-m}アルキルアミノカルボニルオキシ」とは、式—OC(O)—NH—アルキルの基であり、式中、アルキル基は、n~m個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルキルアミノカルボニルオキシのアルキル基は、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子を有する。

【0196】

本明細書で使用されるとき、「ジ(C_{n-m}アルキル)アミノカルボニルオキシ」とは、式—OC(O)—N(アルキル)₂の基であり、式中、各アルキル基は、独立して、n~m個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、ジアルキルアミノカルボニルオキシの各アルキル基は独立して、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子を有する。

【0197】

本明細書で使用されるとき、「C_{n-m}アルコキシカルボニルアミノ」とは、式—NH—C(O)—O—アルキルの基を指し、式中、アルキル基は、n~m個の炭素原子を有する。

【0198】

本明細書で使用されるとき、「カルバミル」という用語は、式—C(O)NH₂の基に対する。

【0199】

本明細書で使用されるとき、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「カルボニル」という用語は、—C(O)—基を指す。

【0200】

本明細書で使用されるとき、「シクロアルキル」とは、環化アルキル及びアルケニル基を含む非芳香族環状炭化水素を指す。シクロアルキル基には、単環式または多環式(例えば、2、3、または4つの縮合環を有する)基、スピロ環、及び架橋環(例えば、架橋ビシクロアルキル基)が含まれ得る。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、任意選択で、オキソまたはスルフィドと置換され得る(例えば、C(O)またはC(S))。シクロアルキルの定義には、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサンのベンゾまたはチエニル誘導体等の、シクロアルキル環に縮合した(すなわち、それと共通の結合を有する)1つまたは複数の芳香環を有する部分もまた含まれる。縮合芳香環を含有するシクロアルキル基

10

20

30

40

50

は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合し得る。シクロアルキル基は、3、4、5、6、7、8、9、または10個の環形成炭素（すなわち、 C_{3-10} ）を有することができる。一部の実施形態では、シクロアルキルは、 C_{3-10} 単環式または二環式シクロアルキルである。一部の実施形態では、シクロアルキルは、 C_{3-7} 単環式シクロアルキルである。一部の実施形態では、シクロアルキルは、 C_{4-7} 単環式シクロアルキルである。一部の実施形態では、シクロアルキルは、 C_{4-10} スピロ環または架橋シクロアルキル（例えば、架橋ビスシクロアルキル基）である。例となるシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、クバン、アダマンタン、ビスシクロ〔1.1.1〕ペンチル、ビスシクロ〔2.1.1〕ヘキシル、ビスシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、ビスシクロ〔3.1.1〕ヘプタニル、ビスシクロ〔2.2.2〕オクタニル、スピロ〔3.3〕ヘプタニル等が含まれる。一部の実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【0201】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロアリアル」とは、N、O、またはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子環員を有する、単環式または多環式（例えば、2、3、または4つの縮合環を有する）芳香族複素環を指す。一部の実施形態では、ヘテロアリアル部分における任意の環形成Nは、N-オキシドであり得る。一部の実施形態では、ヘテロアリアルは、N、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環員を有する、5～10員の単環式または二環式ヘテロアリアルである。一部の実施形態では、ヘテロアリアルは、N、O、及びSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子環員を有する、5～6単環式ヘテロアリアルである。一部の実施形態では、ヘテロアリアル基は、5～10個または5～6個の環形成原子を含有する。一部の実施形態では、ヘテロアリアル基は、1～4個の環形成ヘテロ原子、1～3個の環形成ヘテロ原子、1～2個の環形成ヘテロ原子、または1個の環形成ヘテロ原子を有する。ヘテロアリアル基が1個よりも多くのヘテロ原子環員を含有する場合、それらのヘテロ原子は、同じであっても、異なってもよい。例となるヘテロアリアル基には、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、アゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、トリアゾリル（例えば、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル）、テトラゾリル、チアジアゾリル（例えば、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル）、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソオキサゾリル、イミダゾ〔1,2-b〕チアゾリル、プリニル、トリアジニル、チエノ〔3,2-b〕ピリジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジニル、1,5-ナフチリジニル、1H-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジニル、オキサジアゾリル（例えば、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル）、1,2-ジヒドロ-1,2-アゾボリニル等が含まれるが、これらに限定されない。

【0202】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロシクロアルキル」とは、少なくとも1つの非芳香環（飽和または部分的に不飽和の環）を有する単環式または多環式複素環を指し、ここで、ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子のうちの1個または複数、N、O、またはSから選択されるヘテロ原子と置き換えられ、ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子及びヘテロ原子が、任意選択で、1つまたは複数のオキソまたはスルフィドと置換され得る（例えば、C(O)、S(O)、C(S)、またはS(O)₂等）。ヘテロシクロアルキル基には、単環式及び多環（例えば、2つの縮合環を有する）系が含まれる。ヘテロシクロアルキルには、単環式及び多環式の4～10員、4～7員、及び5～6員ヘテロシクロアルキル基が含まれる。ヘテロシクロアルキル基にはまた、スピロ環及び架橋環も含まれ得る。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合

し得る。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0～3つの二重結合を含有する。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0～2つの二重結合を含有する。

【0203】

また、ヘテロシクロアルキルの定義には、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピンのベンゾまたはチエニル誘導体等の、非芳香族複素環式環に縮合した（すなわち、それと共通の結合を有する）1つまたは複数の芳香環を有する部分も含まれる。縮合芳香環を含有するヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合し得る。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、4～10個の環形成原子、4～7個の環形成原子、4～6個の環形成原子、または5～6個の環形成原子を含有する。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、1～4個のヘテロ原子、1～3個のヘテロ原子、1～2個のヘテロ原子、または1個のヘテロ原子を有する。

10

【0204】

一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、N、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有する、4～10員の単環式、二環式、または三環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、1、2、3、または4個の環形成炭素またはヘテロ原子は、任意選択で、1つまたは複数のオキソまたはスルフィドにより置換され得る。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、N、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有する、4～10員の二環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、1、2、3、または4個の環形成炭素またはヘテロ原子は、任意選択で、1つまたは複数のオキソまたはスルフィドにより置換され得る。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、N、O、及びSから独立して選択される1個または2個の環形成ヘテロ原子を有する、4～7員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、1、2、または3個の環形成炭素またはヘテロ原子は、任意選択で、1つまたは複数のオキソまたはスルフィドにより置換され得る。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、N、O、S、及びBから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有し、1つまたは複数の酸化された環員を有する、単環式の4～6員ヘテロシクロアルキルである。

20

【0205】

ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピロリジン-2-オン、1,3-イソオキサゾリジン-2-オン、ピラニル、テトラヒドロピラン、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ベンズアザペン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、ジアザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル、オキサビシクロ[2.2.2]オクタニル、アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、アザアダマンタニル、ジアザアダマンタニル、オキサーアダマンタニル、アザスピロ[3.3]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサーアザスピロ[3.3]ヘプタニル、アザスピロ[3.4]オクタニル、ジアザスピロ[3.4]オクタニル、オキサーアザスピロ[3.4]オクタニル、アザスピロ[2.5]オクタニル、ジアザスピロ[2.5]オクタニル、アザスピロ[4.4]ノナニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、オキサーアザスピロ[4.4]ノナニル、アザスピロ[4.5]デカニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、オキサージアザスピロ[4.4]ノナニル等が挙げられる。

30

40

【0206】

本明細書で使用されるとき、「C_{o-p}シクロアルキル-C_{n-m}アルキル」は、式シ

50

クロアルキル-アルキレン-の基を指し、式中、シクロアルキルは、 $o \sim p$ 個の炭素原子を有し、アルキレン連結基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0207】

本明細書で使用されるとき、「 C_{o-p} アリール- C_{n-m} アルキル-」は、式アリール-アルキレン-の基を指し、式中、アリールは、 $o \sim p$ 個の炭素環員を有し、アルキレン連結基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0208】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロアリール- C_{n-m} アルキル-」は、式ヘテロアリール-アルキレン-の基を指し、式中、アルキレン連結基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0209】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロシクロアルキル- C_{n-m} アルキル-」は、式ヘテロシクロアルキル-アルキレン-の基を指し、式中、アルキレン連結基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0210】

本明細書で使用されるとき、「アルキレン」という用語は、二価の直鎖または分岐状アルキル連結基を指す。「アルキレン基」の例としては、メチレン、エタン-1, 1-ジイル、エタン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 1-ジイル等が挙げられる。

【0211】

本明細書で使用されるとき、「アルケニレン」という用語は、二価の直鎖または分岐状アルケニル連結基を指す。「アルケニレン基」の例としては、エテン-1, 1-ジイル、エテン-1, 2-ジイル、プロペン-1, 3-ジイル、2-ブテン-1, 4-ジイル、3-ペンテン-1, 5-ジイル、3-ヘキセン-1, 6-ジイル、3-ヘキセン-1, 5-ジイル等が挙げられる。

【0212】

本明細書で使用されるとき、「アルキニレン」という用語は、二価の直鎖または分岐状アルキニル連結基を指す。「アルキニレン基」の例としては、プロピン-1, 3-ジイル、2-ブチン-1, 4-ジイル、3-ペンチン-1, 5-ジイル、3-ヘキシン-1, 6-ジイル、3-ヘキシン-1, 5-ジイル等が挙げられる。

【0213】

本明細書で使用されるとき、「アルキル連結基」とは、二価の直鎖または分岐状アルキル連結基（「アルキレン基」）である。例えば、「 C_{o-p} シクロアルキル- C_{n-m} アルキル-」、「 C_{o-p} アリール- C_{n-m} アルキル-」、「フェニル- C_{n-m} アルキル-」、「ヘテロアリール- C_{n-m} アルキル-」、及び「ヘテロシクロアルキル- C_{n-m} アルキル-」は、アルキル連結基を含有する。「アルキル連結基」または「アルキレン基」の例としては、メチレン、エタン-1, 1-ジイル、エタン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 1-ジイル等が挙げられる。

【0214】

本明細書で使用されるとき、「オキソ」という用語は、炭素に結合している場合はカルボニル基（例えば、 $C=O$ または $C(O)$ ）を形成する、または窒素もしくは硫黄ヘテロ原子に結合して、ニトロソ、スルフィニル、もしくはスルホニル基を形成する、二価置換基としての酸素原子（すなわち、 $=O$ ）を指す。

【0215】

本明細書で使用されるとき、「～から独立して選択される」という用語は、変数または置換基の各出現例が独立して、各出現例毎に、該当するリストから選択されることを意味する。

【0216】

ある特定の箇所では、定義または実施形態は、具体的な環（例えば、アゼチジン環、ピ

10

20

30

40

50

リジン環等)を指す。別途指示されない限り、これらの環は、当該原子の原子価を超えない限り、任意の環員に結合し得る。例えば、アゼチジン環は、環の任意の位置で結合していてもよいが、一方で、ピリジン-3-イル環は、3位で結合している。

【0217】

本明細書に記載される化合物は、不斉(例えば、1つまたは複数の立体中心を有する)であり得る。別途指示されない限り、エナンチオマー及びジアステロマー等の全ての立体異性体が意図される。非対称に置換された炭素原子を含有する本開示の化合物は、光学活性形態またはラセミ形態で単離され得る。光学不活性な出発物質から光学活性形態を調製する方法は、当該技術分野で既知であり、例えば、ラセミ混合物の分割によるか、または立体選択的合成による。オレフィン、C=N二重結合等の多くの幾何異性体もまた、本明細書に記載の化合物に存在することができ、全てのかかる安定な異性体が本発明で企図される。本開示の化合物のシス及びトランス幾何異性体が記載され、これらは異性体の混合物として、または分離された異性形態として単離され得る。一部の実施形態では、該化合物は、(R)配置を有する。一部の実施形態では、該化合物は、(S)配置を有する。本明細書に提供される式(例えば、式(I)、(II)等)は、該化合物の立体異性体を含む。

【0218】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野で既知の多数の方法のうちのいずれによっても実行することができる。例となる方法には、光学活性な塩形成有機酸であるキラル分割酸を使用した分別再結晶が含まれる。分別再結晶法のための好適な分割剤は、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸のD体及びL体等の光学活性な酸、またはβ-カンファースルホン酸等の種々の光学活性なカンファースルホン酸である。分別結晶法に好適な他の分割剤には、α-メチルベンジルアミン(例えば、S体及びR体、またはジアステロマー的に純粋な形態)、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサン等の立体異性的に純粋な形態が含まれる。

【0219】

ラセミ混合物の分割はまた、光学活性な分割剤(例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン)を充填したカラムでの溶出によっても実行することができる。好適な溶出溶媒の組成は、当業者により決定され得る。

【0220】

本明細書に提供される化合物はまた、互変異性形態も含む。互変異性形態は、単結合と、隣接する二重結合との交換と、それに付随するプロトンの移動からもたらされる。互変異性形態には、同じ実験式及び総電荷を有する異性化プロトン化状態であるプロトトロピック互変異性体が含まれる。例となるプロトトロピック互変異性体には、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対、及びプロトンが複素環系の2つ以上の位置を占めることができる環状型、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-、及び4H-1,2,4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、2-ヒドロキシピリジン及び2-ピリドン、ならびに1H-及び2H-ピラゾールが含まれる。互変異性形態は、平衡状態にあり得るか、または適切な置換により1つの形態に立体的に固定され得る。

【0221】

全ての化合物、及びその薬学的に許容される塩は、水及び溶媒(例えば、水和物及び溶媒和物)等の他の物質と一緒に見出され得るか、または単離され得る。

【0222】

一部の実施形態では、化合物の調製は、例えば、所望の反応の触媒作用、または酸付加塩等の塩形態の形成に影響を及ぼすための、酸または塩基の付加を伴い得る。

【0223】

一部の実施形態では、本明細書に提供される化合物、またはその塩は、実質的に単離さ

10

20

30

40

50

れる。「実質的に単離される」とは、化合物が、それが形成または検出された環境から少なくとも部分的または実質的に分離されることを意味する。部分的分離は、例えば、組成物が本明細書に提供される化合物中に濃縮されることを含み得る。実質的な分離は、本明細書に提供される化合物、またはその塩を、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%含有する組成物を含み得る。化合物及びそれらの塩の単離方法は、当該技術分野で通例のことである。

【0224】

本明細書で使用される「化合物」という用語は、図示される構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むことを意図する。本明細書において1つの特定の互変異性形態として名称または構造によって識別される化合物は、別途明記されない限り、他の互変異性形態を含むことを意図する。

【0225】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書において、賢明な医療判断の範囲内で、合理的なベネフィット／リスク比に見合って、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わずにヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適な、化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指して用いられる。

【0226】

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

【0227】

合成

当業者には理解されようが、本明細書に提供される化合物は、その塩及び立体異性体を含めて、既知の有機合成技法を使用して調製することができ、下記のスキームに提供される合成経路等の、多数の可能な合成経路のうちのいずれかに従って合成することができる。

【0228】

本明細書に記載の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者により容易に選択され得る好適な溶媒中で実行することができる。好適な溶媒は、反応が実行される温度（例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲であり得る温度）で出発物質（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒または1つよりも多くの溶媒の混合物中で実行することができる。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒が当業者により選択され得る。

【0229】

本明細書で使用される「周囲温度」または「室温 (room temperature)」もしくは「室温 (r. t.)」という表現は、当該技術分野で理解されており、温度、例えば反応温度、すなわち、ほぼ反応が実行される部屋の温度、例えば、約 20℃～約 30℃の温度を一般に指す。

【0230】

本発明の化合物の調製は、種々の化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者により容易に決定され得る。保護基の化学的性質については、例えば、Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007)、Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000)、Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007)、Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74 (11), 1297、及びWuts et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006)に記載される。

【0231】

反応は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法に従って監視することができる。例えば、生成物の形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、¹Hまたは¹³C）、赤外分光法、分光光度法（例えば、紫外可視）、質量分析法等の分光手段によって、または高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、液体クロマトグラフィー-質量分光法 (mass spectrometry) (LCMS)、もしくは薄層クロマトグラフィー (TLC) 等のクロマトグラフ方法によって監視することができる。化合物は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 及び順相シリカクロマトグラフィーを含めた様々な方法によって、当業者により精製され得る。

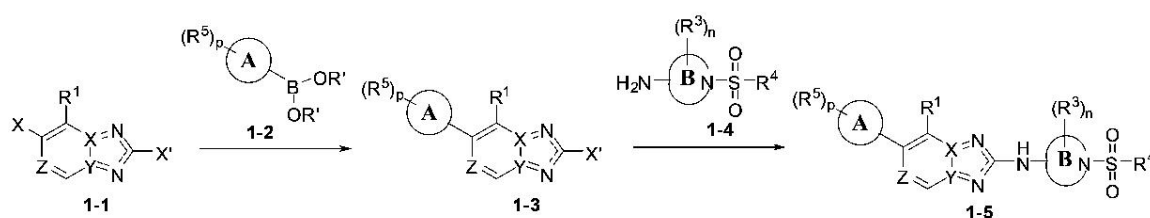
【0232】

下記のスキームは、本発明の化合物の調製に関連する一般指針を提供する。当業者であれば、スキームに示される調製物が、本発明の種々の化合物を調製するために有機化学の一般知識を使用して修飾または最適化され得ることを理解しよう。

【0233】

式 1-5 の化合物は、スキーム 1 に示されるプロセスを使用して合成することができる。適切なハロゲン化アリール 1-1 及びボロン酸／エステル 1-2 のパラジウム触媒クロスカップリング反応により、式 1-3 の化合物を得た。遷移金属 (Pd 及び Cu を含むがこれらに限定されない) 触媒 C-N 結合形成反応により、式 1-5 の化合物を供給した。スキーム 1。

【化 3 3】



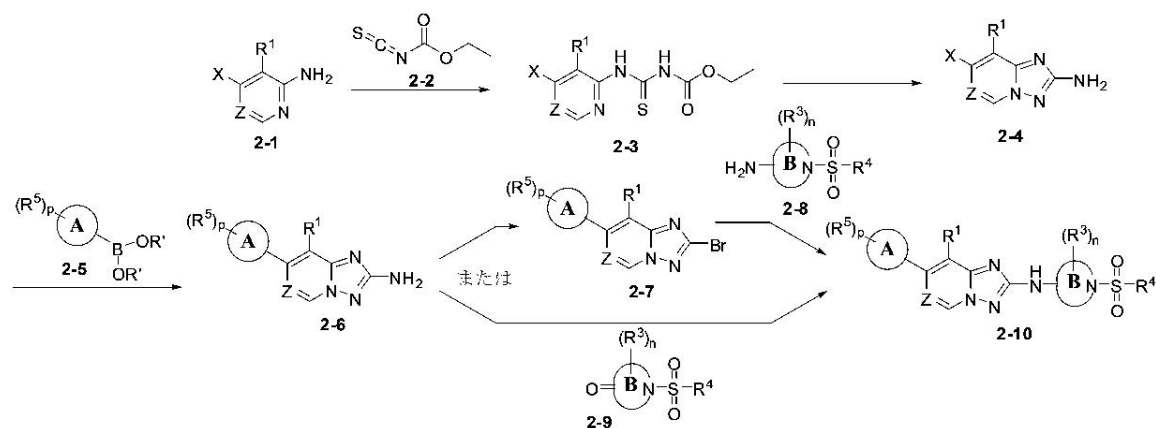
【0234】

式 2-10 の化合物もまた、スキーム 2 に示されるプロセスを使用して合成することができる。O-エチルイソチオシアナチジン酸炭素 (O-ethyl carbonisothiocyanatide) 2-2 による化合物 2-1 の求核置換により、中間化合物 2-3 を得た。ヒドロキシルアミン塩酸塩 / DIPEA による 2-3 の環化により、

アミノ二環式コア 2-4 を提供することができる。化合物 2-4 及びボロン酸／エステル 2-5 のパラジウム触媒クロスカップリング反応により、式 2-6 の化合物を得た。化合物 2-6 のザンドマイヤー臭素化により、臭化アリール 2-7 を生成し、これをアミノ化合物 2-8 と反応させて、遷移金属触媒による C-N 結合形成反応条件下で化合物 2-10 を提供することが可能である。代替として、式 2-10 の化合物は、還元的アミノ化プロトコルを使用してアミノ化合物 2-6 から直接生成することができる。

スキーム 2 .

【化 3 4】

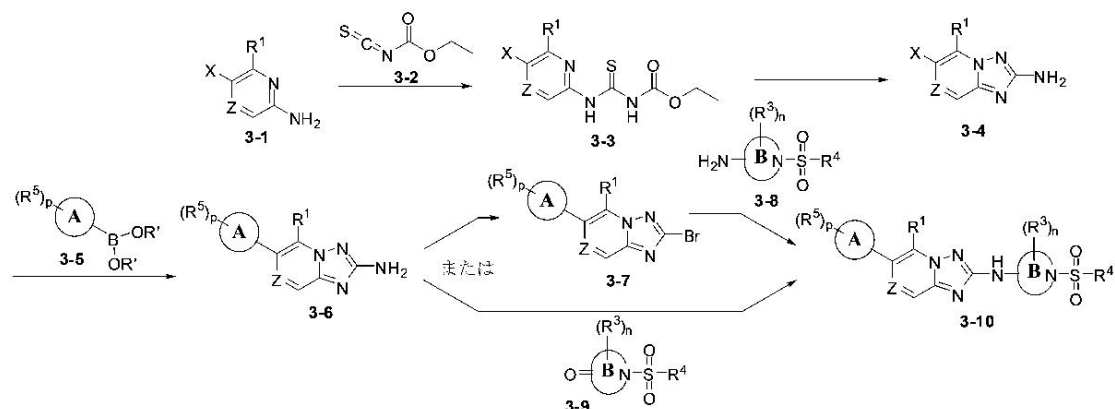


【0 2 3 5】

式 3-10 の化合物は、スキーム 3 に示されるプロセスを使用して合成することができる。O-エチルイソチオシアナチジン酸炭素 3-2 による化合物 3-1 の求核置換により、中間化合物 3-3 を得た。ヒドロキシルアミン塩酸塩／DIEP E A による 3-3 の環化により、アミノ二環式コア 3-4 を提供することができる。化合物 3-4 及びボロン酸／エステル 3-5 のパラジウム触媒クロスカップリング反応により、式 3-6 の化合物を得た。化合物 3-6 のザンドマイヤー臭素化により、臭化アリール 3-7 を生成し、これをアミノ化合物 3-8 と反応させて、遷移金属触媒による C-N 結合形成反応条件下で化合物 3-10 を提供することが可能である。代替として、式 3-10 の化合物は、還元的アミノ化プロトコルを使用してアミノ化合物 3-6 から直接生成することができる。

スキーム 3 .

【化 3 5】



【0 2 3 6】

使用方法

本開示の化合物は、CDK2を阻害することができ、したがって、基礎病理が全体的ま

たは部分的にCDK2によって媒介される疾患の処置に有用である。かかる疾患には、がん及び増殖障害を伴う他の疾患が含まれる。一部の実施形態では、本開示は、がん性腫瘍の増殖が阻害されるような、式(I)の化合物またはその塩を使用したインビボでの個体または患者の処置を提供する。式(I)もしくは本明細書に記載されるような式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のいずれかに列挙されると共に本明細書に記載されるような化合物、またはその塩を使用して、CDK2キナーゼ活性を活性化する異常を伴うがん性腫瘍の増殖を阻害することができる。これらには、卵巣癌、子宮癌肉腫、及び乳癌等のCCNE1の増幅または過剰発現を特徴とする、ならびに乳癌及び黒色腫等のp27不活性化を特徴とする疾患(例えば、がん)が含まれるが、これらに限定されない。したがって、該方法の一部の実施形態では、患者は、サイクリンE1(CCNE1)遺伝子の増幅、及び／またはヒト対象から得られた生体試料中で、CCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有すると以前に決定されている。代替として、式(I)もしくは本明細書に記載されるような式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のいずれかに列挙されると共に本明細書に記載されるような化合物、またはその塩は、下記に記載されるような他の薬剤またはがん標準治療と併用することができる。一実施形態では、本開示は、インビトロで腫瘍細胞の増殖を阻害する方法を提供する。該方法は、インビトロで腫瘍細胞を、式(I)もしくは本明細書に記載されるような式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のいずれかに列挙されると共に本明細書に記載されるような化合物、またはその塩に接触させることを含む。別の実施形態では、本開示は、個体または患者においてCCNE1の増幅及び過剰発現を伴う腫瘍細胞の増殖を阻害する方法を提供する。該方法は、それを必要とする個体または患者に、治療上有効量の式(I)もしくは本明細書に記載されるような式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のいずれかに列挙されると共に本明細書に記載されるような化合物、またはその塩もしくは立体異性体を投与することを含む。

【0237】

一部の実施形態では、CDK2の阻害方法が本明細書に提供され、該方法は、CDK2を、式(I)もしくは本明細書に記載されるような式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙されると共に本明細書に記載されるような化合物、またはその塩に接触させることを含む。一部の実施形態では、患者におけるCDK2の阻害方法が本明細書に提供され、該方法は、患者に、式(I)もしくは本明細書に記載されるような式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙されると共に本明細書に記載されるような化合物、またはその塩を投与することを含む。

【0238】

一部の実施形態では、がんを処置する方法が本明細書に提供される。該方法は、患者(それを必要とする)に、治療上有効量の式(I)もしくは本明細書に記載されるような式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙されると共に本明細書に記載されるような化合物、またはその塩を投与することを含む。別の実施形態では、がんは、CCNE1の増幅または過剰発現を特徴とする。一部の実施形態では、がんは、CCNE1の増幅または過剰発現を特徴とする卵巣癌または乳癌である。

【0239】

一部の実施形態では、患者におけるCDK2に関連する疾患または障害の処置方法が本明細書に提供され、該方法は、患者に、治療上有効量の式(I)もしくは本明細書に記載されるような式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙されると共に本明細書に記載されるような化合物、またはその塩を投与することを含む。一部の実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、サイクリンE1(CCNE1)遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の過剰発現に関連する。

【0240】

一部の実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、N-myc増幅神経芽細胞腫細胞(Molenaar, et al., Proc Natl Acad Sci U S A 106(31):12968-12973を参照されたい)、K-Ras変異肺癌

10

20

30

40

50

(Hu, S., et al., Mol Cancer Ther, 2015. 14 (11) : 2576-85を参照されたい)、ならびにFBW7変異及びCCNE1過剰発現を伴うがん(Takada, et al., Cancer Res, 2017. 77 (18) : 4881-4893を参照されたい)である。

【0241】

一部の実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、肺扁平上皮癌、肺腺癌、膵臓腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、胃腺癌、食道癌、膀胱尿路上皮癌、中皮腫、または肉腫である。

【0242】

一部の実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、肺腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、または胃腺癌である。

10

【0243】

一部の実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、腺癌、癌腫、または嚢胞腺癌である。

【0244】

一部の実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、子宮癌、卵巣癌、胃癌、食道癌、肺癌、膀胱癌、膵臓癌、または乳癌である。

【0245】

一部の実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、がんである。

【0246】

一部の実施形態では、がんは、CCNE1の増幅または過剰発現を特徴とする。一部の実施形態では、がんは、CCNE1の増幅または過剰発現を特徴とする卵巣癌または乳癌である。

20

【0247】

一部の実施形態では、乳癌は、化学療法もしくは放射線療法耐性乳癌、内分泌療法耐性乳癌、トラスツズマブ耐性乳癌、またはCDK4/6阻害に対する一次耐性または獲得耐性を示す乳癌である。一部の実施形態では、乳癌は、進行性または転移性乳癌である。

【0248】

本開示の化合物を使用して処置可能であるがんの例としては、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮内膜癌 (carcinoma of the endometrium)、子宮内膜癌 (endometrial cancer)、子宮頸癌、陰癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病を含めた慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿道癌、腎盂癌、中枢神経系 (CNS) の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊椎軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるがんを含めた環境誘発性がん、及び該がんの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の化合物はまた、転移性がんの処置にも有用である。

30

【0249】

一部の実施形態では、本開示の化合物で処置可能ながんには、黒色腫 (例えば、転移性悪性黒色腫、BRAF及びHSP90阻害耐性黒色腫)、腎癌 (例えば、明細胞癌)、前立腺癌 (例えば、ホルモン不応性前立腺癌)、乳癌、結腸癌、肺癌 (例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌)、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌 (例えば、膀胱)、及び高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI^高) を有するがんが含まれる。追加として、本開示は、本開示の化合物を使用して増殖が阻害され得る、不応性または再発性悪性腫瘍を含む。

40

【0250】

一部の実施形態では、本開示の化合物を使用して処置可能であるがんには、固形腫瘍 (例えば、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎癌、肝癌、膵臓癌

50

、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、膠芽腫、肉腫、膀胱癌等）、血液癌（例えば、リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）等の白血病、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または不応性NHL及び再発性濾胞性を含めた濾胞性リンパ腫を含む）、ホジキンリンパ腫、または多発性骨髄腫）、及び該がんの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0251】

一部の実施形態では、本開示の化合物を使用して処置可能であるがんには、胆管癌（cholangiocarcinoma）、胆管癌（bile duct cancer）、トリプルネガティブ乳癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、平滑筋肉腫、肝細胞癌、ユーイング肉腫、脳癌、脳腫瘍、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、基底細胞癌、軟骨肉腫、類上皮肉腫、眼癌（eye cancer）、卵管癌、消化管癌、消化管間質腫瘍、有毛細胞白血病、腸癌、膵島細胞癌、口腔癌（oral cancer）、口腔癌（mouth cancer）、咽喉癌、喉頭癌、口唇癌、中皮腫、頸部癌、鼻腔癌、眼癌（ocular cancer）、眼黒色腫、骨盤癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、副鼻腔癌、脊椎癌、舌癌、管状癌、尿道癌、及び尿管癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0252】

一部の実施形態では、本開示の化合物を使用して、鎌状赤血球症及び鎌状赤血球貧血を処置することができる。

【0253】

一部の実施形態では、本開示の化合物を使用して処置可能である疾患及び適応症には、血液癌、肉腫、肺癌、消化管癌、尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系のがん、婦人科がん、及び皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0254】

例示的な血液癌には、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または不応性NHL及び再発性濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫等のリンパ腫及び白血病、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（PMF）、真性赤血球増加症（PV）、及び本態性血小板増加症（ET））、骨髄異形成症候群（MDS）、T細胞急性リンパ芽球性リンパ腫（T-ALL）、ならびに多発性骨髄腫（MM）が含まれる。

【0255】

例示的な肉腫には、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が含まれる。

【0256】

例示的な肺癌には、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、気管支原性癌、扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌、肺泡（気管支）癌、気管支腺腫、軟骨性過誤腫、及び中皮腫が含まれる。

【0257】

例示的な消化管癌には、食道癌（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃癌（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓癌（膵管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸癌（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸癌（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、及び結腸直腸癌が含まれる。

【0258】

例示的な尿生殖路癌には、腎臓癌（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕）、膀胱及び尿道癌（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺癌（腺癌、肉腫）、及び精巣癌（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛腫、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺

10

20

30

40

50

腫瘍、脂肪腫)が含まれる。

【0259】

例示的な肝臓癌には、肝細胞癌(肝細胞癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が含まれる。

【0260】

例示的な骨癌には、例えば、骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫(骨軟骨性外骨症)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫が含まれる。

【0261】

例示的な神経系のがんには、頭蓋骨癌(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜癌(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳癌(星細胞腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫(松果体腫)、膠芽腫、多形性膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、及び脊髄癌(神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫)、ならびに神経芽細胞腫及びレルミット・ダクロス病が含まれる。

【0262】

例示的な婦人科がんには、子宮癌(子宮内膜癌)、子宮頸癌(子宮頸癌、前癌子宮頸部異形成)、卵巣癌(卵巣癌(漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌)、顆粒膜-莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰癌(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、陰癌(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、及び輸卵管癌(癌腫)が含まれる。

【0263】

例示的な皮膚癌には、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが含まれる。一部の実施形態では、本開示の化合物を使用して処置可能である疾患及び適応症には、鎌状赤血球症(例えば、鎌状赤血球貧血)、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、骨髓異形成症候群、精巣癌、胆管癌、食道癌、及び尿路上皮癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0264】

式(I)の化合物、またはその実施形態のうちのいずれも、毒性学的プロファイル、代謝及び薬物動態特性、溶解度、ならびに透過性等の、満足のいく薬理学的プロファイル及び有望な生物製剤特性をもつ可能性があると考えられる。適切な生物製剤特性の決定、例えば、細胞における細胞毒性、または潜在的な毒性を決定するためのある特定の標的もしくはチャンネルの阻害の決定は、当業者の知識の範囲内であることが理解されよう。

【0265】

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

【0266】

「治療上有効量」という語句は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医が求めている組織、系、動物、個体、またはヒトにおける生物学的または医薬的応答を引き出す、活性化合物または医薬品の量を指す。

【0267】

本明細書で使用されるとき、「処置すること」または「処置」という用語は、(1)疾患を阻害すること、例えば、疾患、病態、または障害の病状または総体症状を経験しているかまたはそれを呈している個体において疾患、病態、または障害を阻害すること(すなわち、病状及び/または総体症状のさらなる進展を停止させること)、及び(2)疾患を改善させること、例えば、疾患の重症度を減少させる等、疾患、病態、または障害の病状または総体症状を経験しているかまたはそれを呈している個体において疾患、病態、または障害を改善させること(すなわち、病状及び/または総体症状を好転させること)、のうちの1つまたは複数を指す。

【0268】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、本明細書で言及される疾患のうちのいずれかを発症するリスクを防止するかまたは低減する、例えば、疾患、病態、または障害の素因があり得るが、疾患の病状または総体症状を未だ経験していないかまたはそれを呈していない個体において疾患、病態、または障害を発症するリスクを防止するかまたは低減する上で有用である。

【0269】

併用療法

I. がん治療

がん細胞の増殖及び生存は、複数のシグナル伝達経路における機能不全によって影響を受け得る。故に、活性を調節する標的における異なる選好を示す、異なる酵素／タンパク質／受容体阻害剤を組み合わせ、かかる病態を処置することは有用である。1つよりも多くのシグナル伝達経路（または所与のシグナル伝達経路に関与する1つよりも多くの生体分子）を標的とすることにより、細胞集団において生じる薬物耐性の可能性が低減され、及び／または処置の毒性が低減され得る。

【0270】

例えば、化学療法薬、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、がん免疫療法剤、代謝酵素阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤、及びホスファターゼ阻害剤等の1つまたは複数の追加の医薬品、ならびに、例えばWO2006/056399に記載されるもの等の、Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF、FAK、及びCDK4/6キナーゼ阻害剤等の標的療法を、CDK2関連疾患、障害、または病態の処置のために本開示の化合物と組み合わせ使用することができる。治療用抗体等の他の薬剤を、CDK2関連疾患、障害、または病態の処置のために本開示の化合物と組み合わせ使用することができる。1つまたは複数の追加の医薬品は、患者に同時または順次に投与することができる。

【0271】

一部の実施形態では、CDK2阻害剤は、BCL2阻害剤またはCDK4/6阻害剤と組み合わせ投与または使用される。

【0272】

本明細書に開示されるような化合物は、がん及び本明細書に記載の他の疾患または障害等の疾患の処置のために、1つまたは複数の他の酵素／タンパク質／受容体阻害剤による療法と組み合わせ使用することができる。併用療法で処置可能な疾患及び適応症の例としては、本明細書に記載されるような疾患及び適応症が挙げられる。がんの例としては、固形腫瘍、ならびに液性腫瘍及び血液癌等の非固形腫瘍が挙げられる。感染症の例としては、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、または寄生虫感染症が挙げられる。例えば、本開示の化合物は、がんの処置のために、以下のキナーゼの1つまたは複数の阻害剤と組み合わせることができる：Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK4/6、TGF-βR、PKA、PKG、PKC、CaMキナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGFαR、PDGFβR、PI3K（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、及び複数または選択的）、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAMキナーゼ（Axl、Mer、Tyro3）、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK、及びB-Raf。一部の実施形態では、本開示の化合物は、がんまたは感染症の処置のために、以下の阻害剤のうちの1つまたは複数と組み合わせることができる。がん及び感染症の処置のために本開示の化合物と組み合わせることができる阻害剤の非限定的な例としては、FGFR阻害剤（FGFR1、FGFR2、FGFR3、

10

20

30

40

50

または F G F R 4、例えば、ペミガチニブ（I N C B 5 4 8 2 8）、I N C B 6 2 0 7 9）、E G F R 阻害剤（別名、E r B - 1 または H E R - 1、例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、オシメルチニブ、セツキシマブ、ネシツムマブ、またはパニツムマブ）、V E G F R 阻害剤もしくは経路遮断剤（例えば、ベバシズマブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ボナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、レンバチニブ、z i v - アフリベルセプト）、P A R P 阻害剤（例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、またはニラパリブ）、J A K 阻害剤（J A K 1 及び／または J A K 2、例えば、ルキシソリチニブまたはバリシチニブ；J A K 1、例えば、イタシチニブ（I N C B 3 9 1 1 0）、I N C B 0 5 2 7 9 3、または I N C B 0 5 4 7 0 7）、I D O 阻害剤（例えば、エパカドスタット、N L G 9 1 9、または B M S - 9 8 6 2 0 5、M K 7 1 6 2）、L S D 1 阻害剤（例えば、G S K 2 9 7 9 5 5 2、I N C B 5 9 8 7 2、及び I N C B 6 0 0 0 3）、T D O 阻害剤、P I 3 K - デルタ阻害剤（例えば、パルサクリシブ（I N C B 5 0 4 6 5）または I N C B 5 0 7 9 7）、P I 3 K - ガンマ阻害剤、例えば、P I 3 K - ガンマ選択的阻害剤、P i m 阻害剤（例えば、I N C B 5 3 9 1 4）、C S F 1 R 阻害剤、T A M 受容体型チロシンキナーゼ（T y r o - 3、A x l、及び M e r、例えば、I N C B 0 8 1 7 7 6）、アデノシン受容体アンタゴニスト（例えば、A 2 a / A 2 b 受容体アンタゴニスト）、H P K 1 阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤（例えば、C C R 2 または C C R 5 阻害剤）、S H P 1 / 2 ホスファターゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（H D A C）、例えば、H D A C 8 阻害剤、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、プロモ及びエクストラターミナル（b r o m o a n d e x t r a t e r m i n a l）ファミリーメンバー阻害剤（例えば、プロモドメイン阻害剤または B E T 阻害剤、例えば、I N C B 5 4 3 2 9 及び I N C B 5 7 6 4 3）、c - M E T 阻害剤（例えば、カプマチニブ）、抗 C D 1 9 抗体（例えば、タファシタマブ）、A L K 2 阻害剤（例えば、I N C B 0 0 9 2 8）、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0273】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物または塩は、P I 3 K δ 阻害剤と共に投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物または塩は、J A K 阻害剤と共に投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物または塩は、J A K 1 または J A K 2 阻害剤（例えば、バリシチニブまたはルキシソリチニブ）と共に投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物または塩は、J A K 1 阻害剤と共に投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物または塩は、J A K 2 に対するよりも選択的である J A K 1 阻害剤と共に投与される。

【0274】

併用療法において使用するための例となる抗体には、トラスツズマブ（例えば、抗 H E R 2）、ラニビズマブ（例えば、抗 V E G F - A）、ベバシズマブ（A V A S T I N（商標）、例えば、抗 V E G F）、パニツムマブ（例えば、抗 E G F R）、セツキシマブ（例えば、抗 E G F R）、リツキサニ（例えば、抗 C D 2 0）、及び c - M E T に向けられた抗体が含まれるが、これらに限定されない。

【0275】

以下の薬剤のうちの1つまたは複数が、本開示の化合物と組み合わせて使用されてもよく、非限定的なリストとして提示される：細胞分裂阻害剤、シスプラチン、ドキシソルビシン、タキソテル、タキソール、エトポシド、イリノテカン、カンプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5 - フフルオロウラシル、メトトレキサート、テモゾロミド、シクロホスファミド、S C H 6 6 3 3 6、R 1 1 5 7 7 7、L 7 7 8、1 2 3、B M S 2 1 4 6 6 2、I R E S S A（商標）（ゲフィチニブ）、T A R C E V A（商標）（エルロチニブ）、E G F R に対する抗体、イントロン、A r a - C、アドリアマイシン、シトキサニ、ゲムシタピン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン（t r i e t h y l e n e t h i o p h

osphoramine)、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンリン酸エステル、オキサリプラチン、ロイコボリン、ELOXATIN (商標) (オキサリプラチン)、ペントスタチン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシンC、L-アスパラギナーゼ、テニポシド17. アルファ. -エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルピン、アナストロゾール、レトロゾール、カペシタビン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヘキサメチルメラミン、アバスチン、HERCEPTIN (商標) (トラスツズマブ)、BEXXAR (商標) (トシツモマブ)、VELCADE (商標) (ボルテゾミブ)、ZEVALLIN (商標) (イブリツモマブチウキセタン)、TRISENOX (商標) (ヒ素トリオキシド)、XELODA (商標) (カペシタビン)、ピノレルピン、ポルフィマー、ERBITUX (商標) (セツキシマブ)、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ、レトロゾール、フルベストラント、エキセメスタン、イホスファミド、リツキシマブ、C225 (セツキシマブ)、キャンパス (アレムツズマブ)、クロファラビン、クラドリピン、アフジコリン、リツキサン、スニチニブ、ダサチニブ、テザシタビン、Sml1、フルダラビン、ペントスタチン、トリアピン、ジドックス、トリミドックス、アミドックス、3-AP、及びMDL-101, 731。

【0276】

本開示の化合物はさらに、がんを処置する他の方法、例えば、化学療法、放射線療法、腫瘍標的療法、アジュバント療法、免疫療法、または外科手術によるものと組み合わせて使用することができる。免疫療法の例としては、サイトカイン治療 (例えば、インターフェロン、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、二重特異性または多重特異性抗体、抗体薬物コンジュゲート、養子T細胞移入、トール受容体アゴニスト、RIE-Iアゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス療法、及びサリドマイドまたはJAK1/2阻害剤を含めた免疫調節性低分子、PI3Kδ阻害剤等が挙げられる。化合物は、化学療法剤等の1つまたは複数の抗がん薬と組み合わせて投与することができる。化学療法薬の例としては、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、ヒ素トリオキシド、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、静注ブスルファン、経口ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゴセレリン酢酸塩、ヒストレリン酢酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブメシル酸塩、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ラパチニブジトシラート、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド酢酸塩、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロ

ール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェニルプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ（no fetumomab）、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドロネートのうちのいずれも挙げられる。

10

【0277】

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

【0278】

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

【0279】

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

20

【0280】

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

30

【0281】

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

【0282】

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

40

【0283】

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

50

【0284】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、特にイマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に耐性のある患者を処置するために、イマチニブを含めた1つまたは複数の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用することができる。

【0285】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、がんの処置において化学療法薬と組み合わせて使用することができ、その毒性作用を悪化させることなく、化学療法剤単独に対する応答と比較して処置の応答を改善し得る。一部の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に提供される化学療法薬と組み合わせて使用することができる。例えば、多発性骨髄腫の処置において使用される追加の医薬品には、限定されないが、メルファラン、メルファランとプレドニゾン [MP]、ドキシソルピシン、デキサメタゾン、及びベルケイド（ボルテゾミブ）が含まれ得る。多発性骨髄腫の処置において使用されるさらなる追加の薬剤には、Bcr-Abl、Flt-3、RAF、及びFAKキナーゼ阻害剤が含まれる。一部の実施形態では、この薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド（CY）、メルファラン（ME）、及びベンダムスチンが挙げられる。一部の実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、カーフィルゾミブである。一部の実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾン（DEX）である。一部の実施形態では、免疫調節剤は、レナリドマイド（LEN）またはポマリドマイド（POM）である。相加効果または相乗効果は、本開示のCDK2阻害剤を追加の薬剤と組み合わせることの望ましい結果である。

【0286】

薬剤は、本化合物と単一のもしくは連続した剤形で組み合わせることができるか、または薬剤は、別個の剤形として同時もしくは順次に投与することができる。

【0287】

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

【0288】

一部の実施形態では、デキサメタゾン等のコルチコステロイドが、本開示の化合物と組み合わせて患者に投与され、ここで、デキサメタゾンは、連続的ではなく断続的に投与される。

【0289】

式（I）もしくは本明細書に記載されるような式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙されると共に本明細書に記載されるような化合物、またはその塩は、がん性細胞、精製腫瘍抗原（組換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む）、細胞、及び免疫刺激性サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトされた細胞等の別の免疫原性物質と組み合わせることができる。使用することができる腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、gp100のペプチド、MAGE抗原、Trp-2、MART-1、及び／またはチロシナーゼ等の黒色腫抗原のペプチド、またはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞が挙げられる。

【0290】

式（I）もしくは本明細書に記載されるような式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙されると共に本明細書に記載されるような化合物、またはその塩は、がんの処置のために、ワクチン接種プロトコルと組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、腫瘍細胞は、GM-CSFを発現するように形質導入される。一部の実施形態では、腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス（HPV）、肝炎ウイルス（HBV及びHCV）、及びカポジヘルペス肉腫ウイルス（KHSV）等の、ヒトがんに関係があるとされるウイルスからのタンパク質を含む。一部の実施形態では、本開示の化合物は、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質等の腫瘍特異的抗原と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、式（I）もしくは本明細書に記載さ

れるような式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙されると共に本明細書に記載されるような化合物、またはその塩は、強力な抗腫瘍応答を活性化するための樹状細胞の免疫化と組み合わせることができる。

【0291】

本開示の化合物は、F e アルファまたは F e ガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞に標的化する二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用することができる。本開示の化合物はまた、宿主の免疫応答性を活性化する大環状ペプチドと組み合わせることもできる。

【0292】

一部のさらなる実施形態では、本開示の化合物と他の治療剤との組み合わせは、骨髄移植または幹細胞移植の前、最中、及び／または後に患者に投与することができる。本開示の化合物は、造血系起源の様々な腫瘍の処置のために、骨髄移植と組み合わせて使用することができる。

【0293】

式 (I) もしくは本明細書に記載されるような式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙されると共に本明細書に記載されるような化合物、またはその塩は、病原体、毒素、及び自己抗原に対する免疫応答を刺激するために、ワクチンと組み合わせて使用することができる。この治療手法が特に有用であり得る病原体の例としては、現在のところ有効なワクチンが存在しない病原体、または従来のワクチンの有効性が完全に満たない病原体が挙げられる。これらには、H I V、肝炎 (A 型、B 型、及び C 型)、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、*Staphylococcus aureus*、*Pseudomonas Aeruginosa* が含まれるが、これらに限定されない。

【0294】

本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こすウイルスには、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザ、A 型、B 型、C 型、または D 型肝炎ウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、エボラウイルス、麻疹ウイルス、ヘルペスウイルス (例えば、V Z V、H S V - 1、H A V - 6、H S V - I I、及び C M V、エプスタイン・バーウイルス)、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、H T L V ウイルス、デング熱ウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、J C ウイルス、及びアルボウイルス脳炎ウイルスが含まれるが、これらに限定されない。

【0295】

本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こす病原性細菌には、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリア、*staphylococci*、*streptococci*、*pneumococci*、*meningococci*、及び *conococci*、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュドモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、桿菌、コレラ、破傷風、ボツリヌス中毒症、炭疽菌、疫病、レプトスピラ症、及びライム病の細菌が含まれるが、これらに限定されない。

【0296】

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

【0297】

本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こす病原性寄生虫には、*Entamoeba histolytica*、*Balantidium coli*、*Naegleria fowleri*、*Acanthamoeba* 種属、*Giardia lamblia*、*Cryptosporidium* 種属、*Pneumocystis carinii*、*Plasmodium vivax*、*Babesia microti*、*Trypanosoma brucei*、*Trypanosoma cruzi*、*Leishmania donovani*、*Toxoplasma gondii*、及び *Nippostrongylus brasiliensis* が含まれるが、これらに限定されない。

【0298】

1つよりも多くの医薬品が患者に投与される場合、それらは、同時に、別個に、順次に、または組み合わせて（例えば、2つよりも多くの薬剤の場合）投与することができる。

【0299】

これらの化学療法剤のうちのほとんどを安全かつ有効に投与する方法は、当業者に既知である。加えて、それらの投与は、標準文献に記載される。例えば、化学療法剤のうちの多くの投与については、「Physicians' Desk Reference」（PDR、例えば、1996年版、Medical Economics Company、Montvale, NJ）に記載され、同文献の開示は、参照によりあたかもその全体が記載されたかのように本明細書に援用される。

【0300】

II. 免疫チェックポイント療法

本開示の化合物は、がんまたは感染症等の疾患の処置のために、1つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用することができる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、*CDL-1*、*CD20*、*CD28*、*CD40*、*CD70*、*CD122*、*CD96*、*CD73*、*CD47*、*CDK2*、*GITR*、*CSF1R*、*JAK*、*PI3K* デルタ、*PI3K* ガンマ、*TAM*、アルギナーゼ、*HPK1*、*CD137*（別名、4-1BB）、*ICOS*、*A2AR*、*B7-H3*、*B7-H4*、*BTLA*、*CTLA-4*、*LAG3*、*TIM3*、*TLR*（*TLR7/8*）、*TIGIT*、*CD112R*、*VISTA*、*PD-1*、*PD-L1* 及び *PD-L2* 等の免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が含まれる。一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子は、*CD27*、*CD28*、*CD40*、*ICOS*、*OX40*、*GITR*、及び *CD137* から選択される刺激性チェックポイント分子である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子は、*A2AR*、*B7-H3*、*B7-H4*、*BTLA*、*CTLA-4*、*IDO*、*KIR*、*LAG3*、*PD-1*、*TIM3*、*TIGIT*、及び *VISTA* から選択される阻害性チェックポイント分子である。一部の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、*KIR* 阻害剤、*TIGIT* 阻害剤、*LAIR1* 阻害剤、*CD160* 阻害剤、*2B4* 阻害剤、及び *TGFR* ベータ阻害剤から選択される1つまたは複数の薬剤と組み合わせて使用することができる。

【0301】

一部の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、免疫チェックポイント分子、例えば、*OX40*、*CD27*、*GITR*、及び *CD137*（別名、4-1BB）の1つまたは複数のアゴニストと組み合わせて使用することができる。

【0302】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗 *PD1* 抗体、抗 *PD-L1* 抗体、または抗 *CTLA-4* 抗体である。

【0303】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、*PD-1* または *PD-L1* の阻害剤、例えば、抗 *PD-1* または抗 *PD-L1* モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗 *PD-1* または抗 *PD-L1* 抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、センプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、チスレリズマブ、スパルタリズマブ（*PDR001*）、セトレリマブ（*JNJ-6*

10

20

30

40

50

3723283)、トリパリマブ(JS001)、カムレリズマブ(SHR-1210)、シンチリマブ(IBM308)、AB122(GLS-010)、AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、BMS936559、JTX-4014、BGB-108、SHR-1210、MEDI4736、FAZ053、BCD-100、KN035、CS1001、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、SHR-1316、CBT-502(TQB2450)、A167(KL-A167)、STI-A101(ZKAB001)、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、TSR-042、またはLY3300054である。一部の実施形態では、PD-1またはPD-L1の阻害剤は、米国特許第7,488,802号、同第7,943,743号、同第8,008,449号、同第8,168,757号、同第8,217,149号、WO03042402、WO2008156712、WO2010089411、WO2010036959、WO2011066342、WO2011159877、WO2011082400、またはWO2011161699に開示されるものであり、同文献は各々、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0304】

一部の実施形態では、抗体は、抗PD-1抗体、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、シンチリマブ、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、またはTSR-042である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、またはシンチリマブである。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブである。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、セミプリマブである。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、スパルタリズマブである。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、カムレリズマブである。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、セトレリマブである。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、トリパリマブである。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、シンチリマブである。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、AB122である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、AMP-224である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、JTX-4014である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、BGB-108である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、BCD-100である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、BAT1306である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、LZM009である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、AK105である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、HLX10である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、TSR-042である。一部の実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペムブロリズマブである。一部の実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、MGA012である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、SHR-1210である。他の抗がん剤(複数可)には、4-1BB等の抗体治療薬(例えば、ウレルマブ(urelumab)、ウトミルマブ(utomilumab))が含まれる。一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、チスレリズマブ、BMS-935559、MEDI4736、アテゾリズマブ(MPDL3280A(別名、RG7446))、アベルマブ(MSB0010718C)、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、またはLY3300054である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはチスレリズマブである。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、アベルマブ

10

20

30

40

50

である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、デュルバルマブである。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、チスレリズマブである。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、BMS-935559である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、MED14736である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、FAZ053である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、KN035である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、CS1001である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、SHR-1316である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、CBT-502である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、A167である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、STI-A101である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、CK-301である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、BGB-A333である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、MSB-2311である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、HLX20である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、LY3300054である。

【0305】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1に結合する低分子、またはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1に結合してそれを内部移行させる低分子、またはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、US2018/0179201、US2018/0179197、US2018/0179179、US2018/0179202、US2018/0177784、US2018/0177870、米国第16/369,654号（2019年3月29日出願）、及び米国第62/688,164号にあるものから選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、同文献の各々は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0306】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、KIR、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、及びTGFRベータの阻害剤である。

【0307】

一部の実施形態では、阻害剤は、MCLA-145である。

【0308】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。一部の実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、またはCP-675,206である。

【0309】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば、抗LAG3抗体である。一部の実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS-986016、LAG525、INCAGN2385、またはエフチラギモド（eftilagimod）アルファ（IMP321）である。

【0310】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD73の阻害剤である。一部の実施形態では、CD73の阻害剤は、オレクルマブである。

【0311】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIGITの阻害剤である。一部の実施形態では、TIGITの阻害剤は、OMP-31M32である。

【0312】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、VISTAの阻害剤である。一部の実施形態では、VISTAの阻害剤は、JNJ-61610588またはCA-170である。

【0313】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、B7-H3の阻害剤である。一部の実施形態では、B7-H3の阻害剤は、エノブリツズマブ、MGD009、ま

10

20

30

40

50

たは 8 H 9 である。

【 0 3 1 4 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、K I R の阻害剤である。
一部の実施形態では、K I R の阻害剤は、リリルマブまたは I P H 4 1 0 2 である。

【 0 3 1 5 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、A 2 a R の阻害剤である。
一部の実施形態では、A 2 a R の阻害剤は、C P I - 4 4 4 である。

【 0 3 1 6 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、T G F - ベータの阻害剤である。一部の実施形態では、T G F - ベータの阻害剤は、トラベデルセン、ガルニセルチブ (g a l u s e r t i n i b) 、または M 7 8 2 4 である。

10

【 0 3 1 7 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、P I 3 K - ガンマの阻害剤である。一部の実施形態では、P I 3 K - ガンマの阻害剤は、I P I - 5 4 9 である。

【 0 3 1 8 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 4 7 の阻害剤である。
一部の実施形態では、C D 4 7 の阻害剤は、H u 5 F 9 - G 4 または T T I - 6 2 1 である。

【 0 3 1 9 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 7 3 の阻害剤である。
一部の実施形態では、C D 7 3 の阻害剤は、M E D I 9 4 4 7 である。

20

【 0 3 2 0 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 7 0 の阻害剤である。
一部の実施形態では、C D 7 0 の阻害剤は、クサツズマブまたは B M S - 9 3 6 5 6 1 である。

【 0 3 2 1 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、T I M 3 の阻害剤、例えば、抗 T I M 3 抗体である。一部の実施形態では、抗 T I M 3 抗体は、I N C A G N 2 3 9 0 、M B G 4 5 3 、または T S R - 0 2 2 である。

【 0 3 2 2 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 2 0 の阻害剤、例えば、抗 C D 2 0 抗体である。一部の実施形態では、抗 C D 2 0 抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。

30

【 0 3 2 3 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、O X 4 0 、C D 2 7 、C D 2 8 、G I T R 、I C O S 、C D 4 0 、T L R 7 / 8 、及び C D 1 3 7 (別名、4 - 1 B B) のアゴニストである。

【 0 3 2 4 】

一部の実施形態では、C D 1 3 7 のアゴニストは、ウレルマブである。一部の実施形態では、C D 1 3 7 のアゴニストは、ウトミルマブである。

40

【 0 3 2 5 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、G I T R の阻害剤である。一部の実施形態では、G I T R のアゴニストは、T R X 5 1 8 、M K - 4 1 6 6 、I N C A G N 1 8 7 6 、M K - 1 2 4 8 、A M G 2 2 8 、B M S - 9 8 6 1 5 6 、G W N 3 2 3 、M E D I 1 8 7 3 、または M E D I 6 4 6 9 である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、O X 4 0 のアゴニスト、例えば、O X 4 0 アゴニスト抗体または O X 4 0 L 融合タンパク質である。一部の実施形態では、抗 O X 4 0 抗体は、I N C A G N 0 1 9 4 9 、M E D I 0 5 6 2 (タボリマブ (t a v o l i m a b)) 、M O X R - 0 9 1 6 、P F - 0 4 5 1 8 6 0 0 、G S K 3 1 7 4 9 9 8 、B M S - 9 8 6 1 7 8 、または 9 B 1 2 である。一部の実施形態では、O X 4 0 L 融合タンパク質は、

50

MEDI6383である。

【0326】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD40のアゴニストである。一部の実施形態では、CD40のアゴニストは、CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M、またはChilob 7/4である。

【0327】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ICOSのアゴニストである。一部の実施形態では、ICOSのアゴニストは、GSK-3359609、JTX-2011、またはMEDI-570である。

【0328】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD28のアゴニストである。一部の実施形態では、CD28のアゴニストは、セラリズマブである。

【0329】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD27のアゴニストである。一部の実施形態では、CD27のアゴニストは、バルリルマブである。

【0330】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、TLR7/8のアゴニストである。一部の実施形態では、TLR7/8のアゴニストは、MEDI9197である。

【0331】

本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、二重特異性抗体のドメインのうちの一方は、PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3、またはTGFβ受容体を標的とする。一部の実施形態では、二重特異性抗体は、PD-1及びPD-L1に結合する。一部の実施形態では、PD-1及びPD-L1に結合する二重特異性抗体は、MCLA-136である。一部の実施形態では、二重特異性抗体は、PD-L1及びCTLA-4に結合する。一部の実施形態では、PD-L1及びCTLA-4に結合する二重特異性抗体は、AK104である。

【0332】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、1つまたは複数の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、代謝酵素阻害剤は、IDO1、TDO、またはアルギナーゼの阻害剤である。IDO1阻害剤の例としては、エパカドスタット、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099、及びLY338196が挙げられる。

【0333】

全体を通して提供されるように、追加の化合物、阻害剤、薬剤等は、本化合物と単一のもしくは連続した剤形で組み合わせることができるか、またはそれらは、別個の剤形として同時もしくは順次に投与することができる。

【0334】

薬学的製剤及び剤形

医薬品として用いられる場合、本開示の化合物は、薬学的組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は、薬学分野で周知の様式で調製することができ、局所処置が所望されるか、または全身処置が所望されるか、及び処置対象となる領域に応じて、様々な経路によって投与することができる。投与は、局所（経皮、上皮、眼、ならびに鼻腔内、膈内、及び直腸送達を含めた粘膜へのものを含む）、肺（例えば、噴霧器によるものを含めた粉末またはエアロゾルの吸入または吹送によって；気管内または鼻腔内）、経口、または非経口であり得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内または注射もしくは注入；または頭蓋内、例えば、髄腔内もしくは脳室内投与が含まれる。非経口投与は、単回ボラス用量の形態であり得るか、または、例えば、連続灌流ポンプに

10

20

30

40

50

よるものであってもよい。局所投与用の薬学的組成物及び製剤には、経皮吸収型貼付剤、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐剤、スプレー剤、液剤、及び散剤が含まれ得る。従来の薬学的担体、水性、粉末、または油性基剤、増粘剤等が必要であるか、または望ましい場合がある。

【0335】

本開示はまた、1つまたは複数の薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて、活性成分として本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する、薬学的組成物も含む。一部の実施形態では、組成物は、局所投与に好適である。本開示の組成物を作製する際、活性成分は、典型的には、賦形剤と混合されるか、賦形剤によって希釈されるか、または、例えば、カプセル、小袋、紙、もしくは他の容器の形態でかかる担体内に封入される。賦形剤が希釈剤としての機能を果たす場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒体として作用する、固体、半固体、または液体材料であり得る。故に、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、小袋、カシェ剤、エリキシル、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中で）、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射液、ならびに滅菌包装散剤の形態であり得る。

10

【0336】

製剤を調製する際、活性化合物は、他の成分と組み合わせる前に、適切な粒径を提供するように粉碎され得る。活性化合物が実質的に不溶性である場合、それは200メッシュ未満の粒径まで粉碎され得る。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤中で実質的に均一な分布、例えば、約40メッシュを提供するように粉碎することによって、調整することができる。

20

【0337】

本開示の化合物は、錠剤形成及び他の製剤タイプに適切な粒径を得るように、湿式粉碎等の既知の粉碎手順を使用して粉碎されてもよい。本開示の化合物の微細分割（ナノ粒子）調製物は、当該技術分野で既知のプロセスによって調製することができ、例えば、国際出願第WO2002/000196号を参照されたい。

【0338】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤は、追加として、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱油等の滑沢剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピル等の保存剤；甘味剤；ならびに風味剤を含むことができる。本開示の組成物は、当該技術分野で既知の手順を用いることによって、患者への投与後に活性成分の迅速、持続、または遅延放出を提供するように製剤化することができる。

30

【0339】

組成物は、単位剤形で製剤化することができ、各投薬量が約5～約1000mg（1g）、またはそれよりも多く、例えば、約100～約500mgの活性成分を含有する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物に対する単位投薬量（unitary dosage）として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位が、好適な薬学的賦形剤に関連して所望の治療効果を生み出すように算出された既定量の活性材料を含有する。

40

【0340】

一部の実施形態では、本開示の組成物は、約5～約50mgの活性成分を含有する。当業者であれば、これが、約5～約10、約10～約15、約15～約20、約20～約25、約25～約30、約30～約35、約35～約40、約40～約45、または約45～約50mgの活性成分を含有する組成物を体现することを理解しよう。

【0341】

一部の実施形態では、本開示の組成物は、約50～約500mgの活性成分を含有する

50

。当業者であれば、これが、約50～約100、約100～約150、約150～約200、約200～約250、約250～約300、約350～約400、または約450～約500mgの活性成分を含有する組成物を体現することを理解しよう。

【0342】

一部の実施形態では、本開示の組成物は、約500～約1000mgの活性成分を含有する。当業者であれば、これが、約500～約550、約550～約600、約600～約650、約650～約700、約700～約750、約750～約800、約800～約850、約850～約900、約900～約950、または約950～約1000mgの活性成分を含有する組成物を体現することを理解しよう。

【0343】

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

【0344】

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

【0345】

錠剤等の固体組成物を調製する場合、主活性成分が薬学的賦形剤と混合されて、本開示の化合物の均一な混合物を含有する固体予備処方（*pre formulation*）組成物を形成する。これらの予備処方組成物を均一と称する場合、活性成分は、典型的には、組成物が錠剤、丸剤、及びカプセル等の等しく有効な単位剤形に容易に細分され得るように、組成物全体に一樣に分散している。次いで、この固体予備処方物は、例えば、約0.1～約1000mgの本開示の活性成分を含有する、上述のタイプの単位剤形に細分される。

【0346】

本開示の錠剤または丸剤は、コーティングされるか、または別様に調合されて、長期的作用の利点をもたらす剤形を提供することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬量（*inner dosage*）及び外側投薬量（*outer dosage*）構成成分を含むことができ、後者が前者を覆う外被の形態にある。これら2つの構成成分は、腸溶層によって隔てられ得、この腸溶層は胃内での崩壊に耐え、内側構成成分が無傷で十二指腸の中を通過するか、または放出が遅延されることを可能にするように機能する。様々な材料をかける腸溶層またはコーティングに使用することができ、かかる材料は、いくつかのポリマー酸、ならびにポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースのような材料との混合物を含む。

【0347】

経口投与または注射による投与用に本開示の化合物及び組成物が組み込まれ得る液体形態は、水性液剤、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁剤、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油等の食用油で風味付けされた乳剤、ならびにエリキシル及び類似の薬剤ビヒクルを含む。

【0348】

吸入または吹送用の組成物は、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の液剤及び懸濁剤、ならびに散剤を含む。液体または固体組成物は、上述されるような好適な薬学的に許容される賦形剤を含有してもよい。一部の実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために口または鼻呼吸経路によって投与される。組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧された液剤は、噴霧デバイスから直接吸入されてもよいし、または噴霧デバイスは、顔面マスク、テント、もしくは断続的陽圧呼吸機器に取り付けることができる。液剤、懸濁剤、または粉末組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから経口または鼻腔投与することができる。

10

20

30

40

50

【0349】

局所製剤は、1つまたは複数の従来の担体を含有一し得る。一部の実施形態では、軟膏は、水、及び例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリン等から選択される1つまたは複数の疎水性担体を含有一し得る。クリームは、水をグリセロールならびに1つまたは複数の他の構成成分、例えば、モノステアリン酸グリセリン、PEG-モノステアリン酸グリセリン、及びセチルステアリルアルコールと組み合わせたものに基づくことができる。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を、例えば、グリセロール、ヒドロキシエチルセルロース等といった他の構成成分と好適に組み合わせて使用して製剤化することができる。一部の実施形態では、局所製剤は、本開示の化合物を少なくとも約0.1、少なくとも約0.25、少なくとも約0.5、少なくとも約1、少なくとも約2、または少なくとも約5重量%含有する。局所製剤は、例えば100gのチューブに好適に包装され得、これは任意選択で、選択の適応症、例えば、乾癬または他の皮膚病態の処置に関する説明書に関連付けられる。

10

【0350】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されているもの、予防または治療といった投与の目的、患者の状態、投与様式等に応じて様々であろう。治療用途では、組成物は、疾患をすでに患っている患者に、疾患及びその合併症の症状を治療するか、または少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で投与することができる。有効用量は、処置されている病状、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び全身状態等といった要因に応じた担当臨床医の判断に左右されよう。

20

【0351】

患者に投与される組成物は、上述の薬学的組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の滅菌技法によって滅菌することができるか、または滅菌濾過され得る。水性液剤は、そのまま使用するために包装され得るか、または凍結乾燥され得、凍結乾燥された調製物が、投与前に滅菌水性担体と組み合わせられる。化合物の調製物のpHは、典型的には3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8であろう。上述の賦形剤、担体、または安定剤のうちのある特定のものの使用は、薬学的塩の形成をもたらすことが理解されよう。

【0352】

本開示の化合物の治療的投薬量は、例えば、処置が行われる特定の用途、化合物の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医師の判断により様々であり得る。薬学的組成物中の本開示の化合物の割合または濃度は、投薬量、化学的性質（例えば、疎水性）、及び投与経路を含めたいくつかの要因に応じて様々であり得る。例えば、本開示の化合物は、非経口投与用に、約0.1~約10w/v%の化合物を含有する生理的緩衝水溶液中で提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、1日当たり約1µg/kg体重~約1g/kg体重である。一部の実施形態では、用量範囲は、1日当たり約0.01mg/kg体重~約100mg/kg体重である。投薬量は、疾患または障害の進行のタイプ及び程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の生物学的効果比、賦形剤の製剤形態、ならびにその投与経路のような可変要素に左右される可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から導出された用量応答曲線から外挿することができる。

30

40

【0353】

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

【0354】

標識化合物及びアッセイ方法

本開示の別の態様は、標識化合物の阻害結合によって、ヒトを含めた組織試料中でCDK2の位置を特定して、それを定量するため、及びCDK2活性化因子を特定するために、画像化技法のみならず、インビトロ及びインビボの両方でのアッセイにおいても有用で

50

あろう本開示の標識化合物（放射標識、蛍光標識等）に関する。本開示の化合物の原子のうちの1個または複数の置換もまた、差異化されたADME（吸着、分布、代謝、及び排泄）を生み出す上で有用であり得る。したがって、本開示は、かかる標識または置換化合物を含有するCDK2アッセイを含む。

【0355】

本開示は、本開示の同位体標識化合物をさらに含む。「同位体的」または「放射標識」化合物とは、本開示の化合物において、1個または複数の原子が、典型的に自然界で見出される（すなわち、天然に存在する）原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と置き換えまたは置換されているものである。本開示の化合物に組み込まれ得る好適な放射性核種には、 ^2H （ジュウテリウムを表してDとも記述される）、 ^3H （トリチウムを表してTとも記述される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、及び ^{131}I が含まれるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物における1個または複数の水素原子が、ジュウテリウム原子と置き換えられ得る（例えば、 $-\text{CD}_3$ で $-\text{CH}_3$ を置換する等、式（I）の C_{1-6} アルキル基の1個または複数の水素原子が任意選択で、ジュウテリウム原子で置換され得る）。一部の実施形態では、開示される式（例えば、式（I））のアルキル基が、全て重水素化（per deuterated）され得る。

【0356】

本明細書に提示される化合物の1個または複数の構成原子が、天然または非天然で豊富な原子の同位体で置き換えまたは置換され得る。一部の実施形態では、該化合物は、少なくとも1個のジュウテリウム原子を含む。例えば、本明細書に提示される化合物における1個または複数の水素原子が、ジュウテリウム原子と置き換えまたは置換され得る（例えば、 $-\text{CD}_3$ で $-\text{CH}_3$ ）を置換する等、 C_{1-6} アルキル基の1個または複数の水素原子がジュウテリウム原子と置き換えられ得る）。一部の実施形態では、該化合物は、2個以上のジュウテリウム原子を含む。一部の実施形態では、該化合物は、1～2、1～3、1～4、1～5、または1～6個のジュウテリウム原子を含む。一部の実施形態では、化合物における水素原子の全てが、ジュウテリウム原子と置き換えまたは置換され得る。

【0357】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるような、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロアリール置換基、または $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレン連結基の炭素原子に結合した1、2、3、4、5、6、7、または8個の水素原子が、任意選択で、ジュウテリウム原子と置き換えられる。

【0358】

同位体を有機化合物に含めるための合成方法は、当該技術分野で既知である（Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas, New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971、The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765、The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011）。同位体標識化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び／またはアッセイ等の種々の研究で使用する事ができる。

【0359】

ジュウテリウム等のより重い同位体での置換は、代謝安定性がより大きいことから生じるある特定の治療上の利点、例えば、増加したインビボ半減期または低減された必要投薬量をもたらす得、それ故、一部の状況で好ましい場合がある。（例えば、A. Kerek

10

20

30

40

50

es et al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201–210、R. Xu et al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308–312を参照されたい)。特に、1つまたは複数の代謝部位での置換は、治療上の利点のうちの1つまたは複数をもたらし得る。

【0360】

本放射標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射標識化合物の具体的な用途に左右されよう。例えば、インビトロCDK2標識及び競合アッセイの場合、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、または ^{35}S を組み込む化合物が有用であり得る。放射線を用いた画像化用途では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、または ^{77}Br が有用であり得る。

10

【0361】

「放射標識」または「標識化合物」とは、少なくとも1つの放射性核種を組み込んだ化合物であることが理解される。一部の実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、及び ^{82}Br からなる群から選択される。

【0362】

本開示は、放射性同位体を本開示の化合物に組み込むための合成方法をさらに含むことができる。放射性同位体を有機化合物に組み込むための合成方法は、当該技術分野で周知であり、当業者であれば、本開示の化合物に適用可能な方法を容易に認識しよう。

【0363】

本開示の標識化合物をスクリーニングアッセイで使用して、化合物を特定／評価することができる。例えば、標識されている、新たに合成または特定された化合物（すなわち、試験化合物）は、CDK2と接触させたときのその濃度変動を、標識の追跡を通して監視することによって、CDK2に結合してそれを活性化するその能力に関して評価することができる。例えば、試験化合物（標識）は、CDK2を阻害することが知られている別の化合物（すなわち、標準化合物）の結合を低減するその能力に関して評価することができる。したがって、CDK2への結合を標準化合物と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性と直接相関がある。逆に、一部の他のスクリーニングアッセイでは、標準化合物が標識されており、試験化合物は標識されていない。したがって、標準化合物と試験化合物との間の競合を評価するために、標識された標準化合物の濃度が監視され、試験化合物の相対的な結合親和性がそのようにして確認される。

20

30

【0364】

キット

本開示はまた、CDK2関連疾患または障害（例えば、がん、炎症性疾患、心血管疾患、または神経変性疾患等）の処置または予防において有用な、医薬品キットも含み、これは、治療上有効量の本開示の化合物を含む薬学的組成物を収容する1つまたは複数の容器を含む。当業者には容易に明らかとなるが、かかるキットは、所望であれば、例えば、1つまたは複数の薬学的に許容される担体を含む容器、追加の容器等といった、種々の従来の医薬品キットの構成要素のうちの1つまたは複数を含み得る。投与される構成成分の分量を示す、添付文書もしくはラベルのいずれかとしての説明書、投与のためのガイドライン、及び／または構成成分の混合のためのガイドラインもまた、キットに含まれ得る。

40

【0365】

バイオマーカー及び薬力学的マーカー

本開示はさらに、CDK2阻害剤（本明細書で使用される「CDK2阻害剤」とは、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩を指す）の投与が有効である可能性が高い、CDK2に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスクがあるヒト対象を特定するための、予測マーカー（例えば、バイオマーカー及び薬力学的マーカー、例えば、遺伝子コピー数、遺伝子配列、発現レベル、またはリン酸化レベル）を提供する。本開示はまた、CDK2阻害剤に応答している、CDK2に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスク

50

があるヒト対象を特定するための、薬力学的マーカー（例えば、リン酸化レベル）も提供する。CCNE1、p16、及びRb S780の使用は、WO2020/168178（及び米国出願第16/791,561号）にさらに記載され、同文献の図及び開示は参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0366】

該方法は、少なくとも部分的には、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A（「CDKN2A」（「p16」とも称される））の機能的状態が、患者の層別化において使用するのに好適な、G1/S特異的サイクリン-E1-（「CCNE1-」）増幅細胞におけるCDK2標的療法への感受性を予測するためのバイオマーカーであるという発見に基づく。加えて、本発明は、少なくとも部分的には、CCNE1増幅細胞株において、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるヒト網膜芽細胞腫関連タンパク質（「Rb」）のリン酸化のレベルが、CDK2活性についての薬力学的マーカーであり、例えば、CDK2阻害剤による処置の進行またはそれに対する応答性を監視する等、細胞アッセイまたは前臨床及び臨床用途でのCDK2酵素活性の測定において使用するのに好適であるという発見に基づく。

【0367】

CCNE1及びp16

CCNE1及びp16は、組み合わせて、CDK2に関連する疾患または障害を有する対象の、CDK2阻害剤に対する応答性（例えば、疾患寛解／消散により証拠付けられるような疾患の改善）を予測する上で有用な遺伝子として実施例で特定された。

【0368】

p16（別名、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A、サイクリン依存性キナーゼ4阻害剤A、複数腫瘍抑制因子（multiple tumor suppressor）1、及びp16-INK4a）は、CDK4及びCDK6と相互作用することによって正常細胞の増殖の負の調節因子として作用する。p16は、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A（「CDKN2A」）遺伝子（GenBank受託番号NM_000077）によってコードされる。CDKN2A遺伝子の細胞発生（cytogenic）位置は、9p21.3であり、これは9番染色体の短（p）腕、位置21.3である。CDKN2A遺伝子の分子的な位置は、9番染色体上の塩基対21,967,752～21,995,043（Homo sapiens Annotation Release 109、GRCh38.p12）である。p16をコードする遺伝子における遺伝子及びエピジェネティック異常は、老化からの逃避及びがん形成につながると考えられる（Okamoto et al., 1994, PNAS 91(23):11045-9）。p16をコードする遺伝子における遺伝子異常の非限定的な例は、下記の表Aに記載される。ヒトp16のアミノ酸配列が下記に提供される（GenBank受託番号NP_000068/UniProtKB受託番号P42771）。

【化36】

1 MEPAAGSSME PSADWLATAA ARGRVEEVRA LLEAGALPNA PNSYGRRIQ VMMMG SARVA
61 ELLLLHGAEP NCADPATLTR PVHDAAREGF LDTLVVLHRA GARLDVRDAW GRLPVDLAE
121 LGHRDVARYL RAAAGGTRGS NHARIDAAEG PSDIPD（配列番号1）

【0369】

CCNE1は、G1/S移行における細胞周期の制御に必須の細胞周期因子である（Ohtsubo et al., 1995, Mol. Cell. Biol. 15:2612-2624）。CCNE1は、CDK2と相互作用してセリン／スレオニンキナーゼホロ酵素複合体を形成する、CDK2の調節サブユニットとして作用する。このホロ酵素複合体のCCNE1サブユニットは、当該複合体の基質特異性を提供する（Honda et al., 2005, EMBO 24:452-463）。CCNE1は、サイクリンE1（「CCNE1」）遺伝子（GenBank受託番号NM_001238）によってコード

される。ヒトCCNE1のアミノ酸配列が下記に提供される（GenBank受託番号NP_001229／UniProtKB受託番号P24864）。

【化37】

```
1 mpreerrda kerdtnkedg gaefrsarsk rkanvtvflq dpdeemakid rtardqcgsg
61 pwdnnnavcad pcsliptpdk edddrvypns tckpriaps rgsplpvlsw anreevwkim
121 lnkekytlrd qhflcqhpil qpkmrailld wlmevcevyk lhretfyla dffdrymatq
181 envvktllql igisslfiaa kleciyppkl hqfayvtdga csgdeiltme lmimkalkwr
241 lsplivswl nvymqvayln dlhevllpqy pqqifiquae lldlcvlvdv clefpygila
301 asalyhfss elmqkvsgyq wcdiencvkw mvpfamvire tgssklkhfr gvadedahni
361 qthrdslldl dkarakkaml seqnrasplp sglltpqsg kkqssgpema (配列番号2)
```

10

【0370】

実施例は、CDK2ノックダウンがCCNE1増幅細胞株の増殖を阻害するが、CCNE1非増幅細胞株の増殖は阻害しないことを実証する。逆に、実施例は、CDK4／6阻害がCCNE1非増幅細胞株の増殖を阻害するが、CCNE1増幅細胞株の増殖は阻害しないことを示す。実施例は、CDK2阻害剤で処理されたCCNE1増幅細胞における細胞増殖の観察された阻害のために正常な（例えば、非変異または非欠失）p16遺伝子の存在が必要とされることをさらに実証する。したがって、CCNE1及びp16は一緒に、組合せバイオマーカー（combination biomarker）である。すなわち、CDK2阻害剤での処理に応答する細胞は、CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを表すと共に、p16タンパク質（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質）をコードするヌクレオチド配列（例えば、遺伝子またはmRNA）を有する、及び／またはp16タンパク質の存在を有する一方で、CDK2阻害剤での処理に応答しない対照細胞は、CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有しないと共に、p16タンパク質をコードする遺伝子の変異または欠失を有する、及び／またはp16タンパク質の発現を欠いている傾向がある。

20

【0371】

故に、本開示は、CDK2に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスクがあるヒト対象の処置方法を提供し、該方法は、ヒト対象にCDK2阻害剤を投与することを含み、該ヒト対象は、(i) (a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列を有する、(b) 1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたCDKN2A遺伝子を有する、及び／または(c) p16タンパク質を発現する、かつ(ii) (a) CCNE1遺伝子の増幅を有する、及び／または(b) ヒト対象から得られた生体試料中で、CCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有すると以前に決定されている。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の予測方法は、対象がCDK2阻害剤での処置に応答することを、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または100%の確度で予測する。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載の予測方法が、CDK2に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスクがある10人の対象に適用され、本明細書に記載の予測方法に基づいてそれら10人の対象のうち8人がCDK2阻害剤での処置に応答すると予測され、それら8人の対象のうち7人がCDK2阻害剤での処置に実際応答する場合、この予測方法は、87.5%（7割る8）の確度を有する。対象が、例えば、症状の低減または緩和、疾患寛解／消散等により証拠付けられるような疾患状態の何らかの改善を示す場合、その対象は、CDK2阻害剤に応答すると見なされる。

30

40

【0372】

50

一部の実施形態では、対象は、CDK2に関連する疾患または障害を有する。一部の実施形態では、ヒト対象は、(i) (a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列、及び／または(b) 1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたCDKN2A遺伝子を有する、かつ(ii) ヒト対象から得られた生体試料中でCCNE1遺伝子の増幅を有すると以前に決定されている。一部の実施形態では、CDKN2A遺伝子は、配列番号1のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードする。具体的な実施形態では、CDKN2A遺伝子は、配列番号1のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードする。

【0373】

具体的な実施形態では、CDKN2A遺伝子における1つまたは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失は、表Aに記載されるようなものである。具体的な実施形態では、CDKN2A遺伝子における1つまたは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失は、Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574, 1999、Liggett and Sidransky, Biology of Neoplasia, Journal of Oncology, 16(3):1197-1206, 1998、及びCairns et al., Nature Genetics, 11:210-212, 1995に記載されるようなものであり、同文献の各々は参照によりその全体が本明細書に援用される。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 A. CDKN2A 遺伝子置換、欠失、及び修飾

説明	参照(複数可)
CDKN2A 遺伝子のコドン 232 をアルギニンコドンから終止コドンに変換する C から T の塩基転位	RefSNP 受託番号 rs121913388、Kamb et al., Science 264: 436-440, 1994
p16 タンパク質を著しく切り詰めることが予測されるリーディングフレームシフトを引き起こす、ヌクレオチド 225 における生殖細胞系 19 塩基対欠失	RefSNP 受託番号 rs587776716、Gruis et al., Nature Genet. 10: 351-353, 1995
CDKN2A 遺伝子のヌクレオチド 363~368 における 6 塩基対欠失	ClinVar 受託番号 RCV000010017.2、Liu et al., Oncogene 11: 405-412, 1995
配列番号 1 のアミノ酸 101 位に対応するグリシンをトリプトファンと置換することが予測される染色体 9:21971058 における変異	RefSNP 受託番号 rs104894094、Ciotti et al., Am. J. Hum. Genet. 67: 311-319, 2000
CDKN2A 遺伝子のエクソン 2 内のヌクレオチド 332 におけるインフレーム 3 塩基対重複を構成する生殖細胞系変異	ClinVar 受託番号 RCV000010020.3、Borg et al., Cancer Res. 56: 2497-2500, 1996
配列番号 1 のアミノ酸 53 位に対応するメチオニンをイソロイシンと置換することが予測される変異	RefSNP 受託番号 rs104894095、Harland et al., Hum. Molec. Genet. 6: 2061-2067, 1997
配列番号 1 のアミノ酸 24 位に対応するアルギニンをプロリンと置換することが予測される変異	RefSNP 受託番号 rs104894097、Monzon et al., New Eng. J. Med. 338: 879-887, 1998
染色体 9 の 21974795~21974796(順方向鎖)の間に挿入された 24 塩基対リピート	RefSNP 受託番号 rs587780668、Pollock et al., Hum. Mutat. 11: 424-431, 1998)
CDKN2A 遺伝子のヌクレオチド 34 における G から T の塩基転換	ClinVar 受託番号 RCV000010024.5、Liu et al., Nature Genet. 21: 128-132, 1999
CDKN2A の p14(ARF)特異的エクソン 1-ベータの欠失	ClinVar 受託番号 RCV000010026.2、Randerson-Moor et al., Hum. Molec. Genet. 10: 55-62, 2001
配列番号 1 のアミノ酸 126 位に対応するバリンをイソロイシンと置換することが予測される変異	RefSNP 受託番号 rs104894098、Goldstein et al., Brit. J. Cancer 85: 527-530, 2001

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

説明	参照(複数可)
mRNA の異常スプライシングをもたらす、エクソン 3 の 5'側で 105 塩基の偽 GT スプライスドナー部位を作成する CDKN2A 遺伝子のイントロン 2 内の塩基転位(IVS2-105 A-G)	ClinVar 受託番号 RCV000010028.3、Harland et al., Hum. Molec. Genet. 10: 2679-2686, 2001
配列番号 1 のアミノ酸 122 位に対応するグリシンの、アルギニンとの置換をもたらすことが予測される変異	RefSNP 受託番号 rs113798404、Hewitt et al., Hum. Molec. Genet. 11: 1273-1279, 2002
配列番号 1 のアミノ酸 59 位に対応するバリンの、アルギニンとの置換をもたらすことが予測される変異	RefSNP 受託番号 rs113798404、Yakobson et al., Melanoma Res. 11: 569-570, 2001
配列番号 1 のアミノ酸 114 位に対応するプロリンの、セリンとの置換をもたらす、CDKN2A 遺伝子におけるタンデム生殖細胞系 339G-C 塩基転換及び 340C-T 塩基転位	RefSNP 受託番号 rs113798404 及び rs104894104、Kannengiesser et al., Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
配列番号 1 のアミノ酸 56 位に対応するセリンの、イソロイシンとの置換をもたらすことが予測される変異	RefSNP 受託番号 rs104894109、Kannengiesser et al., Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
配列番号 1 のアミノ酸 89 位に対応するグリシンの、アスパラギン酸との置換をもたらすことが予測される変異	RefSNP 受託番号 rs137854599、Goldstein et al., J. Med. Genet. 45: 284-289, 2008
p14(ARF)アイソフォームのスプライシングに影響を及ぼす、CDKN2A 遺伝子のエクソン 1B 内の A から G のヘテロ接合性塩基転位	ClinVar 受託番号 RCV000022943.3、Binni et al., Clin. Genet. 77: 581-586, 2010
フレームシフト及び早期の終結をもたらす、CDKN2A 遺伝子におけるヘテロ接合性 5 塩基対重複(19_23dup)	ClinVar 受託番号 RCV000030680.6、Harinck, F., Kluijt et al., J. Med. Genet. 49: 362-365, 2012
配列番号 1 のアミノ酸 84 位に対応するアスパラギン酸の、バリンとの置換をもたらすことが予測される変異	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
配列番号 1 のアミノ酸 84 位に対応するアスパラギン酸の、グリシンとの置換をもたらすことが予測される変異	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

説明	参照(複数可)
配列番号 1 のアミノ酸 87 位に対応するアルギニンの、プロリンとの置換をもたらすことが予測される変異	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
配列番号 1 のアミノ酸 48 位に対応するプロリンの、ロイシンとの置換をもたらすことが予測される変異	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
配列番号 1 のアミノ酸 74 位に対応するアスパラギン酸の、アスパラギンとの置換をもたらすことが予測される変異	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
配列番号 1 のアミノ酸 87 位に対応するアルギニンの、ロイシンとの置換をもたらすことが予測される変異	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
配列番号 1 のアミノ酸 71 位に対応するアスパラギンの、セリンとの置換をもたらすことが予測される変異	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
配列番号 1 のアミノ酸 80 位に対応するアルギニンの、ロイシンとの置換をもたらすことが予測される変異	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
配列番号 1 のアミノ酸 83 位に対応するヒスチジンの、チロシンとの置換をもたらすことが予測される変異	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574

10

20

30

【0374】

本開示はまた、CDK2に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスクがあるヒト対象の処置方法も扱い、該方法は、(i) ヒト対象から得られた生体試料中で、(a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む p16 タンパク質をコードするヌクレオチド配列、(b) 1 つもしくは複数の不活性化型核酸置換を欠いた CDKN2A 遺伝子、及び／または (c) p16 タンパク質の存在を特定することと、(ii) ヒト対象から得られた生体試料中で、(a) CCNE1 遺伝子の増幅、及び／または (b) CCNE1 の対照発現レベルよりも高い CCNE1 の発現レベルを特定することと、(iii) CDK2 阻害剤をヒト対象に投与することを含む。一部の実施形態では、対象は、CDK2に関連する疾患または障害を有する。一部の実施形態では、対象は、CDK2に関連する疾患または障害を有することが疑われるか、またはその発症リスクがある。一部の実施形態では、該方法は、(i) ヒト対象から得られた生体試料中で、(a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む p16 タンパク質をコードするヌクレオチド配列、(b) 1 つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いた CDKN2A 遺伝子、及び／または (c) p16 タンパク質の存在を特定することと、(ii) ヒト対象から得られた生体試料中で、(a) CCNE1 遺伝子の増幅を特定することと、(iii) CDK2 阻害剤をヒト対象に投与することを含む。

40

【0375】

本開示はまた、CDK2に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスクがあるヒト対象の、CDK2 阻害剤に対する応答の予測方法

50

も扱い、該方法は、(i) ヒト対象から得られた生体試料から、(a) CDKN2A 遺伝子のヌクレオチド配列、(b) 1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いた CDKN2A 遺伝子の存在、及び／または (c) p16 タンパク質の存在を決定することと、(ii) ヒト対象から得られた生体試料から、(a) CCNE1 遺伝子のコピー数及び／または (b) CCNE1 の発現レベルを決定することとを含み、ここで、(1) (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む p16 タンパク質をコードする CDKN2A 遺伝子の存在、(b) 1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いた CDKN2A 遺伝子の存在、及び／または (c) p16 タンパク質の存在、ならびに (2) (a) CCNE1 遺伝子の増幅、及び／または (b) CCNE1 の対照発現レベルよりも高い CCNE1 の発現レベルが、該ヒト対象が CDK2 阻害剤に応答するであろうことの予測となる。一部の実施形態では、対象は、CDK2 に関連する疾患または障害を有する。一部の実施形態では、対象は、CDK2 に関連する疾患または障害を有することが疑われるか、またはその発症リスクがある。一部の実施形態では、該方法は、(i) ヒト対象から得られた生体試料から、(a) CDKN2A 遺伝子のヌクレオチド配列、及び／または (b) 1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いた CDKN2A 遺伝子の存在を決定することと、(ii) ヒト対象から得られた生体試料から、(a) CCNE1 遺伝子のコピー数を決定することとを含み、ここで、(1) (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む p16 タンパク質をコードする CDKN2A 遺伝子の存在、及び／または (b) 1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いた CDKN2A 遺伝子の存在、ならびに (2) (a) CCNE1 遺伝子の増幅が、該ヒト対象が CDK2 阻害剤に応答するであろうことの予測となる。

【0376】

具体的な実施形態では、(i) (a) CDKN2A 遺伝子のヌクレオチド配列、(b) 1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いた CDKN2A 遺伝子の存在、及び／または (c) p16 タンパク質の存在の決定は、ヒト対象に CDK2 阻害剤を投与する前（例えば、少なくとも 1 日、少なくとも 2 日、少なくとも 3 日、少なくとも 4 日、少なくとも 5 日、少なくとも 6 日、少なくとも 7 日、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、または少なくとも 4 週間、または 6 時間～16 時間、6 時間～20 時間、または 6 時間～24 時間、2 日～3 日、2 日～4 日、2 日～5 日、2 日～6 日、2 日～7 日、1 週間～2 週間、1 週間～3 週間、または 1 週間～4 週間前）に実施される。具体的な実施形態では、(ii) ヒト対象から得られた生体試料中での (a) CCNE1 遺伝子のコピー数及び／または (b) CCNE1 の発現レベルの決定は、ヒト対象に CDK2 阻害剤を投与する前（例えば、少なくとも 1 日、少なくとも 2 日、少なくとも 3 日、少なくとも 4 日、少なくとも 5 日、少なくとも 6 日、少なくとも 7 日、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、または少なくとも 4 週間、または 6 時間～16 時間、6 時間～20 時間、または 6 時間～24 時間、2 日～3 日、2 日～4 日、2 日～5 日、2 日～6 日、2 日～7 日、1 週間～2 週間、1 週間～3 週間、または 1 週間～4 週間前）に実施される。

【0377】

配列番号 1 のアミノ酸配列を含む p16 タンパク質をコードする CDKN2A 遺伝子の存在、1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いた CDKN2A 遺伝子の存在、及び／または p16 タンパク質の存在（例えば、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む p16 タンパク質）と組み合わせた、CCNE1 遺伝子の増幅及び／または CCNE1 の対照発現レベルよりも高い CCNE1 の発現レベルは、CDK2 に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスクがあるヒト対象が CDK2 阻害剤に応答するであろうことを示す／予測となるものである。

【0378】

一部の実施形態では、CCNE1 遺伝子は、3～25 の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1 遺伝子は、少なくとも 3 の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1 遺伝子は、少なくとも 5 の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1 遺伝子は、少なくとも 7 の遺伝子コピ

一数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも10の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも12の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも14の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも21の遺伝子コピー数に増幅している。

【0379】

具体的な実施形態では、CCNE1の発現レベルは、CCNE1 mRNAのレベルである。具体的な実施形態では、CCNE1の発現レベルは、CCNE1タンパク質のレベルである。

【0380】

上述の方法の一部の実施形態では、対照CCNE1の発現レベルは、事前に設定されたカットオフ値である。上述の方法の一部の実施形態では、対照CCNE1の発現レベルは、CDK2阻害剤での処置に応答しなかった1人または複数の対象から得られた試料（単数または複数）中のCCNE1の発現レベルである。

【0381】

上述の方法の一部の実施形態では、CCNE1の発現レベルは、CCNE1 mRNAの発現レベルである。上述の方法の一部の実施形態では、CCNE1の発現レベルは、CCNE1タンパク質の発現レベルである。CCNE1の発現レベルがCCNE1 mRNAの発現レベルである一部の実施形態では、CCNE1の発現レベルは、RNAシーケンシング、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、インサイチュハイブリダイゼーション、核酸アレイまたはRNAシーケンシングによって測定される。CCNE1の発現レベルがCCNE1タンパク質の発現レベルである一部の実施形態では、CCNE1の発現レベルは、ウェスタンブロット、酵素結合免疫吸着測定法、または免疫組織化学染色によって測定される。

【0382】

Rb S780

本開示はまた、CDKN2A遺伝子及びCCNE1遺伝子を評定する方法も扱い、該方法は、CDK2に関連する疾患または障害を有するヒト対象から得られた生体試料（単数または複数）から、（i）（a）CDKN2A遺伝子のヌクレオチド配列、または（b）1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたCDKN2A遺伝子の存在、ならびに（ii）CCNE1遺伝子のコピー数を決定することを含む。

【0383】

本開示はまた、CDK2に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスクがあるヒト対象の、CDK2阻害剤に対する応答の評価方法も扱い、該方法は、（a）CDK2阻害剤をヒト対象に投与することと（ここで、ヒト対象は、CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有すると以前に決定されている）、（b）ステップ（a）の投与に次いで、対象から得られた生体試料中で、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおける網膜芽細胞腫（Rb）タンパク質のリン酸化のレベルを測定することを含み、ここで、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化の対照レベルと比較しての、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおける低減されたレベルのRbリン酸化が、該ヒト対象がCDK2阻害剤に応答することを示すものである。一部の実施形態では、対象は、CDK2に関連する疾患または障害を有する。一部の実施形態では、対象は、CDK2に関連する疾患または障害を有することが疑われるか、またはその発症リスクがある。一部の実施形態では、生体試料は、血液試料または腫瘍生検試料を含む。

【0384】

配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリン（本明細書で「Ser780」または「S780」と称される）におけるRbのリン酸化は、CCNE1増幅を有する疾患または障害を有するヒト対象の、CDK2阻害剤に対する応答性（例えば、CDK2による阻

10

20

30

40

50

害)を評定する上で有用な薬力学的マーカーとして実施例で特定された。

【0385】

Rbは、細胞周期の調節因子であり、腫瘍抑制因子として作用する。Rbは、Ser780及びSer795におけるサイクリンD-CDK4/6ならびにSer807及びSer811におけるサイクリンE/CDK2によってリン酸化されると活性化される。Rbは、RB共役転写抑制因子1(「RB1」)遺伝子(GenBank受託番号NM_000321)によってコードされる。ヒトRbのアミノ酸配列が下記に提供される(GenBank受託番号NP_000312/UniProtKB受託番号P06400)(S780は太字かつ下線付きである)。

【化38】

1 MPPKTPRKTA ATAAAAAEP PAPP PPPPE EDPEQDSGPE DLPLVRLEFE ETEEPDF TAL
61 CQKLKIPDHV RERAWLTWEK VSSVDGVLGG YIQKKKELWG ICIFIAAVDL DEMSFTFTEL
121 QKNIEISVHK FFNLLKEIDT STKVDNAMSRLKKYDVLFA LFSKLERTCE LIYLTQPSSS
181 ISTEINSALV LKVSWITFLL AKGEVLQMED DLVISFQLML CVLDYFIKLS PPMLLKEPYK
241 TAVIPINGSP RTPRRGQNRS ARIAKQLEND TRIIEVLCKE HECNIDEVKN VYFKNFIPFM
301 NSLGLVTSNG LPEVENLSKR YEEIYLKNKD LDARLFLDHD KTLQTDSIDS FETQRTPRKS
361 NLDEEVNVIP PHTPVRTVMN TIQQLMMLN SASDQPSNL ISYFNNCTVN PKESILKRVK
421 DIGYIFKEKF AKAVGQGCVE IGSQRYKLG VRLYYRMESM LKSEEFERLSI QNFSKLLNDN
481 IFHMSLLACA LEVVMATYSR STSQNLDSGT DLSFPWILNV LNLKAFDFYK VIESFIKAEG
541 NLTREMIKHL ERCEHRIMES LAWLSDSPLF DLIKQSKDRE GPTDHLESAC PLNLPLQNNH
601 TAADMYLSPV RSPKKKGSTT RVNSTANAET QATSAFQTQK PLKSTSLSLF YKKVYRLAYL
661 RLNTLCERILL SEIPELEHHI WTLFQIITLQN EYELMRDRHL DQIMMCSMYG ICKVKNIDLK
721 FKIIVTAYKD LPHAVQETFK RVLIKEEYD SIIVFYNSVF MQRKLTNQLQ YASTRPPTLS
781 PIPHIPRSPY KFPSSPLRIP GGNIYISPLK SPYKISEGLP TPTKMTPRSR ILVSGESFG
841 TSEKFQKINQ MVCNSDRVLK RSAEGSNPPK PLKKLRFDIE GSDEADGSKH LPGESKFQOK
901 LAEMTSTRTR MQKQKMNDSDM DTSNKEEK (配列番号3)

【0386】

上述したように、実施例は、CDK2ノックダウンがCCNE1増幅細胞株における増殖を阻害するが、CCNE1非増幅細胞株における増殖は阻害しないことを実証する。実施例は、CDK2ノックダウンまたは阻害がCCNE1増幅細胞株のS780におけるRbリン酸化を阻止するが、CCNE1非増幅細胞株におけるRbリン酸化は阻止しないことをさらに実証する。したがって、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化は、CCNE1増幅がん細胞、またはCCNE1の増幅を有する疾患もしくは障害を有する患者におけるCDK2阻害に対する応答を評定するための薬力学的マーカーである。故に、CDK2に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスクがあるヒト対象における、ヒト対象のCDK2阻害剤に対する応答を示すためのマーカーとしての、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化のレベルの使用に関する方法が本明細書で提供され、該ヒト対象は、CCNE1の増加した発現レベルを有する。

【0387】

故に、本開示は、試料中のタンパク質の量を測定するための方法を扱い、該方法は、(a) CDK2に関連する疾患または障害を有するヒト対象から得られた生体試料を用意することと、(b) 生体試料中の、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbタンパク質のリン酸化のレベルを測定することを含む。一部の実施形態では、生体試料は、血液試料または腫瘍生検試料を含む。具体的な実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスクがあ

るヒト対象の、CDK2阻害剤に対する応答の評価方法が本明細書に提供され、該方法は、(a) CDK2阻害剤をヒト対象に投与することと(ここで、ヒト対象は、CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有すると以前に決定されている)、(b) ステップ(a)の投与に次いで、ヒト対象から得られた生体試料中で、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化のレベルを測定することを含み、ここで、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化の対照レベルと比較しての、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおける低減されたレベルのRbリン酸化が、該ヒト対象がCDK2阻害剤に応答することを示すものである。具体的な実施形態では、ヒト対象は、CDK2に関連する疾患または障害を有する。

10

【0388】

CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルと組み合わせた、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化の対照レベルと比較しての、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおける低減されたレベルのRbリン酸化は、CDK2に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスクがあるヒト対象がCDK2阻害剤に応答することを示すものである。例えば、CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有する対象において、CDK2阻害剤での処置後に対象から得られた生体試料が、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおける低い(例えば、対照と比較して低減された)または検出不能なレベルのRbリン酸化を有することは、該対象がCDK2阻害剤に応答することを示すものである。

20

【0389】

(i) CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベル、ならびに(ii) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在、1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたCDKN2A遺伝子の存在、及び／またはp16タンパク質の存在(例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質)と組み合わせて、対象へのCDK2阻害剤の投与後に対象から得られた生体試料が、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化の対照レベルと比較して、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおける低減されたレベルのRbリン酸化を有することは、CDK2に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスクがあるヒト対象がCDK2阻害剤に応答することを示すものである。例えば、(i) CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベル、ならびに(ii) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在、1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたCDKN2A遺伝子の存在、及び／またはp16タンパク質の存在(例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質)を有するヒト対象において、対象へのCDK2阻害剤の投与後にヒト対象から得られた生体試料が、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおける低い(例えば、対照と比較して低減された)または検出不能なレベルのRbリン酸化を有することは、該ヒト対象がCDK2阻害剤に応答することを示すものである。

30

40

【0390】

一部の実施形態では、CCNE1遺伝子は、3～25の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも3の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも5の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも7の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも10の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも12の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1遺伝子は、少

50

なくとも14の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも21の遺伝子コピー数に増幅している。具体的な実施形態では、CCNE1の発現レベルは、CCNE1 mRNAのレベルである。具体的な実施形態では、CCNE1の発現レベルは、CCNE1タンパク質のレベルである。

【0391】

対照

上述したように、バイオマーカー及び薬力学的マーカーに関連する方法は、CDK2に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスクがあるヒト対象由来の生体試料中の1つまたは複数のマーカー（例えば、バイオマーカーまたは薬力学的マーカー、例えば、CCNE1遺伝子の増幅、CCNE1の発現レベル、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在、1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたCDKN2A遺伝子の存在、p16タンパク質の存在（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質）、及び配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化）を測定することを伴い得る。具体的な実施形態では、ヒト対象は、CDK2に関連する疾患または障害を有する。具体的な実施形態では、ヒト対象は、CDK2に関連する疾患または障害を有することが疑われるか、またはその発症リスクがある。ある特定の態様では、1つまたは複数のバイオマーカーの対照レベルと比較しての、1つまたは複数のバイオマーカーのレベル（例えば、増幅（例えば、CCNE1遺伝子について）、発現レベル（例えば、CCNE1またはp16タンパク質について）、またはリン酸化レベル（例えば、Rbについて））は、ヒト対象のCDK2阻害剤を含む処置に対する応答を予測する／示す。ある特定の実施形態では、（i）CCNE1遺伝子が増幅している及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルである、かつ（ii）配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子が存在する、1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたCDKN2A遺伝子が存在する、及び／またはp16タンパク質（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質）が存在する場合、該ヒト対象は、CDK2阻害剤に応答する可能性が高いと特定される。他の実施形態では、（i）CCNE1遺伝子が増幅している及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルである、かつ（ii）ヒト対象がCDK2阻害剤を投与された後のヒト対象由来の生体試料中の、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化のレベルが、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化の対照レベル未満である場合、該ヒト対象は、CDK2阻害剤に応答すると特定される。なおも別の実施形態では、（i）CCNE1遺伝子が増幅している及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルである、（ii）配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子が存在する、1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたCDKN2A遺伝子が存在する、及び／またはp16タンパク質（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質）が存在する、かつ（iii）ヒト対象がCDK2阻害剤を投与された後のヒト対象由来の生体試料中の、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化のレベルが、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化の対照レベル未満である場合、該ヒト対象は、CDK2阻害剤に応答すると特定される。この文脈において、「対照」という用語は、CDK2阻害剤に応答しないことが知られているヒト対象から得られた試料（同じ組織種由来）を含む。「対照」という用語はまた、CDK2阻害剤に応答しないことが知られているヒト対象から過去に得られ、治療応答性が予測されることになるヒト対象から取得された試料を試験するための将来の比較用の参照として使用される試料（同じ組織種由来）も含む。特定の細胞種または組織における特定のバイオマーカー（例えば、CCNE1、p16、またはRbリン酸化）についての「対照」レベル（例えば、遺伝子コピー数、発現レベル、またはリン酸化レベル）は、CDK2阻害剤での処置に応答しなかった1人または複数の（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15

10

20

30

40

50

、20、25、30、35、もしくは40人、またはそれよりも多くの) ヒト対象におけるバイオマーカーレベル(例えば、発現レベルまたはリン酸化レベル)の分析によって事前に設定されてもよい。次いで、この事前に設定された参照値(これは、治療に応答しなかった複数のヒト対象から取得されたレベル(例えば、遺伝子コピー数、発現レベル、またはリン酸化レベル)の平均または中央値であり得る)が、試験試料との比較においてバイオマーカー(例えば、CCNE1、p16、またはRbリン酸化)の「対照」レベル用に使用されてもよい。かかる比較において、ヒト対象は、CCNE1遺伝子が増幅している及び／またはCCNEの発現レベルが事前に設定された参照よりも高い、かつ配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子が存在する、1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたCDKN2A遺伝子が存在する、及び／またはp16タンパク質(例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質)が存在する場合、CDK2阻害剤に応答することが予測される。別のかかる比較において、ヒト対象は、(i) CCNE1遺伝子が増幅している及び／またはCCNEの発現レベルが事前に設定された参照よりも高い、かつ(ii) ヒト対象にCDK2阻害剤を投与した後に、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化のレベルが事前に設定された参照よりも低い場合、CDK2阻害剤に応答することが予測される。なおも別のかかる比較において、ヒト対象は、(i) CCNE1遺伝子が増幅している及び／またはCCNEの発現レベルが事前に設定された参照よりも高い、(ii) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子が存在する、1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたCDKN2A遺伝子が存在する、及び／またはp16タンパク質(例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質)が存在する、かつ(iii) ヒト対象にCDK2阻害剤を投与した後に、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化のレベルが事前に設定された参照よりも低い場合、CDK2阻害剤に応答することが示される。

【0392】

特定の細胞種または組織における特定のバイオマーカーについての「対照」レベルは、代替として、CDK2阻害剤での処置に応答した1人または複数のヒト対象におけるバイオマーカーレベルの分析によって事前に設定されてもよい。次いで、この事前に設定された参照値(これは、治療に応答した複数のヒト対象から取得されたレベル(例えば、発現レベルまたはリン酸化レベル)の平均または中央値であり得る)が、試験試料との比較において「対照」レベル(例えば、発現レベルまたはリン酸化レベル)として使用されてもよい。かかる比較において、ヒト対象は、分析されているバイオマーカーのレベル(例えば、CCNE1遺伝子のコピー数、CCNE1の発現レベル、p16の発現レベル、または配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbのリン酸化レベル)が事前に設定された参照に等しいかまたはそれと同等である(例えば、その少なくとも85%、但し115%未満)場合、CDK2阻害剤に応答することが示される。

【0393】

ある特定の実施形態では、「対照」とは、事前に設定されたカットオフ値である。カットオフ値は、典型的には、バイオマーカーのレベル(例えば、コピー数、発現レベル、またはリン酸化レベル)であり、それを上回るかまたは下回ることが、目的とする治療に対するヒト対象の応答性の予測となると見なされるものである。故に、本明細書に記載の方法及び組成物に従って、(例えば、CCNE1遺伝子コピー数、CCNE1発現、p16発現、または配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化の)参照レベルは、それを上回るかまたは下回ることがCDK2阻害剤に対する応答性の予測となる、カットオフ値として特定される。本明細書に記載の方法において使用するために決定されたカットオフ値は、例えば、公表された濃度範囲と比較され得るが、使用される手法及び患者集団に合わせて個別化され得る。

【0394】

一部の実施形態では、CCNE1の発現レベルは、対照におけるCCNE1の発現レベ

ルと比較して増加している。例えば、分析される C C N E 1 の発現レベルは、対照における C C N E 1 の発現レベルよりも少なくとも 1.5 倍、少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、少なくとも 5 倍、少なくとも 6 倍、少なくとも 7 倍、少なくとも 8 倍、少なくとも 9 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 20 倍、少なくとも 25 倍、少なくとも 50 倍、少なくとも 75 倍、もしくは少なくとも 100 倍高い、または少なくとも 10 %、少なくとも 20 %、少なくとも 30 %、少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、少なくとも 100 %、少なくとも 200 %、少なくとも 300 %、少なくとも 400 %、少なくとも 500 %、少なくとも 600 %、少なくとも 700 %、少なくとも 800 %、少なくとも 900 %、少なくとも 1,000 %、少なくとも 1,500 %、少なくとも 2,000 %、少なくとも 2,500 %、少なくとも 3,000 %、少なくとも 3,500 %、少なくとも 4,000 %、少なくとも 4,500 %、もしくは少なくとも 5,000 % 高い可能性がある。

【0395】

p16 タンパク質が、当該技術分野で既知のまたは本明細書に記載の任意のアッセイ、例えば、ウェスタンブロット、免疫組織化学的検査、蛍光標識細胞分取、及び酵素結合免疫測定法等によって検出可能である場合、当該タンパク質が存在する。一部の実施形態では、健常対照における p16 発現レベルの少なくとも 5 %、少なくとも 10 %、少なくとも 20 %、または少なくとも 30 % 以内である発現レベルで、p16 タンパク質が存在する。

【0396】

一部の実施形態では、分析されている配列番号 3 のアミノ酸 780 位に対応するセリンにおける Rbリン酸化のレベルは、対照における配列番号 3 のアミノ酸 780 位に対応するセリンにおける Rbリン酸化のレベルと比較して低減されている。例えば、分析されている配列番号 3 のアミノ酸 780 位に対応するセリンにおける Rbリン酸化のレベルは、対照における配列番号 3 のアミノ酸 780 位に対応するセリンにおける Rbリン酸化のレベルよりも少なくとも 1.5 倍、少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、少なくとも 5 倍、少なくとも 6 倍、少なくとも 7 倍、少なくとも 8 倍、少なくとも 9 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 20 倍、少なくとも 25 倍、少なくとも 50 倍、少なくとも 75 倍、もしくは少なくとも 100 倍低い、または少なくとも 10 %、少なくとも 20 %、少なくとも 30 %、少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、もしくは 100 % 低い可能性がある。

【0397】

生体試料

本明細書に記載の方法に好適な生体試料には、処置を必要とするヒト対象から得られたまたはそれに由来する血液または腫瘍細胞を含有する任意の試料が含まれる。例えば、生体試料は、固形腫瘍を患う患者由来の生検からの腫瘍細胞を含有し得る。腫瘍生検は、当該技術分野で既知の様々な手段によって得ることができる。代替として、血液試料は、血液癌を患う患者から得ることができる。

【0398】

生体試料は、CDK2 に関連する疾患または障害を有する、それを有することが疑われる、またはその発症リスクがあるヒト対象から得ることができる。一部の実施形態では、CDK2 に関連する疾患または障害は、がん（上述されるがん等）である。

【0399】

試料の取得方法及び／または試料中の分子（例えば、核酸またはタンパク質）の活性もしくは完全性を保存する保管方法は、当業者に周知である。例えば、生体試料を、試料中の分子を保存するまたはその変化を最小限に抑える、ヌクレアーゼ、プロテアーゼ、及びホスファターゼ阻害剤のうちの 1 つまたは複数を含む、緩衝液及び／または阻害剤等の 1 つまたは複数の追加の薬剤にさらに接触させることができる。

【0400】

バイオマーカー及び薬力学的マーカーの評価

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

【0401】

一部の実施形態では、CCNE1またはp16の発現レベルは、RNAレベルを測定することによって決定される。様々な好適な方法を用いて、遺伝子のmRNA発現のレベルを検出及び／または測定することができる。例えば、mRNA発現量は、ノーザンブロットまたはドットブロット解析、逆転写酵素-PCR（RT-PCR、例えば、定量的RT-PCR）、インサイチュハイブリダイゼーション（例えば、定量的インサイチュハイブリダイゼーション）、核酸アレイ（例えば、オリゴヌクレオチドアレイまたは遺伝子チップ）、及びRNAシーケンシング解析を使用して決定され得る。かかる方法の詳細は、下記、ならびに例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual Second Edition vol. 1, 2 and 3. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, New York, USA, Nov. 1989、Gibson et al. (1999) Genome Res., 6 (10): 995-1001、及びZhang et al. (2005) Environ. Sci. Technol., 39 (8): 2777-2785、米国公開第2004086915号、欧州特許第0543942号、及び米国特許第7,101,663号、Kukurba et al. (2015) Cold Spring Harbor Protocols, 2015 (11): 951-69に記載され、同文献の各々の開示は参照によりそれらの全体が本明細書に援用される。

【0402】

一例では、生体試料中の1つまたは複数の個別的なmRNA集団の存在または量が、生体試料から全mRNAを単離し（例えば、Sambrook et al.（上記参照）及び米国特許第6,812,341号を参照されたい）、単離されたmRNAをアガロースゲル電気泳動に供して、mRNAをサイズ別に分離することによって決定され得る。次いで、サイズにより分離されたmRNAが、ニトロセルロース膜等の固体支持体に転写される（例えば、拡散によって）。次いで、生体試料中の1つまたは複数のmRNA集団の存在または量が、対応するmRNA集団に結合することによりそれを検出可能にする、目的とするmRNA配列に相補的な1つまたは複数の検出可能に標識されたポリヌクレオチドプローブを使用して決定され得る。検出可能な標識には、例えば、蛍光（例えば、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリド、アロフィコシアニン、またはフィコエリトリン）、発光（例えば、ユーロピウム、テルビウム、Quantum Dot Corporation, Palo Alto, CAにより供給されるQdot（商標）ナノ粒子）、放射線学的（例えば、125I、131I、35S、32P、33P、または3H）、及び酵素（西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベーターガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼ）標識が含まれる。

【0403】

一部の実施形態では、CCNE1またはp16の発現レベルは、タンパク質レベルを測定することによって決定される。様々な好適な方法を用いて、標的遺伝子のタンパク質発現のレベルを検出及び／または測定することができる。例えば、CCNE1またはp16タンパク質発現量は、ウェスタンブロット、酵素結合免疫吸着測定法（「ELISA」）

10

20

30

40

50

、蛍光標識細胞分取、または免疫組織化学的分析（例えば、それぞれCCNE1特異的抗体またはp16特異的抗体を使用）を使用して決定され得る。かかる方法の詳細は、下記、ならびに例えば、Sambrook et al.（上記参照）に記載される。

【0404】

一例では、生体試料中の1つまたは複数の個別的なタンパク質集団（例えば、CCNE1またはp16）の存在または量が、ウェスタンブロット解析によって、例えば、生体試料から全タンパク質を単離し（例えば、Sambrook et al.（上記参照）を参照されたい）、単離されたタンパク質をアガロースゲル電気泳動に供して、タンパク質をサイズ別に分離することによって決定され得る。次いで、サイズにより分離されたタンパク質が、ニトロセルロース膜等の固体支持体に転写される（例えば、拡散によって）。次いで、生体試料中の1つまたは複数のタンパク質集団の存在または量が、対応するタンパク質集団に結合することによりそれを検出可能にする、1つまたは複数の抗体プローブ、例えば、目的とするタンパク質（例えば、CCNE1またはp16）に特異的な第1の抗体、及び第1の抗体に特異的な検出可能に標識された第2の抗体を使用して決定され得る。ウェスタンブロット解析において使用するのに好適な検出可能な標識は、当該技術分野で既知である。

【0405】

遺伝子発現（例えば、mRNAまたはタンパク質発現）を検出または測定する方法は、任意選択で、複数の試料の迅速な調製、プロセッシング、及び解析を可能にする形式で実施され得る。これは、例えば、マルチウェルアッセイプレート（例えば、96ウェルまたは386ウェル）またはアレイ（例えば、核酸チップまたはタンパク質チップ）であり得る。種々の試薬のための原液は、手作業でまたはロボットにより用意することができ、後続の試料調製（例えば、RT-PCR、標識、または細胞固定）、ピペット操作、希釈、混合、分配、洗浄、インキュベーション（例えば、ハイブリダイゼーション）、試料読取り、データ収集（光学データ）、及び／または解析（コンピュータ支援画像解析）は、市販の解析ソフトウェア、ロボット工学、及びアッセイから生成されたシグナルを検出することが可能な検出機器を使用してロボットにより行うことができる。かかる検出器の例としては、分光光度計、ルミノメーター、蛍光光度計、及び放射性同位体の崩壊を測定するデバイスが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なハイスループットの細胞ベースのアッセイ（例えば、細胞中の標的タンパク質の存在またはレベルを検出する）は、ArrayScan（登録商標）VTI HCS ReaderまたはKinetic Scan（登録商標）HCS Reader技術（Cellomics Inc., Pittsburgh, PA）を利用し得る。

【0406】

一部の実施形態では、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在及び／または1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたCDKN2A遺伝子の存在は、CDKN2A遺伝子のDNA配列（例えば、ゲノムDNAまたはcDNA）を評価することによって、またはCDKN2A遺伝子のRNA配列（例えばRNA、例えばmRNA）を評価することによって決定される。核酸シーケンシング解析の実施方法は、当該技術分野で既知であり、上述される。CDKN2A遺伝子が配列番号1のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードするのを阻止する不活性化型核酸置換及び／または欠失の非限定的な例は、上記の表Aに記載される。具体的な実施形態では、CDKN2A遺伝子における1つまたは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失は、Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574, 1999、Liggett and Sidransky, Biology of Neoplasia, Journal of Oncology, 16(3):1197-1206, 1998、及びCairns et al., Nature Genetics, 11:210-212, 1995に記載されるようなものであり、同文献の各々は参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0407】

一部の実施形態では、1つまたは複数の不活性化型核酸置換または欠失を欠いた遺伝子の発現レベルまたは遺伝子の存在は、当該遺伝子のコピー数多型（CNV）を評価することによって決定される。遺伝子（例えば、CCNE1遺伝子及び／またはCDKN2A遺伝子）のCNVは、様々な好適な方法によって決定／特定され得る。例えば、CNVは、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（FISH）、マルチプレックスライゲーション依存性プローブ増幅（MLPA）、アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション（aCGH）、一塩基多型（SNP）アレイ、及び次世代シーケンシング（NGS）技術を使用して決定され得る。

【0408】

一例では、生体試料中の1つまたは複数の個別的な遺伝子のコピー数多型は、MLPAによって、例えば、生体試料からDNA検体を抽出し（例えば、Sambrook et al.（上記参照）及び米国特許第6,812,341号を参照されたい）、MLPAプローブの混合物を使用して目的とするDNA配列（例えば、CCNE1またはCDKN2A）を増幅することによって、決定され得る。各MLPAプローブは、2つのオリゴヌクレオチドからなり、これらが、単一のプローブにライゲーションされるために直接隣接する標的DNA配列（例えば、CCNE1またはCDKN2A）にハイブリダイズする。ライゲーションされたプローブは、PCRにより増幅され、このうち一方のPCRプライマーが蛍光標識されることにより、増幅産物がキャピラリー電気泳動による断片の分離中に可視化されることを可能にする。生体試料中の1つまたは複数の目的とする遺伝子の存在、不在、または増幅は、PCR由来の蛍光を測定し、正規化後のPCR産物の量を定量し、それを対照DNA試料と比較することによって算出される。

【0409】

配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化のレベルは、様々な好適な方法によって検出され得る。例えば、リン酸化状態は、ウェスタンブロット、ELISA、蛍光標識細胞分取、または免疫組織化学的分析を使用して決定され得る。かかる方法の詳細は、下記、ならびに例えば、Sambrook et al.（上記参照）に記載される。

【0410】

遺伝子発現（上記）を検出または測定する方法と同様に、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化を検出するまたはそのレベルを測定する方法は、任意選択で、複数の試料の迅速な調製、プロセッシング、及び解析を可能にする形式で実施され得る。

【0411】

本発明は、具体的な実施例を用いてより詳細に記載される。以下の実施例は、例示目的で提示されるものであり、本発明をいかなる様式でも限定することは意図されない。当業者であれば、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正され得る、重要性の低い様々なパラメータを容易に認識しよう。

【実施例】

【0412】

本発明の化合物の実験手順が下記に提供される。調製した化合物の一部の分取LC-MS精製は、Watersの質量指向分別システムで実施した。これらのシステムの動作に関する基本的な設備の設定、プロトコル、及び制御ソフトウェアは、文献に詳細に記載されている。例えば、“Two-Pump at-Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS,” K. Blom, J. Comb. Chem., 4, 295 (2002)、“Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification,” K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Comb. Chem., 5, 670 (2003)、及び“Prep

10

20

30

40

50

arative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization,” K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)を参照されたい。分離した化合物は、典型的には、純度確認のために、以下の条件下で分析液体クロマトグラフィー質量分析 (LCMS) に供した：機器：Agilent 1100シリーズ、LC/MSD；カラム：Waters Sunfire (商標) C₁₈、粒径5 μm、2.1×5.0 mm；緩衝液：移動相A：0.025% TFA水溶液及び移動相B：アセトニトリル；流量2.0 mL/分で、3分間でBを2%から80%の勾配。

【0413】

調製した化合物の一部はまた、実施例に示されるように、MS検出器を備えた逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC)、またはフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) によって分取スケールで分離した。典型的な分取逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) のカラム条件は、以下の通りである：

【0414】

pH=2での精製：Waters Sunfire (商標) C₁₈、粒径5 μm、19×100 mmカラム、移動相A：0.1% TFA (トリフルオロ酢酸) 水溶液及び移動相B：アセトニトリルで溶出。流量は30 mL/分であり、分離勾配は、文献に記載されるようなCompound Specific Method Optimizationプロトコルを使用して各化合物に対して最適化した (“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization,” K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)を参照されたい)。典型的には、30×100 mmカラムで使用した流量は、60 mL/分であった。

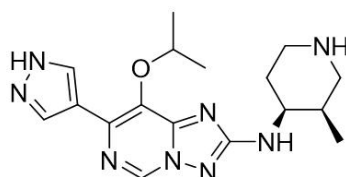
【0415】

pH=10での精製：Waters XBridge C₁₈、粒径5 μm、19×100 mmカラム、移動相A：0.15% NH₄OH水溶液及び移動相B：アセトニトリルで溶出。流量は30 mL/分であり、分離勾配は、文献に記載されるようなCompound Specific Method Optimizationプロトコルを使用して各化合物に対して最適化した (“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization,” K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)を参照されたい)。典型的には、30×100 mmカラムで使用した流量は、60 mL/分であった。

【0416】

中間体1. 8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチルピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン

【化39】



MeOH (5.0 mL) 中の (3R, 4S)-4-((7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8-イソプロポキシ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-イル) アミノ)-3-メチルピペリジン-1-カルボン

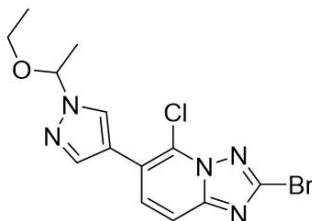
酸tert-ブチル（実施例33、ステップ3、528.7mg、1.00mmol）の混合物に、1,4-ジオキサン（5.0mL、20mmol）中4MのHCl溶液を添加し、反応混合物を70℃で1時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を真空濃縮して、所望の生成物をそのHCl塩として得た。得られた粗物質をさらに精製することなく直接使用した。 $C_{17}H_{25}N_8O$ （M+H）⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 357.2$ ；実測値357.1。

【0417】

中間体2. 2-ブromo-5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

【化40】

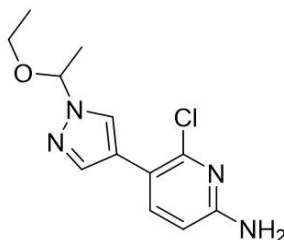
10



ステップ1：6-クロロ-5-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン

【化41】

20



30

1,4-ジオキサン（502mL）及び水（100mL）中の5-ブromo-6-クロロピリジン-2-アミン（25.0g、121mmol）、1-(1-エトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール（32.1g、121mmol）、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂付加物（4.92g、6.03mmol）、及び三塩基性リン酸カリウム（51.1g、241mmol）の混合物を窒素でパージし、100℃で4時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗物質をさらに精製することなく直接使用した。 $C_{12}H_{16}ClN_4O$ （M+H）⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 267.1$ ；実測値267.1。

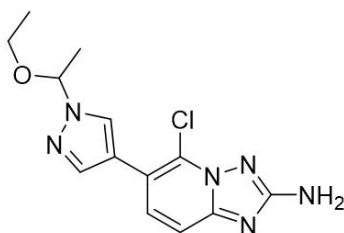
【0418】

ステップ2：5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

40

50

【化 4 2】



CH₃CN (603 mL) 中の 6-クロロ-5-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン (ステップ 1) の混合物に、O-エチルイソチオシアナチジン酸炭素 (21.3 mL、181 mmol) を添加し、反応混合物を窒素でパージし、90℃で2時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、粗残渣に、MeOH (301 mL) 及び EtOH (301 mL) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 (25.1 g、362 mmol) 及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (63.1 mL、362 mmol) の混合物を添加し、反応混合物を窒素下、90℃で2時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を NH₄Cl 飽和水溶液で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗物質をさらに精製することなく直接使用した。C₁₃H₁₆ClN₆O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 307.1; 実測値 307.1.

【0419】

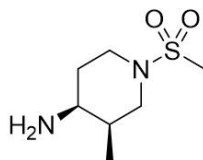
ステップ 3: 2-ブロモ-5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン

CH₃CN (603 mL) 中の臭化銅 (II) (26.9 g、121 mmol) 及び亜硝酸 tert-ブチル (90 重量%、38.2 mL、289 mmol) の混合物を 60℃まで30分間加熱した。混合物を、CH₃CN (603 mL) 中の 5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン (ステップ 2) の混合物に注ぎ、反応混合物を周囲温度で30分間撹拌してから、60℃まで30分間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、SiO₂ (25 g) パッドで濾過した。濾過ケーキを CH₂Cl₂ で洗浄し、濾液を濃縮した。得られた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (330 g の SiO₂、EtOAc/ヘキサン) によって精製して、2-ブロモ-5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジンを得た。C₁₃H₁₄BrClN₅O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 370.0; 実測値 370.0.

【0420】

中間体 3. (3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン

【化 4 3】



【0421】

ステップ 1: (3R, 4S)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3

10

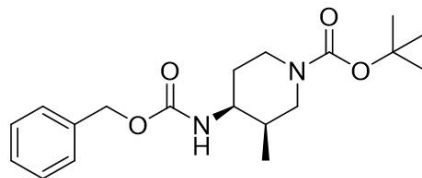
20

30

40

50

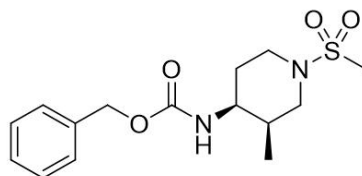
ーメチルピペリジンー１ーカルボン酸tert-ブチル
【化４４】



CH₂Cl₂ (10.0 mL) 及び NaHCO₃ 飽和水溶液 (10.0 mL) 中の (3R, 4S) - 4-アミノ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.072 g、5.00 mmol) の攪拌した混合物を 0℃ まで冷却してから、クロロギ酸ベンジル (benzyl carbonochloridate) (1.43 mL、10.0 mmol) を滴加し、反応混合物を室温まで一晩昇温させた。有機相を収集し、水相を CH₂Cl₂ (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20 g の SiO₂、EtOAc / ヘキサン) によって精製した。C₁₅H₂₁N₂O₄ (M+H-C₄H₈)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 293.1; 実測値 293.1.

【0422】

ステップ 2: ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル) カルバミン酸ベンジル
【化４５】



MeOH (20.0 mL) 中の (3R, 4S) - 4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (ステップ 1) の混合物に、1,4-ジオキサン (10.0 mL、40.0 mmol) 中 4 M の HCl 溶液を添加し、反応混合物を室温で 6 時間攪拌してから、混合物を真空濃縮した。CH₂Cl₂ (25 mL) 及び NaHCO₃ 飽和水溶液 (25 mL) 中の粗残渣の攪拌した混合物を 0℃ まで冷却してから、メタンスルホニルクロリド (0.78 mL、10.0 mmol) を滴加し、反応混合物を室温まで一晩昇温させた。有機相を収集し、水相を CH₂Cl₂ (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をヘキサンでトリチュレーションして、((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル) カルバミン酸ベンジルを白色の固体として得た。得られた粗物質をさらに精製することなく直接使用した。C₁₅H₂₃N₂O₄S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 327.1; 実測値 327.1. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 - 7.28 (m, 6H), 5.08 - 5.00 (m, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 3H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

【0423】

ステップ 3: (3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン

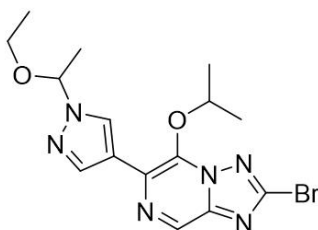
MeOH (20.0 mL) 中の ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル

）ピペリジン-4-イル）カルバミン酸ベンジル（ステップ2）の混合物に、Pd/C（10重量%、1.065g、1.00mmol）を添加し、反応混合物を水素のバルーン下、室温で一晩撹拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケーキをMeOH（5mL）及びCH₂Cl₂（2×5mL）で洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をCH₃CN及びH₂O中に溶解させ、得られた混合物を凍結及び凍結乾燥させて、（3R, 4S）-3-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-アミンを白色の固体として得た。得られた粗物質をさらに精製することなく直接使用した。C₇H₁₇N₂O₂S（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 193.1；実測値193.1。

【0424】

中間体4. 2-ブromo-6-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-イソプロポキシピラジン [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
【化46】

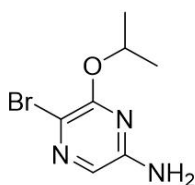
10



20

【0425】

ステップ1：5-ブromo-6-イソプロポキシピラジン-2-アミン
【化47】



30

撹拌子を備えた炉乾燥させたマイクロ波バイアル中で、1,4-ジオキサン（10.0mL）中のプロパン-2-オール（0.764mL、10.0mmol）の混合物に、NaH（240mg、10.00mmol）を少量ずつ添加し、反応混合物を窒素下、室温で15分間撹拌した。5-ブromo-6-クロロピラジン-2-アミン（2.084g、10.0mmol）を添加し、反応混合物を窒素下、室温で15分間撹拌してから、混合物をマイクロ波反応装置において150℃で2時間照射した。室温まで冷却した後、混合物をNaHCO₃飽和水溶液で希釈し、EtOAc及びCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂、EtOAc／ヘキサン）によって精製した。C₇H₁₁BrN₃O（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 232.0；実測値232.1。

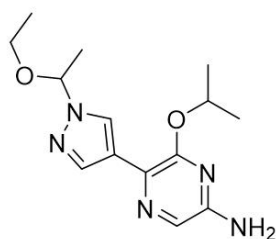
40

【0426】

ステップ2：5-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-6-イソプロポキシピラジン-2-アミン

50

【化 4 8】

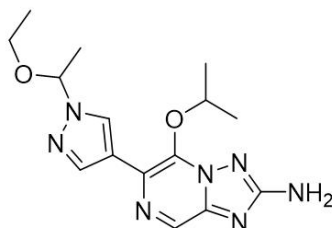


CH₃CN (41.7 mL) 及び H₂O (8.33 mL) 中の 5-ブromo-6-イソプロポキシピラジン-2-アミン (ステップ 1)、1-(1-エトキシエチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (2.93 g、11.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ 付加物 (817 mg、1.00 mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム (4.24 g、20.0 mmol) の混合物を窒素でパージし、90℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc/ヘキサン) によって精製した。C₁₄H₂₂N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 292.2; 実測値 292.1.

【0427】

ステップ 3: 6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-イソプロポキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン

【化 4 9】



CH₃CN (50.0 mL) 中の 5-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-イソプロポキシピラジン-2-アミン (ステップ 2) の混合物に、O-エチルイソチオシアナチジン酸炭素 (2.66 mL、15.0 mmol) を添加し、反応混合物を窒素でパージし、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣に、MeOH (25.0 mL) 及び EtOH (25.0 mL) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.084 g、30.0 mmol) 及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (5.24 mL、30.0 mmol) の混合物を添加し、反応混合物を窒素下、90℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をNH₄Cl飽和水溶液で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗物質をさらに精製することなく直接使用した。C₁₅H₂₂N₇O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 332.2; 実測値 332.1.

【0428】

ステップ 4: 2-ブromo-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-イソプロポキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン

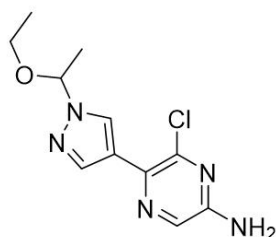
CH₃CN (50.0 mL) 中の臭化銅 (II) (2.23 g、10.0 mmol) の混合物に、亜硝酸tert-ブチル (90重量%、3.17 mL、24.0 mmol) を添加し、反応混合物を60℃で30分間攪拌した。次いで、混合物をCH₃CN (50.

0 mL) 中の 6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-イソプロポキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン (ステップ 3) の混合物に注ぎ、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液及び CH₂Cl₂ で希釈し、混合物をセライトパッドで濾過した。次いで、濾液を CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂, EtOAc/ヘキサン) によって精製した。C₁₅H₂₀BrN₆O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 395.1; 実測値 395.1.

【0429】

中間体 5. 6-クロロ-5-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2-アミン

【化50】

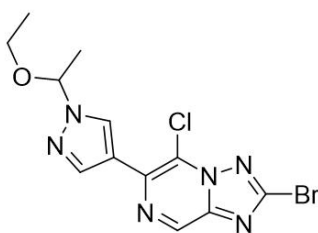


1,4-ジオキサン (100 mL) 及び水 (20.0 mL) 中の 5-ブロモ-6-クロロピラジン-2-アミン (5.00 g, 24.0 mmol)、1-(1-エトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (6.38 g, 24.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ 付加物 (0.980 g, 1.20 mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム (10.18 g, 48.0 mmol) の混合物を窒素でパージし、90℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (120 g の SiO₂, EtOAc/ヘキサン) によって精製して、6-クロロ-5-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2-アミン (5.07 g, 収率 79%) を薄黄色のろう状固体として得た。C₁₁H₁₅ClN₅O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 268.1; 実測値 268.1.

【0430】

中間体 6. 2-ブロモ-5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

【化51】



ステップ 1: 5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン

10

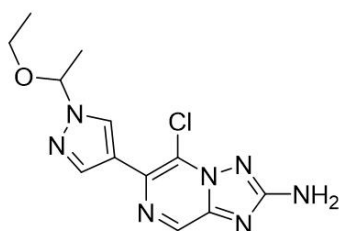
20

30

40

50

【化 5 2】



CH₃CN (95 mL) 中の 6-クロロ-5-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2-アミン (中間体 5、5.07 g、18.9 mmol) の混合物に、O-エチルイソチオシアナチジン酸炭素 (3.35 mL、28.4 mmol) を添加し、反応混合物を窒素でパージし、90℃で2時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣に、MeOH (47.3 mL) 及び EtOH (47.3 mL) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.95 g、56.8 mmol) 及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (9.92 mL、56.8 mmol) の混合物を添加し、反応混合物を窒素下、90℃で2時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を NH₄Cl 飽和水溶液で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗物質をさらに精製することなく直接使用した。C₁₂H₁₅ClN₇O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 308.1; 実測値 308.2.

【0431】

ステップ 2: 2-ブロモ-5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン

CH₃CN (95 mL) 中の臭化銅 (II) (4.23 g、18.94 mmol) 及び 亜硝酸 tert-ブチル (90 重量%、6.01 mL、45.5 mmol) の混合物を 60℃で30分間撹拌した。混合物を、CH₃CN (95 mL) 中の 5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン (ステップ 1) の混合物に注ぎ、反応混合物を周囲温度で30分間撹拌してから、60℃まで30分間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、SiO₂ (5 g) パッドで濾過した。濾過ケーキを CH₂Cl₂ で洗浄し、濾液を濃縮した。得られた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (120 g の SiO₂、EtOAc/ヘキサン) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、残渣を最小量の THF 中に溶解させ、続いてヘキサンをゆっくりと添加し、得られた混合物を30分間スラリー状にした。固体沈殿物を濾過により収集し、ヘキサンで洗浄し、風乾させて、2-ブロモ-5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンを灰白色の固体として得た。C₁₂H₁₃BrClN₆O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 371.0; 実測値 371.0.

【0432】

実施例 1. N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン

10

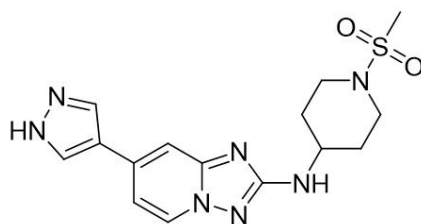
20

30

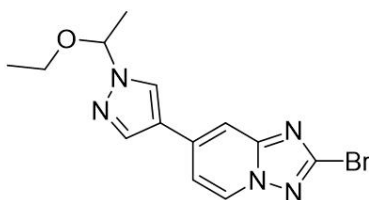
40

50

【化 5 3】



ステップ 1：2-ブロモ-7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン
【化 5 4】



ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.4 mL) 中の 2, 7-ジブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (AstaTech、カタログ番号 67344:60.0 mg、0.217 mmol)、1-(1-エトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (AstaTech、カタログ番号 67344:57.7 mg、0.217 mmol)、及びリン酸カリウム (138 mg、0.65 mmol) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) (2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)) パラジウム (II) (17.05 mg、0.022 mmol) を添加した。バイアルを窒素でフラッシュし、反応物を 100℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を NH₄OH 水溶液で反応停止処理し、次いで酢酸エチル中に抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。C₁₃H₁₅BrN₅O (M+H)⁺に対する LC-MS 計算値: m/z = 336.1, 338.1; 実測値 336.2, 338.2.

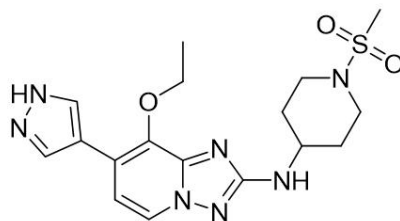
【0433】

ステップ 2：N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン
ジオキサン (2 mL) 中の 2-ブロモ-7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (27.4 mg、0.082 mmol)、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン (Combi-Blocks、カタログ番号 ST-7136:16 mg、0.09 mmol)、及びナトリウム tert-ブトキシド (31.4 mg、0.326 mmol) の溶液に、AdBrettPhos Pd G3 (7 mg、0.0008 mmol) を添加した。バイアルを窒素でフラッシュし、反応物を 100℃で 5 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却した後、1MのHCl水溶液 (1 mL) を添加し、反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₁₅H₂₀N₇O₂S (M+H)⁺に対する LC-MS 計算値: m/z = 362.1; 実測値 362.1.

【0434】

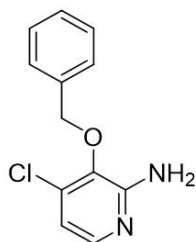
実施例 2. 8-エトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

ン-2-アミン
【化55】



10

ステップ1：3-(ベンジルオキシ)-4-クロロピリジン-2-アミン
【化56】



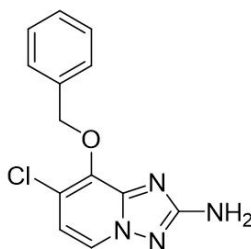
20

0℃のTHF（14mL）中の4-クロロ-3-ヒドロキシピリジン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（Matrix、カタログ番号032309：1.0g、4.09mmol）及び（ブロモメチル）ベンゼン（699mg、4.09mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散体、196mg、4.9mmol）を添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をNH₄OH水溶液で反応停止処理し、次いで酢酸エチル中に抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。次いで、粗残渣をジオキサン（10mL）中に溶解させた。HCl（ジオキサン中4M、2mL）を添加し、反応混合物を室温でさらに2時間撹拌した。反応物を濃縮し、粗残渣をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。C₁₂H₁₂ClN₂O（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 235.1；実測値235.1。

30

【0435】

ステップ2：8-(ベンジルオキシ)-7-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン
【化57】



40

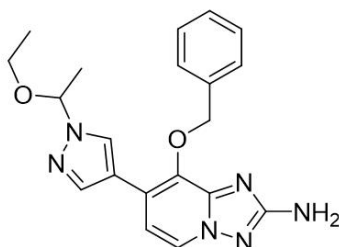
ジオキサン（16mL）中の3-(ベンジルオキシ)-4-クロロピリジン-2-アミン（939mg、4.0mmol）及びO-エチルイソチオシアナチジン酸炭素（525mg、4.0mmol）の溶液に、DIPEA（0.7mL、4.0mmol）を添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。次いで、反応混合物をNH₄OH水溶液で反応停止処理し、酢酸エチル中に抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。次いで、粗残渣をエタノール（15mL）中に溶解させた。別個のバイアル中で

50

、ヒドロキシルアミン塩酸塩（１．３９ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２．１ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）をエタノール（１０ｍＬ）中、室温で５分間撹拌した。次いで、これら２つの反応混合物を合わせ、８０℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物をＮＨ₄ＯＨ水溶液で反応停止処理し、酢酸エチル中に抽出した。有機相を合わせ、ＭｇＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。Ｃ₁₃Ｈ₁₂ＣｌＮ₄Ｏ（Ｍ＋Ｈ）⁺に対するＬＣ－ＭＳ計算値：ｍ／ｚ＝２７５．１；実測値２７５．１。

【０４３６】

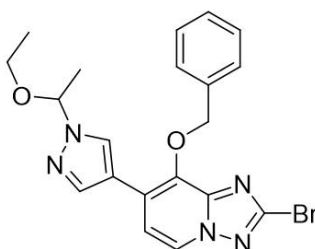
ステップ３：８－（ベンジルオキシ）－７－（１－（１－エトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－２－アミン
【化５８】



この化合物は、実施例１、ステップ１に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうち２，７－ジブロモ－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジンを、８－（ベンジルオキシ）－７－クロロ－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－２－アミンで置き換えて調製した。Ｃ₂₀Ｈ₂₃Ｎ₆Ｏ₂（Ｍ＋Ｈ）⁺に対するＬＣ－ＭＳ計算値：ｍ／ｚ＝３７９．２；実測値３７９．２。

【０４３７】

ステップ４：８－（ベンジルオキシ）－２－ブロモ－７－（１－（１－エトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン
【化５９】

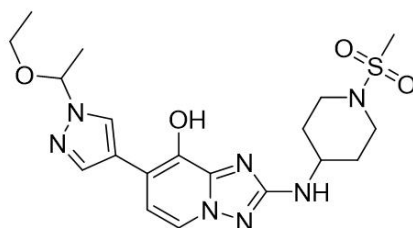


アセトニトリル（７．５ｍＬ）中の８－（ベンジルオキシ）－７－（１－（１－エトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－２－アミン（５６８．０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）及びＣｕ（ＩＩ）Ｂｒ₂（３３５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の混合物に、亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．４２８ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相をＭｇＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。粗生成物を、ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨで溶出するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。Ｃ₂₀Ｈ₂₁ＢｒＮ₅Ｏ₂（Ｍ＋Ｈ）⁺に対するＬＣ－ＭＳ計算値：ｍ／ｚ＝４４２．１，４４４．１；実測値４４２．１，４４４．１。

【０４３８】

ステップ５：７－（１－（１－エトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２

－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イルアミノ）－〔１，２，４〕トリアゾロ
ロ〔１，５－ａ〕ピリジン－８－オール
【化６０】



10

この化合物は、実施例１、ステップ２に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうち２－ブromo－７－（１－（１－エトキシエチル）－１H－ピラゾール－４－イル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－a〕ピリジンを、８－（ベンジルオキシ）－２－ブromo－７－（１－（１－エトキシエチル）－１H－ピラゾール－４－イル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－a〕ピリジンで置き換えて調製した。バックワルドカップリングステップにより、８－（ベンジルオキシ）－７－（１－（１－エトキシエチル）－１H－ピラゾール－４－イル）－N－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－a〕ピリジン－２－アミンを得た。しかしながら、この反応条件下で初期生成物の約４０％が脱保護アルコールに変換された。粗生成物を、DCM中０～５％MeOHで溶出するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望のアルコール生成物を得た。 $C_{19}H_{28}N_7O_4S$ （ $M+H$ ）⁺に対するLC－MS計算値： $m/z = 450.2$ ；実測値４５０．２。

20

【０４３９】

ステップ６：８－エトキシ－N－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－７－（１H－ピラゾール－４－イル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－a〕ピリジン－２－アミン

脱水DMF（１．０mL）中の７－（１－（１－エトキシエチル）－１H－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イルアミノ）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－a〕ピリジン－８－オール（３３．０mg、０．０７３mmol）及びヨードエタン（１１．５mg、０．０７３mmol）の溶液に、 Cs_2CO_3 （３６mg、０．１１０mmol）を添加した。得られた溶液を５０℃で１時間攪拌した。反応物を室温まで冷却した後、１MのHCl水溶液（０．５mL）を添加し、反応混合物を３０分間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC（pH＝２、アセトニトリル／水＋TFA）によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{17}H_{24}N_7O_3S$ （ $M+H$ ）⁺に対するLC－MS計算値： $m/z = 406.2$ ；実測値４０６．２。

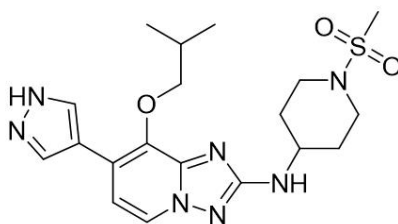
30

【０４４０】

実施例３．８－イソブトキシ－N－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－７－（１H－ピラゾール－４－イル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－a〕ピリジン－２－アミン

40

【化 6 1】

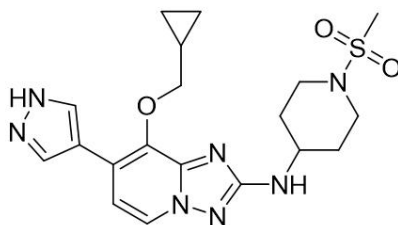


この化合物は、実施例 2、ステップ 6 に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちヨードエタンを 1-ブロモ-2-メチルプロパンで置き換えて調製した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₁₉H₂₈N₇O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 434.2; 実測値 434.2.

【0441】

実施例 4. 8-(シクロプロピルメトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 6 2】

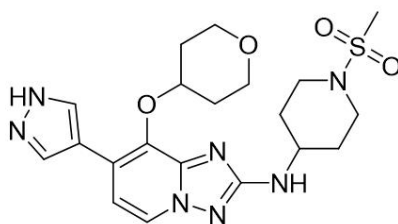


この化合物は、実施例 2、ステップ 6 に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちヨードエタンを (ブロモメチル)シクロプロパンで置き換えて調製した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₁₉H₂₆N₇O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 432.2; 実測値 432.2.

【0442】

実施例 5. N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 6 3】

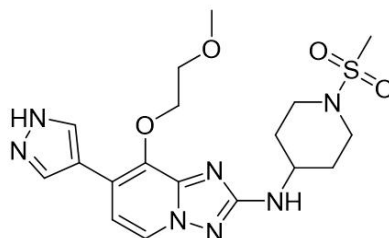


この化合物は、実施例 2、ステップ 6 に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちヨードエタンを 4-ブロモテトラヒドロ-2H-ピランで置き換えて調製した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₂₀H₂₈N₇O₄S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 462.2; 実測値 462.2.

【0443】

実施例6．8-(2-メトキシエトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化64】



10

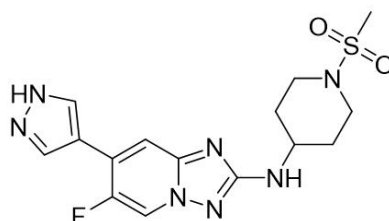
この化合物は、実施例2、ステップ6に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちヨードエタンを1-ブロモ-2-メトキシエタンで置き換えて調製した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{18}H_{26}N_7O_4S$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 436.2$ ；実測値436.2。

【0444】

20

実施例7．6-フルオロ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

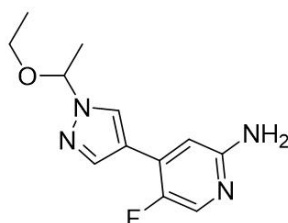
【化65】



30

ステップ1：4-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-アミン

【化66】



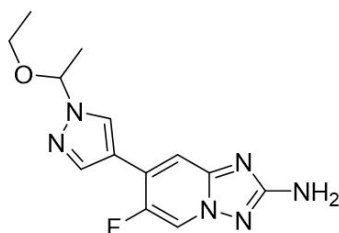
40

この化合物は、実施例1、ステップ1に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうち2,7-ジブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンを、5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミンで置き換えて調製した。 $C_{12}H_{16}FN_4O$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 251.2$ ；実測値251.2。

【0445】

50

ステップ 2：7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-6-フルオロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン
【化 6 7】



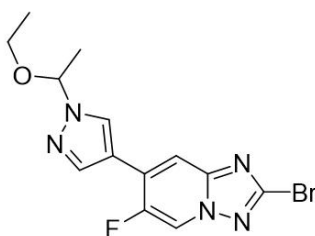
10

この化合物は、実施例 2、ステップ 2 に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうち 3-（ベンジルオキシ）-4-クロロピリジン-2-アミンを、4-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-フルオロピリジン-2-アミンで置き換えて調製した。 $C_{13}H_{16}FN_6O$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 291.2$ ；実測値 291.2。

【0446】

ステップ 3：2-ブロモ-7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-6-フルオロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン
【化 6 8】

20



30

この化合物は、実施例 2、ステップ 4 に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうち 8-（ベンジルオキシ）-7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミンを、7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-6-フルオロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミンで置き換えて調製した。 $C_{13}H_{14}BrFN_5O$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 354.1$, 356.1；実測値 354.1, 356.1。

【0447】

ステップ 4：6-フルオロ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン

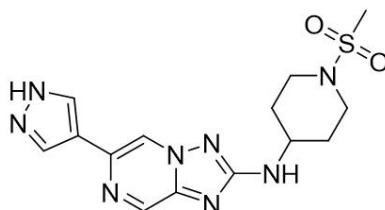
40

この化合物は、実施例 1、ステップ 2 に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうち 2-ブロモ-7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジンを、2-ブロモ-7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-6-フルオロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジンで置き換えて調製した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC（pH=2、アセトニトリル／水+TFA）によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。 $C_{15}H_{19}FN_7O_2S$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 380.2$ ；実測値 380.2。

【0448】

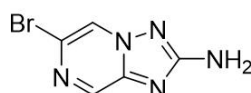
50

実施例 8. N- (1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) -6- (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン
【化 69】



10

ステップ 1: 6-ブロモ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン
【化 70】

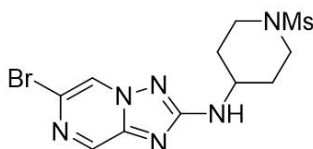


1, 4-ジオキサン (14.4 mL) 中の 5-ブロモピラジン-2-アミン (500 mg、2.87 mmol) (Ark Pharm、カタログ番号 187079) の溶液に、O-エチルイソチオシアナチジン酸炭素 (356 μ L、3.02 mmol) (Aldrich、カタログ番号 226327) を添加した。得られた溶液を 18 時間攪拌し、次いで濃縮乾固した。MeOH (12 mL)、DIPEA (1.51 mL、8.62 mmol)、及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (998 mg、14.4 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を 60°C でさらに 3 時間加熱してから、H₂O (100 mL) で希釈した。反応混合物を焼結ガラス漏斗に通して濾過し、濾過ケーキを水 (5 mL $\times$ 3) ですすぎ、真空下で乾燥させて、生成物を白色の粉末 (441 mg、72%) として得た。C₅H₅BrN₅ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 214.0, 216.0; 実測値 214.1, 216.1.

20

【0449】

ステップ 2: 6-ブロモ-N- (1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン
【化 71】



40

DCM (2 mL) 中の 6-ブロモ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン (50 mg、0.234 mmol) の溶液に、1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-オン (41.4 mg、0.234 mmol) 及び HOAc (10 μ L) を添加した。30 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (99 mg、0.467 mmol) を添加した。1 時間後、飽和 NaHCO₃ (2 mL) を反応混合物に添加し、続いてジクロロメタン (1 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。C₁₁H₁₆BrN₆O₂S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 375.0; 実測値 375.1.

50

【0450】

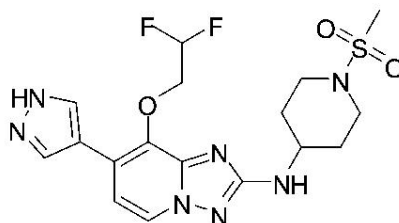
ステップ3：N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-6-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミンジオキサン（1.6 mL）及び水（0.4 mL）中の上記の粗生成物、4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル（137 mg、0.467 mmol）、及び炭酸ナトリウム（49.5 mg、0.467 mmol）の溶液に、PdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂付加物（38.2 mg、0.047 mmol）を添加した。反応混合物を100℃まで加熱した。12時間後、トリフルオロ酢酸（0.5 mL）を反応混合物に添加した。3時間後、反応混合物をMeOHで希釈し、次いで分取HPLC（pH=2、アセトニトリル／水+TFA）によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。C₁₄H₁₉N₈O₂S（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 363.1；実測値363.2。

10

【0451】

実施例9．8-（2, 2-ジフルオロエトキシ）-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

【化72】



20

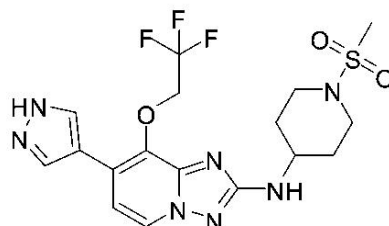
この化合物は、実施例2、ステップ6に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちヨードエタンを1, 1-ジフルオロ-2-ヨードエタンで置き換えて調製した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC（pH=2、アセトニトリル／水+TFA）によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₁₇H₂₂F₂N₇O₃S（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 442.2；実測値442.2。

30

【0452】

実施例10．N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-8-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

【化73】



40

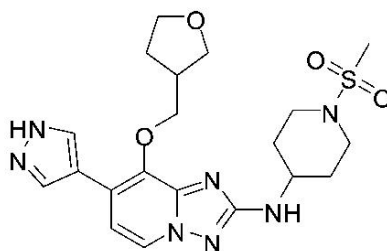
この化合物は、実施例2、ステップ6に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちヨードエタンを1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタンで置き換えて調製した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC（pH=2、アセトニトリル／水+TFA）によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₁₇H₂₁F₃N₇O₃S（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 460.2；実測値460.2。

50

2.

【0453】

実施例11. N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン
【化74】



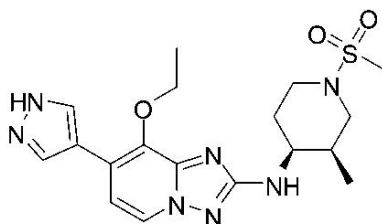
10

この化合物は、実施例2、ステップ6に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちヨードエタンを3-(ヨードメチル)テトラヒドロフランで置き換えて調製した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{20}H_{28}N_7O_4S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 462.2$ ；実測値462.2。

20

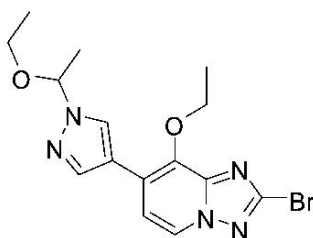
【0454】

実施例12. 8-エトキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン
【化75】



30

ステップ1：2-ブロモ-8-エトキシ-7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン
【化76】



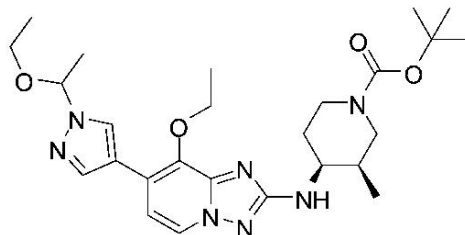
40

この化合物は、実施例2、ステップ1～4に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちステップ1の(ブロモメチル)ベンゼンを、ヨードエタンで置き換えて調製した。 $C_{15}H_{19}BrN_5O_2$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 380.1$ ，382.1；実測値380.2，382.2。

50

【0455】

ステップ2：(3R, 4S) - 4 - ((8-エトキシ-7 - (1 - (1-エトキシエチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) アミノ) - 3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
【化77】



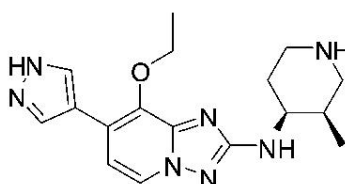
10

この化合物は、実施例1、ステップ2に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうち2-ブromo-7 - (1 - (1-エトキシエチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジンを、2-ブromo-8-エトキシ-7 - (1 - (1-エトキシエチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジンで、及び1 - (メチルスルホニル) ピペリジン-4-アミンを、(3R, 4S) - 4-アミノ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (J & W Pharm Lab、カタログ番号60R1020) で置き換えて調製した。 $C_{26}H_{40}N_7O_4$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 514.3$ ；実測値514.4。

20

【0456】

ステップ3：8-エトキシ-N - ((3R, 4S) - 3-メチルピペリジン-4-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン
【化78】



30

(3R, 4S) - 4 - ((8-エトキシ-7 - (1 - (1-エトキシエチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) アミノ) - 3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの粗試料をDCM中10% TFA中に溶解させた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{14}H_{24}N_7O$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 342.2$ ；実測値342.3。

40

【0457】

ステップ4：8-エトキシ-N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1 - (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン

MeCN (1.0 mL) 中の8-エトキシ-N - ((3R, 4S) - 3-メチルピペリジン-4-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン (5.0 mg、0.015 mmol) 及びDIPEA (5.12 μL、0.029 mmol) の溶液に、メタンサルホニルクロリド (1.02

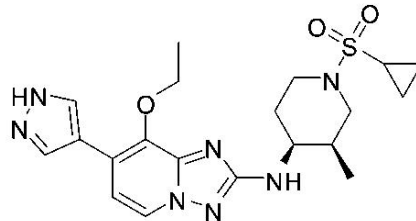
50

0 μ L、0.013 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で10分間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{18}H_{26}N_7O_3S$ ($M+H$)⁺ に対するLC-MS計算値: $m/z = 420.2$; 実測値420.2. ¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.52 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.25 (ddd, $J = 12.0, 8.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.17 – 3.06 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.84 (dtd, $J = 13.5, 6.9, 3.6$ Hz, 1H), 1.75 (ddt, $J = 12.7, 8.0, 3.9$ Hz, 1H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【0458】

実施例13. N-((3R, 4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-エトキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-2-アミン

【化79】

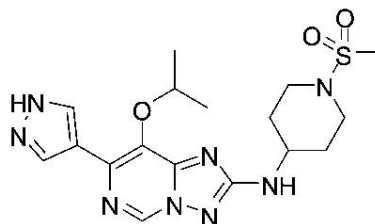


この化合物は、実施例12、ステップ4に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちメタンスルホニルクロリドをシクロプロパンスルホニルクロリドで置き換えて調製した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{20}H_{28}N_7O_3S$ ($M+H$)⁺ に対するLC-MS計算値: $m/z = 446.2$; 実測値446.3.

【0459】

実施例14. 8-イソプロポキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c] ピリミジン-2-アミン

【化80】



ステップ1: 6-クロロ-5-イソプロポキシピリミジン-4-アミン

10

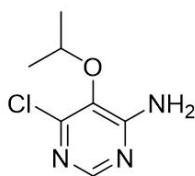
20

30

40

50

【化 8 1】

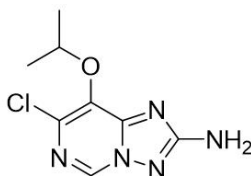


無水DMF（4.58mL、0.3M）中の4-アミノ-6-クロロピリミジン-5-オール（Aldlab、カタログ番号AP95670：200mg、1.4mmol）、2-ヨードプロパン（0.27mL、2.75mmol）、及びK₂CO₃（380mg、2.75mmol）の溶液を60℃で1時間攪拌した。次いで、EtOAc及びH₂Oを反応物に添加した。有機層を10%LiCl（水溶液）（2回）及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、6-クロロ-5-イソプロポキシピリミジン-4-アミンをクリーム色の固体（246.4mg、収率96%）として得た。C₇H₁₁ClN₃O（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 188.1；実測値188.0。

【0460】

ステップ2：7-クロロ-8-イソプロポキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン

【化 8 2】



無水ジオキサン（4.4mL）中の6-クロロ-5-イソプロポキシピリミジン-4-アミン（246.4mg、1.3mmol）及びイソチオシアン酸エトキシカルボニル（0.16mL、1.4mmol）の溶液を60℃で一晩攪拌した。次いで、反応物を100℃まで加熱し、反応物を100℃で24時間攪拌した。反応混合物を冷却し、H₂Oで洗浄し、EtOAc中に3回抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣を無水メタノール（3mL）及びエタノール（3mL）中に溶解させ、その後、ヒドロキシルアミン塩酸塩（456.0mg、6.6mmol）及びDIPEA（0.69mL、3.9mmol）を添加した。反応混合物を60℃で5時間攪拌した。反応物を冷却し、水を反応物に添加した。溶液をEtOAc中に3回抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、7-クロロ-8-イソプロポキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミンをクリーム色の固体（187.3mg、収率63%）として得た。C₈H₁₁ClN₅O（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 228.1；実測値228.0。

【0461】

ステップ3：7-クロロ-8-イソプロポキシ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン

10

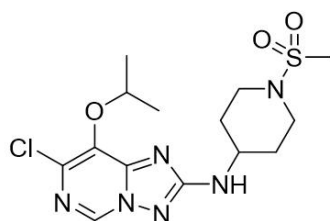
20

30

40

50

【化 8 3】

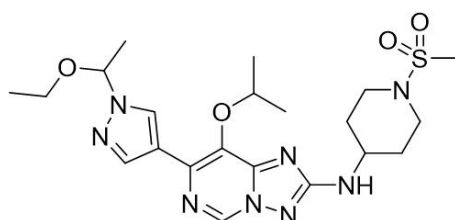


DMF (0.3 mL) / TFA (0.3 mL) (1 : 1) 中の7-クロロ-8-イソプロポキシ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン (30.0 mg、0.13 mmol) 及び1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-オン (70.0 mg、0.4 mmol) の溶液を室温で24時間攪拌した。次いで、DMF (0.3 mL) / TFA (0.3 mL) (1 : 1) 中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (98.0 mg、0.46 mmol) の溶液を室温で滴加し、反応物を30分間攪拌した。次いで、さらなる1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-オン (35 mg) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌させた。次いで、反応物をH₂O及び飽和NaHCO₃で反応停止処理した。溶液をEtOAc中に3回抽出し、10% LiCl (水溶液) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、4 g のシリカ、ヘキサン中0~100% EtOAc) によって精製して、7-クロロ-8-イソプロポキシ-N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミンを透明な油 (33.8 mg、収率66%) として得た。C₁₄H₂₂ClN₆O₃S (M+H)⁺ に対するLC-MS計算値：m/z = 389.1；実測値389.3。

【0462】

ステップ4：7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-8-イソプロポキシ-N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン

【化 8 4】



7-クロロ-8-イソプロポキシ-N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン (33.8 mg、0.09 mmol) 及びクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) (2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)) パラジウム (II) (6.8 mg、8.7 μmol)、1-(1-エトキシエチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (35.0 mg、0.1 mmol)、及びリン酸カリウム (55.0 mg、0.261 mmol) の混合物を4ドラムバイアルに添加した。バイアルを窒素で3回パージし、次いでジオキサン (2.6 mL) 及び水 (0.6 mL) を添加した。溶液を100℃まで加熱し、反応物を100℃で一晩攪拌した。反応物を冷却し、EtOAc及びH₂Oを添加した。溶液をEtOAc中に3回抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で

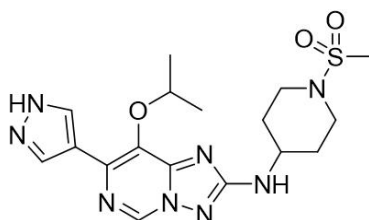
乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ISCO、4 g のシリカ、ヘキサン中 0～100% EtOAc）によって精製して、7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-8-イソプロポキシ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミンを薄黄色の油（16.8 mg、収率 39%）として得た。C₂₁H₃₃N₈O₄S（M+H）⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 493.2；実測値 493.2。

【0463】

ステップ 5：8-イソプロポキシ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン

10

【化 85】



20

ジオキサン（1 mL）中の 7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-8-イソプロポキシ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン（16.8 mg、0.03 mmol）及び 1M の HCl（水溶液）（0.5 mL、0.5 mmol）の溶液を室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応物を CH₃CN/MeOH で希釈し、濾過し、分取 HPLC（pH 2、アセトニトリル/水+TFA）によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₁₇H₂₅N₈O₃S（M+H）⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 421.2；実測値 421.2。¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆）δ 9.11（s, 1H），8.24（s, 2H），7.11（s, 1H），5.59-5.51（m, 1H），3.68-3.61（m, 1H），3.55-3.49（m, 2H），2.94-2.88（m, 2H），2.88（s, 3H），2.07-2.01（m, 2H），1.63-1.55（m, 2H），1.31（d, J = 6.2 Hz, 6H）。

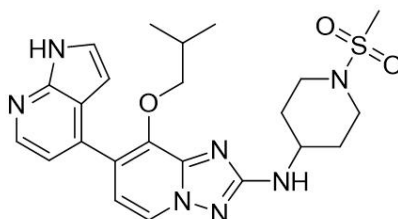
30

【0464】

実施例 15. 8-イソプロポキシ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン

【化 86】

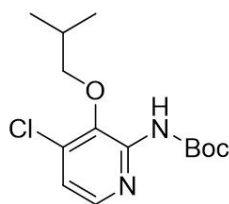
40



ステップ 1：（4-クロロ-3-イソプロポキシピリジン-2-イル）カルバミン酸 tert-ブチル

50

【化 8 7】

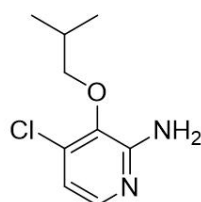


THF (15 mL) 中の (4-クロロ-3-ヒドロキシピリジン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (Adesis、カタログ番号 2-492: 1.20 g、4.90 mmol)、2-メチルプロパン-1-オール (0.727 g、9.81 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (0.58 g、7.85 mmol) の溶液に、DEAD (1.242 mL、7.85 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0~20% EA を用いたフラッシュカラムによって精製して、所望の生成物を得た。C₁₄H₂₂ClN₂O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 301.1; 実測値 301.1.

【0465】

ステップ 2: 4-クロロ-3-イソブトキシピリジン-2-アミン

【化 8 8】

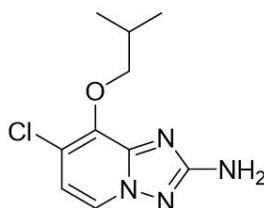


1,4-ジオキサン (4 mL) 中 4N の HCl を、MeOH (4 mL) 中の (4-クロロ-3-イソブトキシピリジン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (ステップ 1 から) に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、所望の生成物を HCl 塩として得た。C₉H₁₄ClN₂O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 201.1; 実測値 201.1.

【0466】

ステップ 3: 7-クロロ-8-イソブトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 8 9】



この化合物は、実施例 2、ステップ 2 に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうち 3-(ベンジルオキシ)-4-クロロピリジン-2-アミンを、4-クロロ-3-イソブトキシピリジン-2-アミンで置き換えて調製した。C₁₀H₁₄ClN₄O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 241.1; 実測値 241.0.

【0467】

10

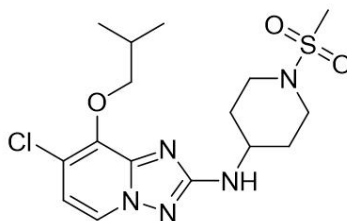
20

30

40

50

ステップ４：７－クロロ－８－イソブトキシ－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－２－アミン
【化９０】



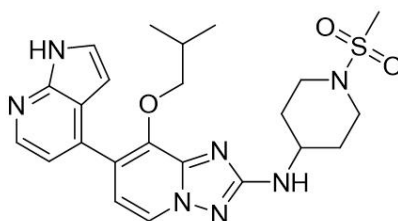
10

DMF（６．０ｍＬ）及びＴＦＡ（６．０ｍＬ）中の７－クロロ－８－イソブトキシ－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－２－アミン（０．８４ｇ、３．４９ｍｍｏｌ）及び１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－オン（１．８６ｇ、１０．４７ｍｍｏｌ）の反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、DMF（２ｍＬ）及びＴＦＡ（２ｍＬ）中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２．５６ｇ、１２．０８ｍｍｏｌ）の溶液を室温で滴加した。反応混合物を室温でさらに３０分間撹拌させた。次いで、混合物をＮａＨＣＯ₃飽和水溶液で反応停止処理し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中０～１０％酢酸エチルを用いたフラッシュカラムによって精製して、所望の生成物を得た。Ｃ₁₆Ｈ₂₅ＣｌＮ₅Ｏ₃Ｓ（Ｍ＋Ｈ）⁺に対するＬＣ－ＭＳ計算値：ｍ／ｚ＝４０２．１；実測値４０２．１。

20

【０４６８】

ステップ５：８－イソブトキシ－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－７－（１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－４－イル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－２－アミン
【化９１】



30

この化合物は、実施例１、ステップ１に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうち２，７－ジブromo－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン及び１－（１－エトキシエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを、７－クロロ－８－イソブトキシ－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－２－アミン及び４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジンで置き換えて調製した。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）によって精製して、所望の生成物をそのＴＦＡ塩として得た。Ｃ₂₃Ｈ₃₀Ｎ₇Ｏ₃Ｓ（Ｍ＋Ｈ）⁺に対するＬＣ－ＭＳ計算値：ｍ／ｚ＝４８４．２；実測値４８４．２。

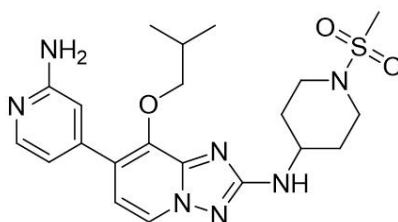
40

【０４６９】

実施例１６．７－（２－アミノピリジン－４－イル）－８－イソブトキシ－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－２－アミン

50

【化 9 2】

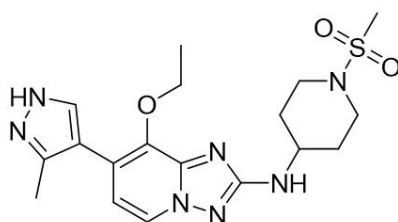


この化合物は、実施例 1、ステップ 1 に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうち 2, 7-ジブromo-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン及び 1-(1-エトキシエチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを、7-クロロ-8-イソブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン及び 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンで置き換えて調製した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₂₁H₃₀N₇O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 460.2; 実測値 460.2.

【0470】

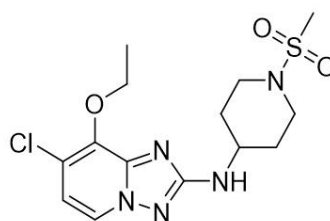
実施例 17. 8-エトキシ-7-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン

【化 9 3】



ステップ 1: 7-クロロ-8-エトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン

【化 9 4】



この化合物は、実施例 15、ステップ 1~4 に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちステップ 1 の 2-メチルプロパン-1-オールを、エタノールで置き換えて調製した。C₁₄H₂₁ClN₅O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 374.1; 実測値 374.1.

【0471】

ステップ 2: 8-エトキシ-7-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1,

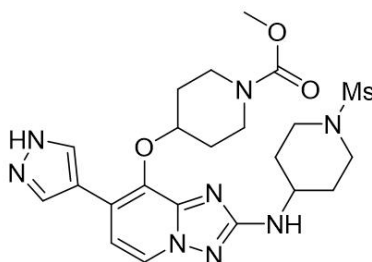
5-a] ピリジン-2-アミン

この化合物は、実施例1、ステップ1に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうち2,7-ジブロモ- [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン及び1-(1-エトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを、7-クロロ-8-エトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-2-アミン及び3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールで置き換えて調製した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₁₈H₂₆N₇O₃S (M+H)⁺ に対するLC-MS計算値: m/z = 420.2; 実測値420.2.

【0472】

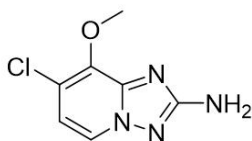
実施例18. 4-(2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-8-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボン酸メチル

【化95】



ステップ1: 7-クロロ-8-メトキシ-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-2-アミン

【化96】



この化合物は、実施例2、ステップ1~2に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちステップ1の(ブロモメチル)ベンゼンを、ヨウ化メチルで置き換えて調製した。C₇H₈ClN₄O (M+H)⁺ に対するLC-MS計算値: m/z = 199.1; 実測値199.1.

【0473】

ステップ2: 7-クロロ-8-メトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-2-アミン

10

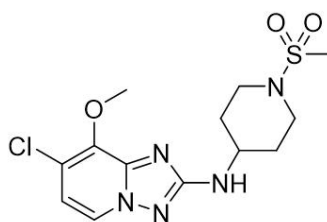
20

30

40

50

【化 9 7】

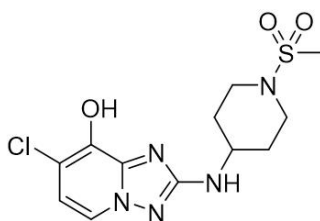


この化合物は、実施例 15、ステップ 4 に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうち 7-クロロ-8-イソブトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミンを、7-クロロ-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミンで置き換えて調製した。 $C_{13}H_{19}ClN_5O_3S$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 360.1$; 実測値 360.2.

【0474】

ステップ 3: 7-クロロ-2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール

【化 9 8】

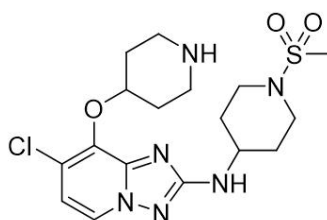


丸底フラスコ中で、7-クロロ-8-メトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (0.72 g、2 mmol) を 6.7 mL の DCM 中に溶解させた。DCM 中 1 M の BBR_3 (8 mL、8 mmol) をフラスコに滴加した。反応物を 60℃ で 3 時間加熱した。粗混合物を室温まで冷却した。 $NaHCO_3$ 飽和水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで洗浄した。次いで、水相を 1 M の HCl 水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。 $C_{12}H_{17}ClN_5O_3S$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 346.1$; 実測値 346.2.

【0475】

ステップ 4: 7-クロロ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 9 9】



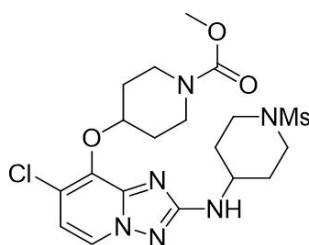
Boc 保護ピペリジンを、実施例 2、ステップ 1 に関して記載したのと類似の手順を使

用して、このうち（ブロモメチル）ベンゼンを、4-ブロモピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルで置き換えて調製した。次いで、粗残渣をジオキサン中に溶解させた。ジオキサン中4MのHClを添加し、反応混合物を室温でさらに2時間撹拌した。反応物を濃縮し、粗残渣をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。 $C_{17}H_{26}ClN_6O_3S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 429.2$ ；実測値429.4。

【0476】

ステップ5：4-（（7-クロロ-2-（（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-8-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボン酸メチル

【化100】



この化合物は、実施例12、ステップ4に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちメタンスルホニルクロリドをクロロギ酸メチルで置き換えて調製した。 $C_{19}H_{28}ClN_6O_5S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 487.2$ ；実測値487.3。

【0477】

ステップ6：4-（（2-（（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-8-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート

前駆体を、実施例1、ステップ1に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうち2,7-ジブromo-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジンを、4-（（7-クロロ-2-（（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-8-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボンメチルで置き換えて調製した。反応物を室温まで冷却した後、1MのHCl水溶液を添加し、反応混合物を30分間撹拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC（pH=2、アセトニトリル／水+TFA）によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{22}H_{31}N_8O_5S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 519.2$ ；実測値519.3。

【0478】

実施例19．（R）-1-（2-（（（3R, 4S）-4-（（8-エトキシ-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-2-イル）アミノ）-3-メチルピペリジン-1-イル）スルホニル）エチル）ピロリジン-3-オール

10

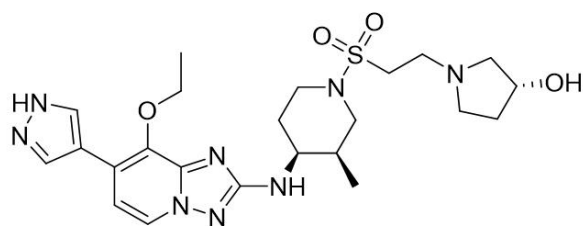
20

30

40

50

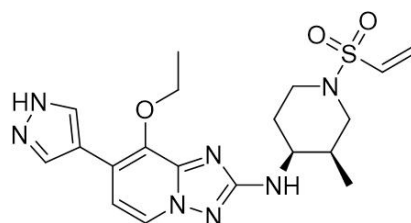
【化 1 0 1】



10

ステップ 1：8-エトキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(ビニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

【化 1 0 2】



20

この化合物は、実施例 12、ステップ 4 に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちメタンスルホニルクロリドを 2-クロロエタン-1-スルホニルクロリドで置き換えて調製した。C₁₉H₂₆N₇O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 432.2；実測値 432.3。

【0479】

ステップ 2：(R)-1-(2-((3R, 4S)-4-((8-エトキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-3-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル)エチル)ピロリジン-3-オール

30

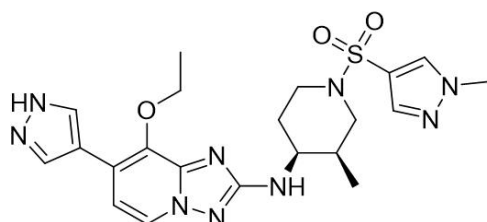
ステップ 1 からの粗反応混合物に、さらなる DIPEA (2 当量) 及び (R)-ピロリジン-3-オール (2 当量) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₂₃H₃₅N₈O₄S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 519.3；実測値 519.4。

【0480】

実施例 20. 8-エトキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

40

【化 1 0 3】



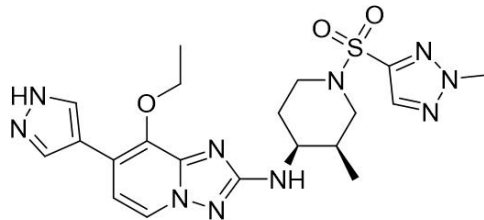
50

この化合物は、実施例 12、ステップ 4 に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちメタンスルホニルクロリドを 1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロリドで置き換えて調製した。 $C_{21}H_{28}N_9O_3S$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 486.2$; 実測値 486.4.

【0481】

実施例 21. 8-エトキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

【化104】

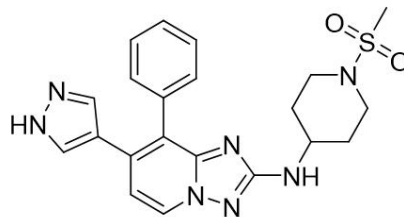


この化合物は、実施例 12、ステップ 4 に関して記載したのと類似の手順を使用して、このうちメタンスルホニルクロリドを 2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-スルホニルクロリドで置き換えて調製した。 $C_{20}H_{27}N_{10}O_3S$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 487.2$; 実測値 487.4.

【0482】

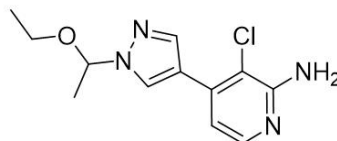
実施例 22. N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-8-フェニル-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

【化105】



ステップ 1: 3-クロロ-4-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン

【化106】



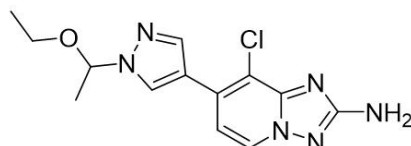
1, 4-ジオキササン (10 ml) 及び水 (5 ml) 中の 3, 4-ジクロロピリジン-2-アミン (440 mg、2.70 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) (2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)) パラジウム (II) (212 mg、0.270 mmol)、リン酸カリウム (1719 mg、8.10 mmol)、1-(1-エトキシエチル)-4-(4,

4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (790 mg、2.97 mmol) の反応混合物をN₂下、60℃で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、DCM中0~40% EtOAcを用いたフラッシュカラムによって精製して、所望の生成物を得た。C₁₂H₁₆ClN₄O (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 267.1; 実測値 267.1.

【0483】

ステップ2: 8-クロロ-7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

【化107】

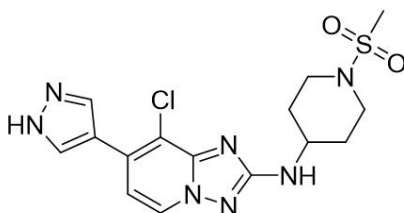


MeCN (20 mL) 中の上記の生成物 3-クロロ-4-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン (0.70 g、2.62 mmol) の溶液に、O-エチルイソチオシアナチジン酸炭素 (0.464 mL、3.94 mmol) を室温で滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。別個のフラスコ中で、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.547 g、7.87 mmol) 及びDIPEA (1.375 mL、7.87 mmol) をメタノール及びエタノールの混合物 (v/v、1:1、20 mL) 中、室温で5分間攪拌した。次いで、これら2つの反応混合物を合わせ、室温で2時間、続いて50℃でさらに2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をNaHCO₃飽和水溶液で処理し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、DCM中0~5% MeOHを用いたフラッシュカラムによって精製して、所望の生成物を得た。C₁₃H₁₆ClN₆O (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 307.1; 実測値 307.1.

【0484】

ステップ3: 8-クロロ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

【化108】



DMF/TFA (5 mL/4 mL) 中の8-クロロ-7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン及び1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オン (0.698 g、3.94 mmol) の反応物を室温で1時間攪拌した。DMF/TFA (4 mL/3 mL) 中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.890 g、4.20 mmol) の溶液を滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、NaHCO₃飽和水溶液で反応停止処理し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgS

O₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、DCM中0～5% MeOHを用いたフラッシュカラムによって精製して、所望の生成物を得た。C₁₅H₁₉ClN₇O₂S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 396.1；実測値396.3。

【0485】

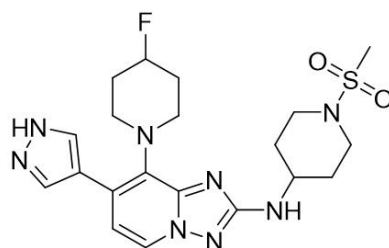
ステップ4：N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-8-フェニル-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

1,4-ジオキササン(1mL)及び水(0.5mL)中の8-クロロ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(10.0mg、0.025mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル))パラジウム(II)(1.988mg、2.53μmol)、Na₂CO₃(8.03mg、0.076mmol)、フェニルボロン酸(4.62mg、0.038mmol)の反応混合物をN₂下、120℃で一晩攪拌した。混合物をTFAでpH2に調整し、HPLC(pH2)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₂₁H₂₄N₇O₂S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 438.2；実測値438.2。

【0486】

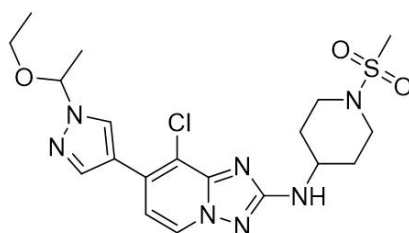
実施例23. 8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化109】



ステップ1：8-クロロ-7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化110】



DMF(1.9mL)及びTFA(1.9mL)中の8-クロロ-7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(実施例22、ステップ2、0.35g、1.14mmol)及び1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オン(607mg、3.42mmol)の反応混合物を室温で5分間攪拌した。次いで、DMF(1mL)中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(725mg、3.42mmol)の溶液を室温で滴加した。反応

混合物を室温でさらに30分間攪拌させた。次いで、混合物をNaHCO₃飽和水溶液で反応停止処理し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、所望の生成物を得た。C₁₉H₂₇ClN₇O₃S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 468.2; 実測値468.2.

【0487】

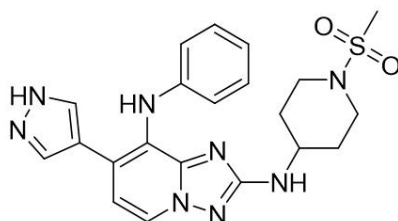
ステップ2: 8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

ジオキサン(2mL)中の8-クロロ-7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(20mg、0.043mmol)、4-フルオロピペリジン(4.41mg、0.043mmol)、及びナトリウムtert-ブトキシド(16.43mg、0.171mmol)の溶液に、RuPhos Pd G3(1.8mg、0.002mmol)を添加した。バイアルを窒素でフラッシュし、反応物を100℃で12時間攪拌した。反応物を室温まで冷却した後、1MのHCl水溶液(1mL)を添加し、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₂₀H₂₈FN₈O₂S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 463.2; 実測値463.2.

【0488】

実施例24. N²-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-N⁸-フェニル-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2,8-ジアミン

【化111】



ジオキサン(2mL)中の8-クロロ-7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(実施例23、ステップ1、20mg、0.043mmol)、アニリン(4mg、0.043mmol)、キサントホス(2.473mg、4.27μmol)、及びCs₂CO₃(27.8mg、0.085mmol)の溶液に、Pd₂(dba)₃(3.91mg、4.27μmol)を添加した。バイアルを窒素でフラッシュし、反応物を120℃で12時間攪拌した。反応物を室温まで冷却した後、1MのHCl水溶液(1mL)を添加し、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₂₁H₂₅N₈O₂S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 453.2; 実測値453.4.

【0489】

実施例25. 8-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

10

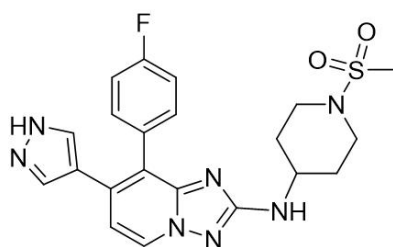
20

30

40

50

【化 1 1 2】



10

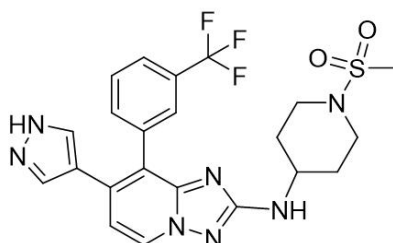
この化合物は、実施例 22、ステップ 4 に関して記載したのと類似の手順を使用して、ボロン酸として（4-フルオロフェニル）ボロン酸を使用して調製した。 $C_{21}H_{23}FN_7O_2S$ ($M+H$) $^+$ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 456.2$ ；実測値 456.1。

【0490】

実施例 26. N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-8-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-2-アミン

【化 1 1 3】

20



この化合物は、実施例 22、ステップ 4 に関して記載したのと類似の手順を使用して、ボロン酸として（3-（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸を使用して調製した。 $C_{22}H_{23}F_3N_7O_2S$ ($M+H$) $^+$ に対する LC-MS 計算値： $m/z = 506.2$ ；実測値 506.1。

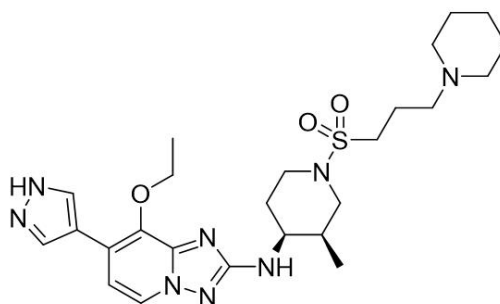
30

【0491】

実施例 27. 8-エトキシ-N-（（3R,4S）-3-メチル-1-（（3-（ピペリジン-1-イル）プロピル）スルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-2-アミン

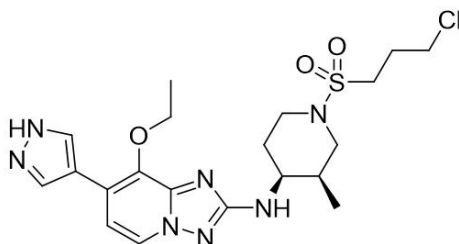
【化 1 1 4】

40



ステップ 1：N-（（3R,4S）-1-（（3-クロロプロピル）スルホニル）-3-メチルピペリジン-4-イル）-8-エトキシ-7-（1H-ピラゾール-4-イル）

50

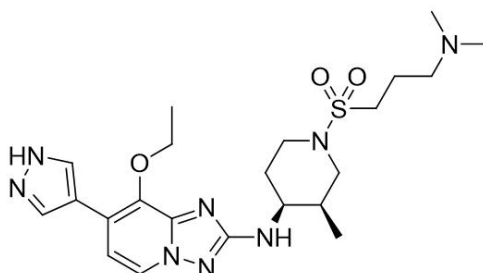
C1=CC=CC=C1N=N 10

【 0 4 9 2 】

ステップ1からの粗反応混合物に、さらなるD I P E A（2当量）及びピペリジン（2当量）を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC（pH=2、アセトニトリル／水+TFA）によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{25}H_{39}N_8O_3S$ （M+H）⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 531.3$ ；実測値531.4。

【 0 4 9 3 】

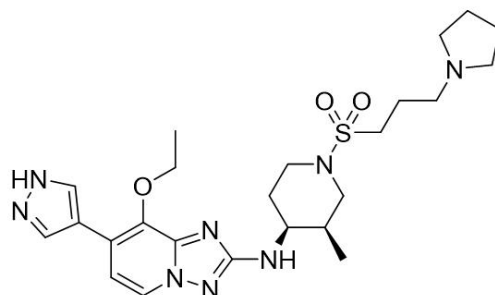
【化 1 1 6】



【 0 4 9 4 】

実施例 29. 8-エトキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

【化 1 1 7】



10

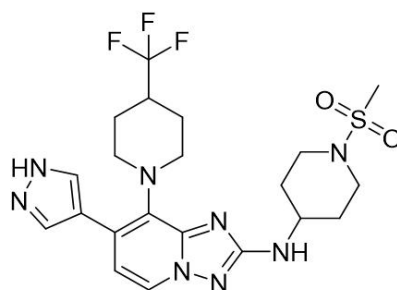
この化合物は、実施例 27 に関して記載した類似の手順を使用して、このうちステップ 2 のピペリジンをピロリジンで置き換えて調製した。C₂₄H₃₇N₈O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 517.3; 実測値 517.3.

【0495】

実施例 30. N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 1 1 8】

20



この化合物は、実施例 23 と類似の様式で、このうちステップ 2 の 4-フルオロピペリジンを 4-(トリフルオロメチル)ピペリジンで置き換えて調製した。C₂₁H₂₈F₃N₈O₂S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 513.2; 実測値 513.2.

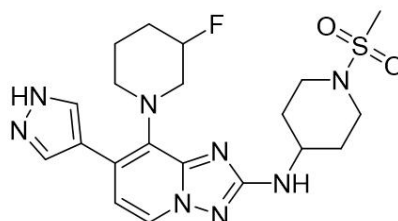
30

【0496】

実施例 31. 8-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 1 1 9】

40

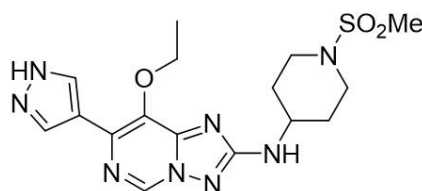


この化合物は、実施例 23 と類似の様式で、このうちステップ 2 の 4-フルオロピペリジンを 3-フルオロピペリジンで置き換えて調製した。C₂₀H₂₈FN₈O₂S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 463.2; 実測値 463.2.

【0497】

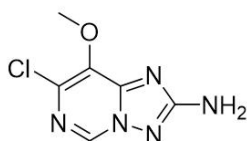
50

実施例 32. 8-エトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン
【化120】



10

ステップ1. 7-クロロ-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン
【化121】



20

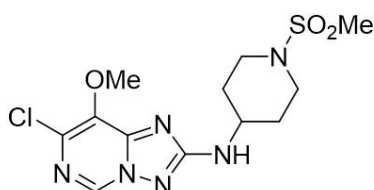
無水ジオキサン (12 mL) 中の 6-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-アミン (1.0 g、6.3 mmol) 及び O-エチルイソチオシアナチジン酸炭素 (0.8 mL、6.6 mmol) の溶液を 80℃ で 30 分間攪拌した。さらなる O-エチルイソチオシアナチジン酸炭素 (0.3 mL) を添加し、溶液を 80℃ で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。次いで、残渣を無水メタノール/エタノール (v/v、1:1、6.6 mL) 中に溶解させた。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.18 g、31.3 mmol) 及び ヒューニツヒ塩基 (2.2 mL、12.5 mmol) を添加した。溶液を 60℃ で 90 分間攪拌した。反応物を冷却し、水を反応物に添加した。溶液を酢酸エチル中に 3 回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を Teledyne ISCO Combiflash (登録商標) Rf+ (ヘキサン中 0~100% 酢酸エチル) によって、薄黄色の固体としての所望の生成物へと精製した。C₆H₇ClN₅O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 200.0; 実測値 200.0. ¹H NMR (400 MHz, dms o-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 4.20 (s, 3H).

30

【0498】

ステップ2. 7-クロロ-8-メトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン
【化122】

40



DMF (20 mL) / TFA (20 mL) 中の 7-クロロ-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン (1.69 g、8.17 mmol) 及び 1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オン (4.34 g、24.5 mmol)

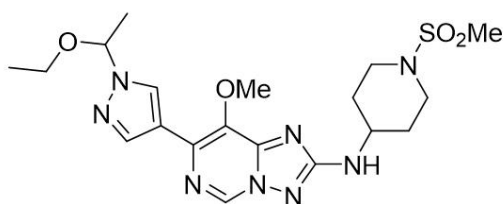
50

）の溶液を室温で24時間攪拌した。次いで、DMF（20 mL）／TFA（20 mL）中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（6.06 g、28.6 mmol）の溶液を室温で滴加した。反応物を室温で30時間攪拌した。反応物を水及び重炭酸ナトリウムの液滴でpH7になるまで反応停止処理し、次いで酢酸エチル中に3回抽出し、10%塩化リチウム（水溶液）及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン及びメタノールを添加すると、溶解しない淡黄色の固体がもたらされた。固体を濾過により収集し、ジクロロメタンですすぎ、Teledyne ISCO Combiflash（登録商標）Rf+（ジクロロメタン中0～20%メタノール）によって精製して、所望の生成物を黄色の固体（1.99 g、65%）として得た。 $C_{12}H_{18}ClN_6O_3S$ （ $M+H$ ）⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 361.1$ ；実測値361.2。

10

【0499】

ステップ3. 7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-8-メトキシ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン
【化123】



20

7-クロロ-8-メトキシ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン（1.12 g、3.10 mmol）、1-（1-エトキシエチル）-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（1.24 g、4.66 mmol）、XPhos Pd G2（0.131 mg、0.166 mmol）、及びリン酸カリウム（2.12 g、9.98 mmol）を40 mLバイアルに添加した。[3つの反応物を準備し、総計2.16 gの7-クロロ-8-メトキシ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミンとした。]バイアルを窒素で3回パージし、次いでジオキサン（1.3 mL）及び水（0.3 mL）を添加した。溶液を100℃で一晩攪拌した。反応物を冷却し、酢酸エチル及び水を添加した。反応物の全てを後処理及び精製のために一緒に合わせた。溶液をセライトに通して濾過し、次いで酢酸エチル中に抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をTeledyne ISCO Combiflash（登録商標）Rf+（ヘキサン中0～100%酢酸エチル）によって精製して、所望の生成物を白色の固体（276.4 mg、全収率18%）として得た。 $C_{19}H_{29}N_8O_4S$ （ $M+H$ ）⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 465.2$ ；実測値465.4。

30

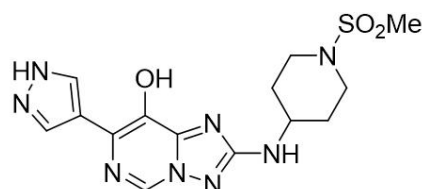
40

【0500】

ステップ4. 2-（（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-8-オール

50

【化 1 2 4】



ジクロロメタン（1.8 mL、1.8 mmol）中1.0 Mの三臭化ホウ素溶液を、無水ジクロロメタン（3.0 mL）中の7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-8-メトキシー-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-2-アミン（0.276 g、0.595 mmol）の溶液に窒素下、0℃で滴加した。溶液を0℃で90分間撹拌した。ジクロロメタン（1.8 mL、1.8 mmol）中のさらなる1.0 Mの三臭化ホウ素溶液を反応物に0℃で添加した。溶液を室温で2時間撹拌させた。ジクロロメタン（1.8 mL、1.8 mmol）中のさらなる1.0 Mの三臭化ホウ素溶液を反応物に添加した。溶液を室温で週末にわたって撹拌させた。ジクロロメタン（3 mL、3 mmol）中のさらなる1.0 Mの三臭化ホウ素溶液を反応物に添加した。溶液を室温で3時間撹拌させた。ジクロロメタン（3 mL）中1.0 Mの三臭化ホウ素溶液を反応物に添加し、溶液を室温で22時間撹拌させた。ジクロロメタン（6 mL）中のさらなる1.0 Mの三臭化ホウ素溶液を反応物に添加し、溶液を室温で3時間撹拌させた。ジクロロメタン（6 mL）中のさらなる1.0 Mの三臭化ホウ素溶液を反応物に添加し、溶液を室温で一晩撹拌させた。次いで、溶液を0℃まで冷却し、メタノールの液滴で反応停止処理した。溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、生成物を茶色の固体として得た。C₁₄H₁₉N₈O₃S（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 379.1；実測値379.1。

【0501】

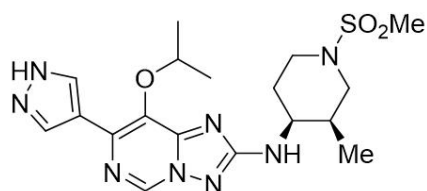
ステップ5. 8-エトキシ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-2-アミン

無水DMF（2.0 mL）中の2-（（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-8-オール（0.150 g、0.396 mmol）、ヨードエタン（0.03 mL、0.4 mmol）、及び炭酸カリウム（0.164 g、1.19 mmol）の溶液を50℃で1時間撹拌した。反応物を濾過し、次いで分取HPLC（XBridge C18カラム、60 mL／分の流量で、アセトニトリル／0.1% TFA含有水の勾配で溶出）によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩としての白色の固体として得た。C₁₆H₂₃N₈O₃S（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 407.2；実測値407.1。¹H NMR（500 MHz、dms_o-d₆）δ 9.11（s、1H）、8.22（s、2H）、7.12（d、J = 6.6 Hz、1H）、4.62（q、J = 7.0 Hz、2H）、3.69-3.60（m、1H）、3.56-3.48（m、2H）、2.94-2.89（m、2H）、2.88（s、3H）、2.07-2.01（m、2H）、1.64-1.54（m、2H）、1.38（t、J = 7.1 Hz、3H）。

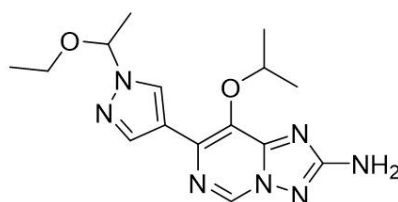
【0502】

実施例33. 8-イソプロポキシ-N-（（3R, 4S）-3-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-2-アミン

【化 1 2 5】



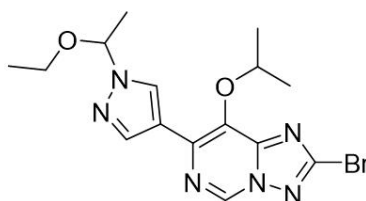
ステップ 1. 7- (1- (1-エトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -8-イソプロポキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン
【化 1 2 6】



7-クロロ-8-イソプロポキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン (実施例 14、ステップ 2、0.1 g、0.44 mmol) 及びクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) (2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)) パラジウム (II) (42.0 mg、0.053 mmol)、1- (1-エトキシエチル) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール (0.213 g、7.99 mmol)、及びリン酸カリウム (0.339 g、1.60 mmol) の混合物を 40 ドラムバイアルに添加した。バイアルを窒素で 3 回パージし、次いでジオキサン (16 mL) 及び水 (4 mL) を添加した。溶液を 100 °C まで加熱し、反応物を 100 °C で一晩攪拌した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル及び水を添加した。溶液を酢酸エチル中に 3 回抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を Teledyne ISCO CombiFlash (登録商標) Rf+ (ヘキサン中 0~100% 酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物を茶色の固体 (47.4 mg、収率 32%) として得た。C₁₅H₂₂N₇O₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 332.2; 実測値 332.2.

【0 5 0 3】

ステップ 2. 2-ブromo-7- (1- (1-エトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -8-イソプロポキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン
【化 1 2 7】



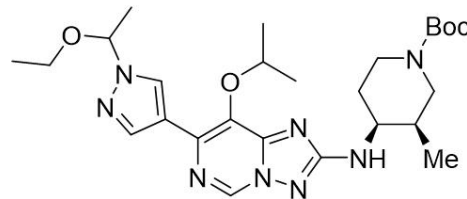
無水アセトニトリル (0.7 mL) 中の臭化銅 (II) (0.030 g、0.136 mmol) 及び亜硝酸 tert-ブチル (0.039 mL、0.326 mmol) の溶液を 60 °C まで 10 分間加熱した。次いで、この溶液を無水アセトニトリル (0.7 mL) 中

の 7- (1- (1-エトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -8-イソプロポキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン (0.045 g、0.136 mmol) の溶液に添加した。溶液を室温で90分間攪拌した。[3つの反応物を準備し、総計127 mg の 7- (1- (1-エトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -8-イソプロポキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミンであった。反応物を後処理のために合わせた。] 溶液をジクロロメタンで希釈し、セライトに通して濾過し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を Teledyne ISCO CombiFlash (登録商標) Rf+ (ヘキサン中0~100%酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物を薄黄色の固体 (85.5 mg、収率56%) として得た。C₁₁H₁₂BrN₆O (M+H-PG)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 323.0; 実測値 323.0.

【0504】

ステップ3. (3R, 4S) -4- ((7- (1- (1-エトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -8-イソプロポキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化128】



2-ブromo-7- (1- (1-エトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -8-イソプロポキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (0.0829 g、0.210 mmol)、(3R, 4S) -4-アミノ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.045 g、0.210 mmol)、AdBrett Pd G3 (10.6 mg、10.5 μmol)、及びナトリウム tert-ブトキシド (0.081 g、0.839 mmol) を4ドラムバイアルに添加した。バイアルを真空/窒素で3回パージし、無水ジオキサン (3 mL) を添加した。溶液を窒素スパージにより脱気した。溶液を100℃で予熱した攪拌プレートに加え、溶液を100℃で21時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル及び水を添加した。水層を酢酸エチル中に3回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を Teledyne ISCO CombiFlash (登録商標) Rf+ (ヘキサン中0~100%酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物を薄黄色の固体 (11.5 mg、収率10%) として得た。C₂₆H₄₁N₈O₄ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 529.3; 実測値 529.3.

【0505】

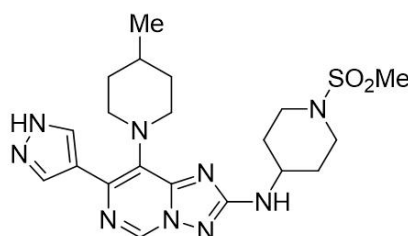
ステップ4. 8-イソプロポキシ-N- ((3R, 4S) -3-メチル-1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) -7- (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン

無水メタノール (0.2 mL) 中の (3R, 4S) -4- ((7- (1- (1-エトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -8-イソプロポキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (19.4 mg、0.037 mmol) 及びジオキサン (0.15 mL、0.6 mmol) 中4 MのHClの溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、反応物を減圧下で濃縮した。残渣を無水THF (1 mL) 及びメタンスルホニルクロリド (2.86 μL、0.037 mmol) 中に溶解させ、ヒューニッヒ塩基 (13 μL、0.

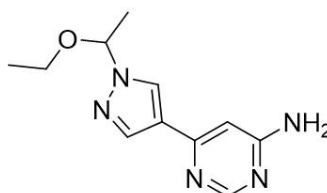
0.73 mmol) を 0℃ で添加した。溶液を 0℃ で 10 分間攪拌した。溶液をメタノール／アセトニトリルで希釈し、濾過し、それを分取 HPLC (X Bridge C18 カラム、60 mL / 分の流量で、アセトニトリル／0.1% TFA 含有水の勾配で溶出) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩としての白色の固体として得た。C₁₈H₂₇N₈O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 435.2; 実測値 435.2.

【0506】

実施例 34. 8-((4-メチルピペリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン
【化129】



ステップ 1. 6-((1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-アミン
【化130】



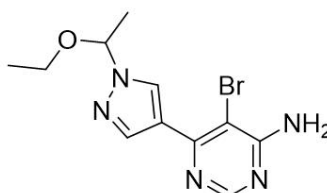
6-クロロピリミジン-4-アミン (0.5 g、3.9 mmol)、1-(1-エトキシエチル)-4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.54 g、5.79 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) (2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル))パラジウム (II) (0.304 g、0.386 mmol)、及びリン酸カリウム (2.45 g、11.6 mmol) の混合物を 40 mL バイアルに添加した。バイアルを窒素で 3 回パージし、次いでジオキサン (10.3 mL) / 水 (2.6 mL) を添加した。[6つの反応物を準備し、総計 3.6 グラムの 6-クロロピリミジン-4-アミンとした。] 溶液を 100℃ で一晩攪拌した。反応物を室温まで冷却し、エチル及び水を添加した。反応物の全てを後処理及び精製のために一緒に合わせた。溶液を酢酸エチル中に 3 回抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を Teledyne ISCO Combiflash (商標) RF+ (ヘキサン中 0~40% 酢酸エチル、次いでジクロロメタン中 0~20% メタノール) によって精製して、所望の生成物 (3.34 g、全収率 52%) を得た。C₁₁H₁₆N₅O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 234.1; 実測値 234.1. ¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J = 0.98 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.60 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.58 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.

2.6-3.15 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0507】

ステップ2. 5-ブロモ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-アミン

【化131】



10

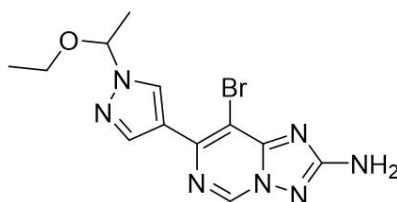
エタノール (5.62 mL) 中の 6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-アミン (0.879 g, 3.77 mmol) 及び N-ブロモスクシンイミド (0.704 g, 3.96 mmol) の溶液を 82℃で1時間攪拌した。[4つの反応物を準備し、総計 3.34 g の 6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-アミンとした。] 次いで、反応物を室温まで冷却し、それを減圧下で濃縮した。これら4つの反応物を後処理のために合わせた。残渣を水及び酢酸エチルで希釈し、酢酸エチル中に3回抽出し、重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。有機残渣を Teledyne ISCO Combiflash (商標) RF+ (ヘキサン中 0~100% 酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物 (1.99 g, 全収率 45%) を得た。C₁₁H₁₅BrN₅O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 312.1; 実測値 312.1。

20

【0508】

ステップ3. 8-ブロモ-7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン

【化132】



30

無水ジオキサン (12.8 mL) 中の 5-ブロモ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-アミン (1.99 g, 6.38 mmol) 及び O-エチルイソチオシアナチジン酸炭素 (0.790 mL, 6.70 mmol) の溶液を 80℃で一晩攪拌した。[4つの反応物を準備し、総計 2.0 g の 5-ブロモ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-アミンとした。] さらに O-エチルイソチオシアナチジン酸炭素 (0.08 mL, 6.8 mmol) を添加し、反応物を 3 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。次いで、残渣を無水メタノール/エタノール (v/v, 1:1, 2 mL) 中に溶解させた。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.22 g, 31.9 mmol) 及びヒューニッヒ塩基 (3.3 mL, 19.1 mmol) を添加した。反応物を 60℃で1時間攪拌した。次いで、反応物を冷却し、水を反応物に添加した。溶液を酢酸エチル中に3回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を Teledyne ISCO Combiflash (商標) RF+ (ヘキサン中 0~100% 酢酸エチル) によって精製して、所望の生成

40

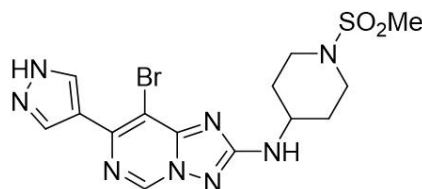
50

物を白色の固体（1.19 g、全収率53%）として得た。 $C_{12}H_{15}BrN_7O$ （ $M+H$ ）⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 352.1$ ；実測値352.1。

【0509】

ステップ4. 8-ブロモ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン

【化133】



DMF（1.1 mL）／TFA（1.1 mL）中の8-ブロモ-7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン（0.150 g、0.426 mmol）及び1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-オン（0.226 g、1.28 mmol）の溶液を室温で24時間攪拌した。次いで、DMF（1.1 mL）／TFA（1 mL）中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.316 g、1.491 mmol）の溶液を室温で滴加し、さらなる1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-オン（0.226 g、1.28 mmol）を反応物に添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。次いで、さらなる1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-オン（100 mg、0.6 mmol）を反応物に添加した。反応物をさらに1時間攪拌してから、さらなる1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-オン（150 mg、0.85 mmol）を添加した。反応物をさらに2.5時間攪拌してから、1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-オン（150 mg、0.85 mmol）を添加した。反応物を週末にわたって攪拌した。次いで、反応物を水及び飽和重炭酸ナトリウムの液滴でpH7になるまで反応停止処理し、次いで酢酸エチル中に3回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。〔2つの反応物を後処理及び回収のために合わせた。〕残渣をTeledyne ISCO CombiFlash（商標）RF+（ジクロロメタン中0～20%メタノール）によって精製して、所望の生成物を黄色の粘着性の残渣（135.4 mg、収率33%）として得た。 $C_{14}H_{18}BrN_8O_2S$ （ $M+H$ ）⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 441.1$ ；実測値441.1。

【0510】

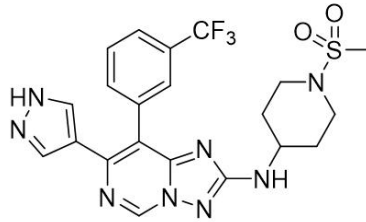
ステップ5. 8-（4-メチルピペリジン-1-イル）-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン

無水DMSO（0.2 mL）中の8-ブロモ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン（0.017 g、0.039 mmol）、4-メチルピペリジン（0.01 mL、0.077 mmol）、及び炭酸カリウム（10.7 mg、0.085 mmol）の溶液を80℃で90分間攪拌した。さらなる4-メチルピペリジン（0.02 mL、0.17 mmol）を反応物に添加し、反応物を80℃で1.5時間攪拌した。さらなる4-メチルピペリジン（0.01 mL、0.077 mmol）を反応物に添加し、反応物を80℃で一晩攪拌した。溶液を冷却し、メタノール／アセトニトリルで希釈し、濾過した。溶液を分取HPLC（XBridge C18カラム、60 mL／分の流量で、アセトニトリル／0.1% TFA含有水の勾配で溶出）によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{20}H_{30}N_9O_2S$ （ $M+H$ ）⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 460.2$ ；実測値460.3。

【0511】

実施例35. N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン

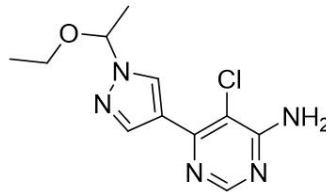
【化134】



10

ステップ1. 5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-アミン

【化135】



20

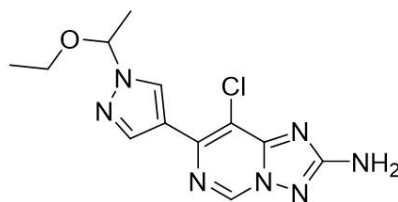
1,4-ジオキサン(10mL)及び水(2.5mL)中の5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン(450mg、2.74mmol)、1-(1-エトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(803mg、3.02mmol)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(224mg、0.274mmol)、及び炭酸ナトリウム(873mg、8.23mmol)の溶液を窒素下、80℃で2時間撹拌した。混合物を酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%酢酸エチル)によって精製して、所望の生成物を薄黄色の固体として得た。C₁₁H₁₅ClN₅O (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 268.1; 実測値268.1.

30

【0512】

ステップ2. 8-クロロ-7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン

【化136】



40

O-エチルイソチオシアナチジン酸炭素(0.264mL、2.24mmol)を、アセトニトリル(15mL)中の5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-

50

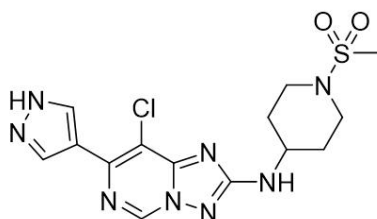
ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-アミン (0.4 g、1.5 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を 80℃で5時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。次いで、残渣をメタノール及びエタノール (v/v、1:1、20 mL) 中に溶解させた。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.311 g、4.48 mmol) 及びヒューニッヒ塩基 (0.78 mL、4.48 mmol) を添加した。反応物を 60℃で3時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水及び重炭酸ナトリウムで処理し、酢酸エチル (3×50 mL) 中に抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~5% メタノール) によって精製して、所望の生成物を薄黄色の固体として得た。C₁₂H₁₅ClN₇O (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 308.1; 実測値 308.0.

10

【0513】

ステップ3. 8-クロロ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン

【化137】



20

DMF (2.2 mL) / TFA (1.1 mL) 中の 8-クロロ-N-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン (200 mg、0.650 mmol) 及び 1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オン (173 mg、0.975 mmol) の溶液を室温で1時間撹拌した。DMF (2.2 mL) 及び TFA (1.1 mL) 中の トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (220 mg、1.04 mmol) の溶液を滴加した。水 (2 mL) を反応物に添加した。反応混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウムで反応停止処理し、反応物を酢酸エチル (3×50 mL) 中に抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~5% メタノール) によって精製して、所望の生成物を薄黄色の固体として得た。C₁₄H₁₈ClN₈O₂S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 397.1; 実測値 397.1.

30

【0514】

ステップ4. N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン

40

1, 4-ジオキササン (1 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の 8-クロロ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン (10 mg、0.025 mmol)、(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸 (7.66 mg、0.050 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) (2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル))パラジウム (II) (1.98 mg、2.52 µmol)、及び炭酸ナトリウム (8.01 mg、0.076 mmol) の混合物を窒素でパージし、反応物を 110℃で2時間撹拌した。反応物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で反応停止処理し、ジクロロメタン中に抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した

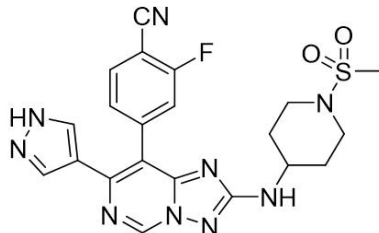
50

。残渣を分取HPLC (XBridge C18カラム、60 mL/分の流量で、アセトニトリル/0.1% TFA含有水の勾配で溶出) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 507.2$ ；実測値507.2。

【0515】

実施例36. 2-フルオロ-4-(2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)ベンゾニトリル

【化138】

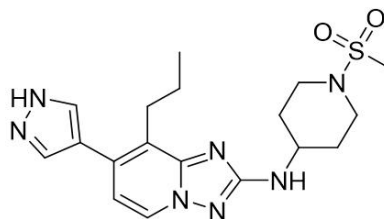


この化合物は、実施例35、ステップ4と類似の様式で、ボロン酸として3-シアノ-2-フルオロフェニル)ボロン酸を使用して調製した。 $C_{21}H_{21}FN_9O_2S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 482.2$ ；実測値482.1。

【0516】

実施例37. N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-8-プロピル-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

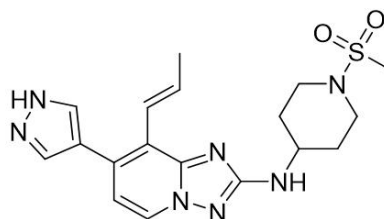
【化139】



【0517】

ステップ1: (E)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-8-(プロパ-1-エン-1-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化140】



1,4-ジオキサン (1 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の8-クロロ-N-(1-(メ

10

20

30

40

50

チルスルホニル) ピペリジン-4-イル) -7-(1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン (10.0 mg、0.025 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) (2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)) パラジウム (II) (1.988 mg、2.53 μmol)、Na₂CO₃ (8.03 mg、0.076 mmol)、(E)-プロパー-1-エン-1-イルボロン酸 (3.25 mg、0.038 mmol) の混合物をN₂下、120℃で一晩攪拌した。混合物をTFAでpH2に調整し、HPLC (pH2) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₁₈H₂₄N₇O₂S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 402.2; 実測値402.2.

10

【0518】

ステップ2: N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) -8-プロピル-7-(1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン

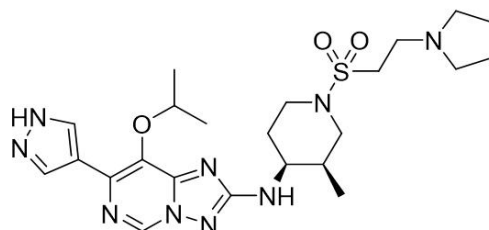
MeOH (1.00 mL) 中の (E)-N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) -8-(プロパー-1-エン-1-イル) -7-(1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン (2.072 mg、5.16 μmol) 及びPd/C (1 mg) の混合物をH₂下、室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、TFAでpH2に調整し、HPLC (pH2) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₁₈H₂₆N₇O₂S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 404.2; 実測値404.2.

20

【0519】

実施例38. 8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((2-(ピロリジン-1-イル) エチル) スルホニル) ピペリジン-4-イル) -7-(1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン

【化141】



30

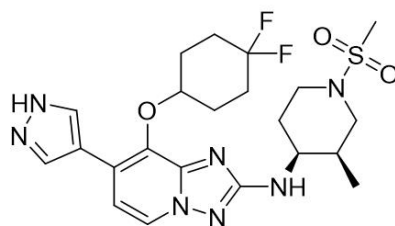
2-クロロエタン-1-スルホニルクロリド (0.056 g、0.343 mmol) を、アセトニトリル/水 (10 mL / 2 mL) 中の8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチルピペリジン-4-イル) -7-(1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミンHCl塩 (0.080 g、0.172 mmol) 及びDIPEA (0.150 mL、0.859 mmol) の溶液に添加した。室温で30分間攪拌した後、混合物をNaHCO₃水溶液で反応停止処理し、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をDMF (1.0 mL) 中に溶解させた。ピロリジン (0.043 mL、0.515 mmol) 及びDIPEA (0.090 mL、0.515 mmol) を添加し、混合物を110℃で2時間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₂₃H₃₆N₉O₃S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 518.3; 実測値518.4.

40

【0520】

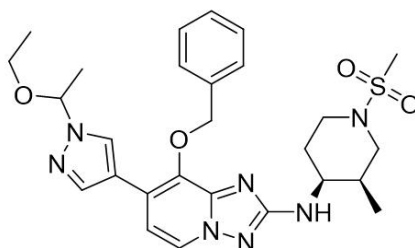
50

実施例 39. 8-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン
【化142】



10

ステップ 1: 8-(ベンジルオキシ)-7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン
【化143】



20

ジオキサン (3 mL) 中の 8-(ベンジルオキシ)-2-ブロモ-7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (実施例 2、ステップ 4、325 mg、0.735 mmol)、(3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン (170 mg、0.882 mmol)、及びナトリウム *tert*-ブトキシド (282 mg、2.94 mmol) の溶液に、AdBrettPhos Pd G3 (37 mg、0.037 mmol) を添加した。バイアルを窒素でフラッシュし、反応物を 100 °C で 4 時間攪拌した。次いで、反応混合物を NH₄Cl 水溶液で反応停止処理し、酢酸エチル中に抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。C₂₇H₃₆N₇O₄S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 554.2; 実測値 554.1.

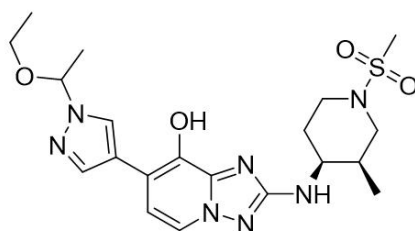
30

【0521】

ステップ 2: 7-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール

40

【化 1 4 4】



10

パラジウム炭素（担持量 10 重量%、40 mg）を、MeOH（5 mL）中の 8-（ベンジルオキシ）-7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-N-（（3R, 4S）-3-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-2-アミン（407 mg、0.735 mmol）の溶液中に添加した。混合物を 4 バールの水素下、50℃で 48 時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。C₂₀H₃₀N₇O₄S（M+H）⁺に対する LC-MS 計算値：m/z = 464.2；実測値 464.1。

【0522】

20

ステップ 3：8-（（4, 4-ジフルオロシクロヘキシル）オキシ）-N-（（3R, 4S）-3-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-2-アミン

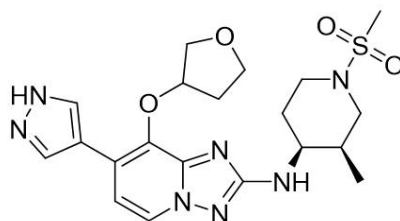
MeCN（0.5 mL）中の 7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（（（3R, 4S）-3-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-8-オール（5.0 mg、0.011 mmol）及び 4-ブロモ-1, 1-ジフルオロシクロヘキサン（2.2 mg、0.011 mmol）の溶液に、Cs₂CO₃（10.5 mg、0.032 mmol）を添加した。得られた溶液を 50℃で 1 時間撹拌した。反応物を室温まで冷却した後、1 M の HCl 水溶液（0.5 mL）を添加し、反応混合物を 30 分間撹拌した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC（pH = 2、アセトニトリル／水 + TFA）によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₂₂H₃₀F₂N₇O₃S（M+H）⁺に対する LC-MS 計算値：m/z = 510.2；実測値 510.1。

30

【0523】

実施例 40. N-（（3R, 4S）-3-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-8-（（テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-2-アミン

【化 1 4 5】



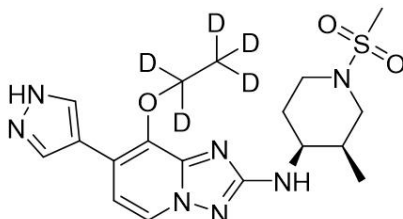
40

この化合物は、実施例 39 に関して記載した類似の手順を使用して、このうちステップ 3 の 4-ブロモ-1, 1-ジフルオロシクロヘキサンを、3-3-ブロモテトラヒドロフランで置き換えて調製した。C₂₀H₂₈N₇O₄S（M+H）⁺に対する LC-MS 計算値：m/z = 462.2；実測値 461.1。

50

【0524】

実施例41. 8-(エトキシ-d5)-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン
【化146】

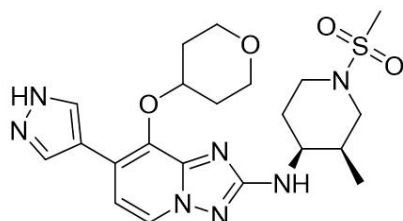


10

この化合物は、実施例39に関して記載した類似の手順を使用して、このうちステップ3の4-ブromo-1, 1-ジフルオロシクロヘキサンを、ヨードエタン-d5で置き換えて調製した。 $C_{18}H_{21}D_5N_7O_2S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 425.2$ ；実測値425.1。

【0525】

実施例42. N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン
【化147】



20

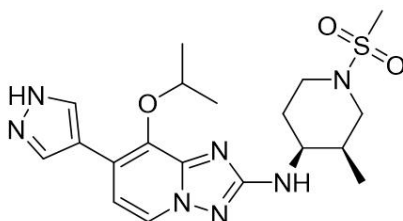
30

この化合物は、実施例39に関して記載した類似の手順を使用して、このうちステップ3の4-ブromo-1, 1-ジフルオロシクロヘキサンを、4-ブromotetrahydro-2H-ピランで置き換えて調製した。 $C_{21}H_{30}N_7O_4S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 476.2$ ；実測値476.1。

【0526】

実施例43. 8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン
【化148】

40



この化合物は、実施例39に関して記載した類似の手順を使用して、このうちステップ3の4-ブromo-1, 1-ジフルオロシクロヘキサンを、2-ヨードプロパンで置き換え

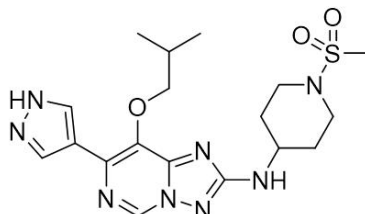
50

て調製した。 $C_{19}H_{28}N_7O_3S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 434.2$ ；実測値434.1。

【0527】

実施例44. 8-イソブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン

【化149】



10

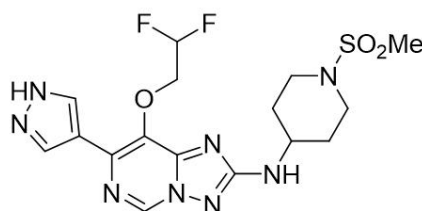
この化合物は、実施例14と類似の様式で、このうちステップ1の2-ヨードプロパンを1-ヨード-2-メチルプロパンで置き換えて調製して、所望の生成物を白色の固体であるそのTFA塩として得た。 $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 435.2$ ；実測値435.2。

20

【0528】

実施例45. 8-(2,2-ジフルオロエトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン

【化150】



30

この化合物は、実施例32に関する手順の変更を使用して、このうちステップ5のヨードエタンを1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタンで置き換えて調製した。さらなる炭酸カリウム(0.022g、0.159mmol、2当量)及び1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタン(0.02mL、2当量)を添加し、反応混合物をさらに2時間攪拌した。混合物をメタノール及びアセトニトリルで希釈し、濾過し、分取HPLC(XBridge C18カラム、60mL/分の流量で、アセトニトリル/0.15%NH₄OH含有水の勾配で溶出)によって精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、分取HPLC(XBridge C18カラム、60mL/分の流量で、アセトニトリル/0.1%TFA含有水の勾配で溶出)によって精製して、所望の生成物を透明な残渣であるそのTFA塩として得た。 $C_{16}H_{21}F_2N_8O_3S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 443.1$ ；実測値443.2。

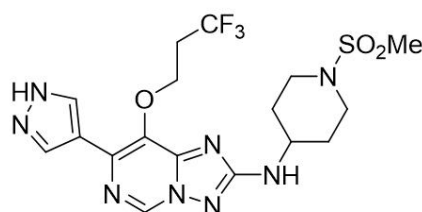
40

【0529】

実施例46. N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン

50

【化 1 5 1】



この化合物は、実施例 3 2 に関する手順の変更を使用して、このうちステップ 5 のヨードエタンを 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヨードプロパンで置き換えて調製した。さらなる炭酸カリウム (0.022 g、0.159 mmol、2 当量) 及び 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヨードプロパン (0.02 mL、2 当量) を添加し、反応物をさらに 2 時間攪拌した。混合物をメタノール及びアセトニトリルで希釈し、濾過し、分取 HPLC (X Bridge C18 カラム、60 mL / 分の流量で、アセトニトリル / 0.1% TFA 含有水の勾配で溶出) によって精製して、所望の生成物を白色の固体であるその TFA 塩として得た。C₁₇H₂₂F₃N₈O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 475.2; 実測値 475.2.

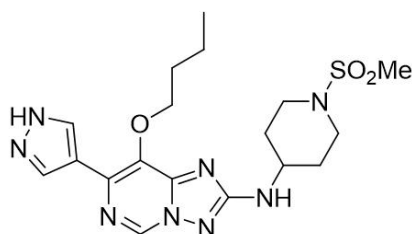
10

【0 5 3 0】

実施例 4 7. 8-ブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン

20

【化 1 5 2】



30

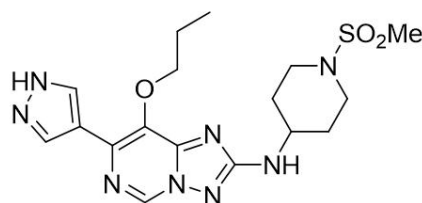
この化合物は、実施例 3 2 と類似の様式で、このうちステップ 5 のヨードエタンを 1-ヨードブタンで置き換えて調製して、所望の生成物を白色の固体であるその TFA 塩として得た。C₁₈H₂₇N₈O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 435.2; 実測値 435.2.

【0 5 3 1】

実施例 4 8. N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-8-プロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン

40

【化 1 5 3】



この化合物は、実施例 3 2 と類似の様式で、このうちステップ 5 のヨードエタンを 1-

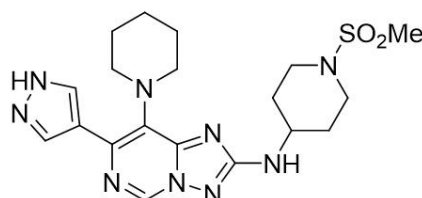
50

ヨードプロパンで置き換えて調製して、所望の生成物を白色の固体であるそのTFA塩として得た。 $C_{17}H_{25}N_8O_3S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 421.2$ ；実測値421.2。

【0532】

実施例49．N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-8-（ピペリジン-1-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-2-アミン

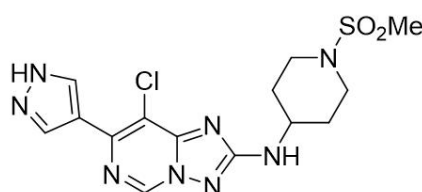
【化154】



10

ステップ1．8-クロロ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-2-アミン

【化155】



20

DMF（1.2 mL）／TFA（1.2 mL）（1：1）中の8-クロロ-7-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-2-アミン（0.1515 g、0.492 mmol）及び1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-オン（0.262 g、1.477 mmol）の溶液を室温で24時間攪拌した。次いで、DMF（1.2 mL）／TFA（1.2 mL）（1：1）中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.365 g、1.723 mmol）の溶液を室温で滴加した。反応物を室温で30分間攪拌した。さらなる1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-オン（0.262 g、1.477 mmol）を添加し、反応物を一晩攪拌した。反応物を水及び飽和重炭酸ナトリウム（水溶液）の液滴でpH7になるまで反応停止処理し、次いで酢酸エチル中に3回抽出し、10%塩化リチウム（水溶液）及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をTeredyne ISCO CombiFlash（登録商標）Rf+（ISCO、20 gのシリカ、ジクロロメタン中0～20%メタノール）によって精製して、所望の生成物を白色の固体（61.8 mg、32%）として得た。 $C_{14}H_{18}ClN_8O_2S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 397.1$ ；実測値397.1。

30

【0533】

ステップ2．N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-8-（ピペリジン-1-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-2-アミン

無水DMSO（0.189 mL）中の8-クロロ-N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-2-アミン（0.015 g、0.038 mmol）、ピペ

40

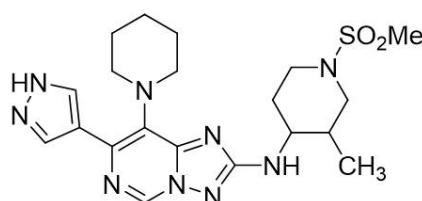
50

リジン（ $10\mu\text{L}$ 、 0.101mmol ）、及び炭酸カリウム（ 10.45mg 、 0.076mmol ）の溶液を 80°C で1時間攪拌した。さらなるピペリジン（ 0.02mL ）を反応物に添加し、反応物を 80°C で90分間攪拌した。さらなるピペリジン（ 0.04mL ）及び炭酸カリウム（ 10.45mg 、 0.076mmol ）を反応物に添加し、反応物を 80°C で一晩攪拌した。溶液をメタノール及びアセトニトリルで希釈し、濾過した。溶液を分取HPLC（XBridge C18カラム、 $60\text{mL}/\text{分}$ の流量で、アセトニトリル/ 0.1% TFA含有水の勾配で溶出）によって精製して、所望の生成物を白色の固体であるそのTFA塩として得た。 $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ に対するLC-MS計算値： $m/z = 446.2$ ；実測値 446.3 。

【0534】

実施例50. N-（3-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-8-（ピペリジン-1-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン

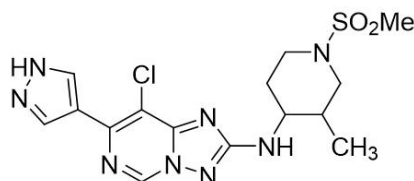
【化156】



【0535】

ステップ1. 8-クロロ-N-（3-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン

【化157】



この化合物は、実施例49と類似の様式で、このうちステップ1の1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-オンを、3-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-オンで置き換えて調製して、所望の生成物をクリーム色の固体（ 13.6mg 、 13% ）として得た。 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S}$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ に対するLC-MS計算値： $m/z = 411.1$ ；実測値 411.1 。

【0536】

ステップ2. N-（3-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-8-（ピペリジン-1-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン

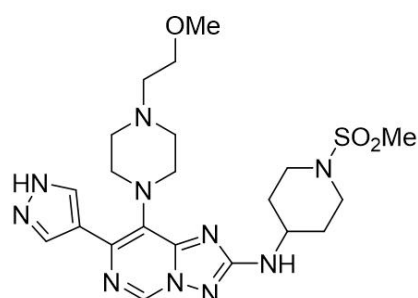
無水DMSO（ 0.165mL ）中の8-クロロ-N-（3-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-7-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン（ 13.6mg 、 0.033mmol ）及びピペリジン（ $10\mu\text{L}$ 、 0.101mmol ）の溶液を 80°C で30分間攪拌した。炭酸カリウム（ 9.15mg 、 0.066mmol ）を添加し、溶液を 80°C で1時間攪拌した。さらなるピペリジン（ 0.02mL ）及びDMSO（ 0.4mL ）を反応物に添加し、反応物を 80°C で1時間攪拌した。さらなる炭酸カリウム（ 9.15mg 、

0.066 mmol) を反応物に添加し、反応物を 80℃で 2 時間撹拌した。反応物を冷却し、室温で 2 ヶ月間放置し、この間に所望の生成物への完全な変換が形成した。反応物をメタノール及びアセトニトリルで希釈し、濾過した。溶液を分取 HPLC (XBridge C18 カラム、60 mL / 分の流量で、アセトニトリル / 0.1% TFA 含有水の勾配で溶出) によって精製して、所望の生成物を白色の固体であるその TFA 塩として得た。C₂₀H₃₀N₉O₂S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 460.2; 実測値 460.4.

【0537】

実施例 51. 8-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン

【化158】

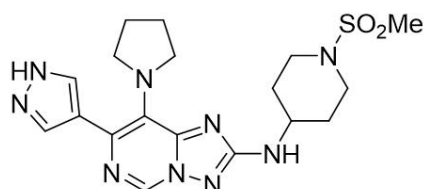


この化合物は、実施例 49 と類似の様式で、このうちステップ 2 のピペリジンを 1-(2-メトキシエチル)ピペラジンで置き換えて調製して、所望の生成物を白色の固体である TFA 塩として得た。C₂₁H₃₃N₁₀O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 505.3; 実測値 505.3.

【0538】

実施例 52. N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(ピロリジン-1-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン

【化159】



この化合物は、実施例 34 と類似の様式で、このうちステップ 5 の 4-メチルピペリジンをピロリジンで置き換えて調製して、所望の生成物を白色の固体である TFA 塩として得た。C₁₈H₂₆N₉O₂S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 432.2; 実測値 432.3.

【0539】

実施例 53. N-((3R, 4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン

10

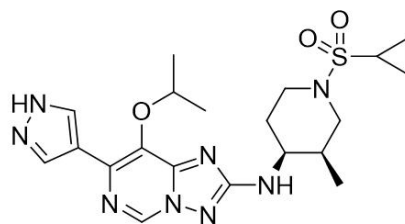
20

30

40

50

【化160】

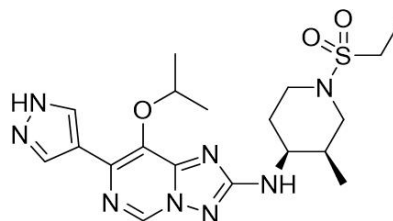


CH₃CN (5.80 mL) 及び H₂O (1.16 mL) 中の 8-イソプロポキシ-N-((3R,4S)-3-メチルピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (中間体 1、547.5 mg、1.39 mmol) の混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (487 µL、2.79 mmol) を添加し、続いてシクロプロパンスルホニルクロリド (196 mg、1.39 mmol) を滴加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を水及びアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (Sunfire C18 カラム、60 mL/分の流量で、アセトニトリル/0.1% TFA 含有水の勾配で溶出) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₂₀H₂₉N₈O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 461.2; 実測値 461.2.

【0540】

実施例 54. N-((3R,4S)-1-(エチルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン

【化161】



この化合物は、実施例 53 に記載した手順に従って、このうちシクロプロパンスルホニルクロリドをエタンスルホニルクロリドで置き換えて調製した。C₁₉H₂₉N₈O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 449.2; 実測値 449.1.

【0541】

実施例 55. N-((3R,4S)-1-((3-(エチル(メチル)アミノ)プロピル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン

10

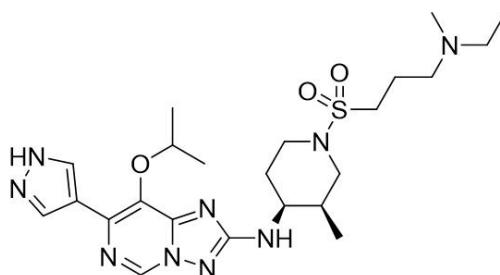
20

30

40

50

【化 1 6 2】



10

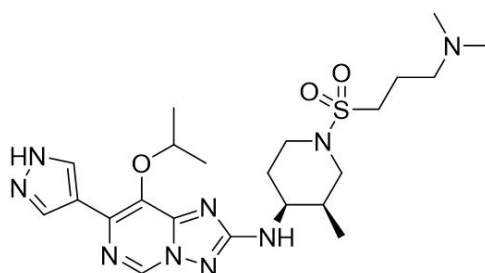
CH₃CN (4.17 mL) 及び H₂O (0.833 mL) 中の 8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチルピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (中間体 1、392.9 mg、1.00 mmol) の混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (348 µL、2.00 mmol) を添加し、続いて 3-クロロプロパン-1-スルホニルクロリド (177 mg、1.00 mmol) を滴加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。炭酸セシウム (1.63 g、5.00 mmol)、ヨウ化カリウム (830 mg、5.00 mmol)、及び N-メチルエタンアミン (296 mg、5.00 mmol) を添加し、反応混合物を窒素でパージし、マイクロ波反応装置において 130 °C で 1 時間照射した。室温まで冷却した後、反応混合物を水及びアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (Sunfire C18 カラム、60 mL/分の流量で、アセトニトリル/0.1% TFA 含有水の勾配で溶出) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₂₃H₃₈N₉O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 520.3; 実測値 520.2. ¹H NMR (TFA 塩, 600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.59 – 5.52 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 3.28 – 3.07 (m, 9H), 2.78 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.88 – 1.72 (m, 2H), 1.34 – 1.28 (m, 6H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

【0542】

実施例 56. N-((3R, 4S)-1-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン
【化 1 6 3】



40

この化合物は、実施例 55 に記載した手順に従って、このうち N-メチルエタンアミンをジメチルアミン (THF 中 2.0 M 溶液) で置き換えて調製した。C₂₂H₃₆N₉O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 506.3; 実測値 506.3.

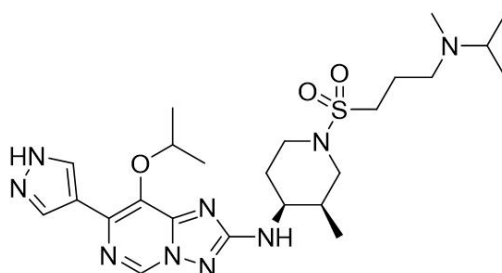
50

^1H NMR (TFA塩, 600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.60 – 5.52 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 3.28 – 3.10 (m, 7H), 2.81 (d, $J = 4.6$ Hz, 6H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.88 – 1.72 (m, 2H), 1.34 – 1.29 (m, 6H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【0543】

実施例 57. 8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-1-((3-(イソプロピル(メチル)アミノ)プロピル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン

【化164】



この化合物は、実施例 55 に記載した手順に従って、このうち N-メチルエタンアミンを N-メチルプロパン-2-アミンで置き換えて調製した。C₂₄H₄₀N₉O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 534.3$; 実測値 534.3. ^1H NMR (TFA塩, 600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.59 – 5.52 (m, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.28 – 3.11 (m, 6H), 3.11 – 3.03 (m, 1H), 2.71 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 6H), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【0544】

実施例 58. 8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン

10

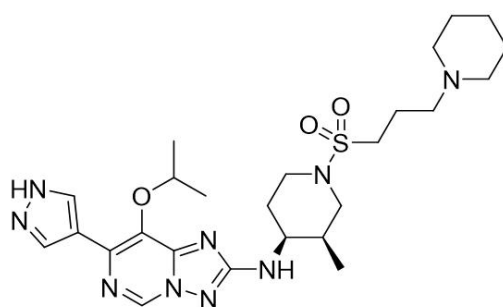
20

30

40

50

【化 1 6 5】



10

この化合物は、実施例 55 に記載した手順に従って、このうち N-メチルエタンアミンをピペリジンで置き換えて調製した。C₂₅H₄₀N₉O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値：m/z = 546.3；実測値 546.4。

20

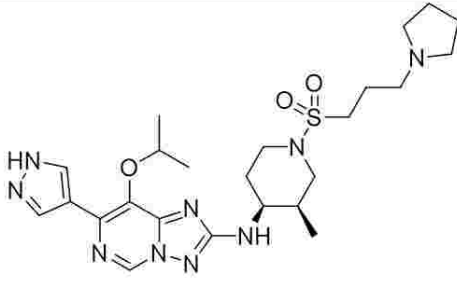
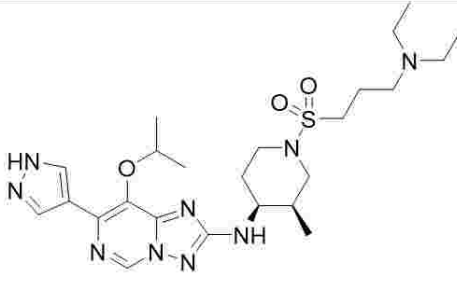
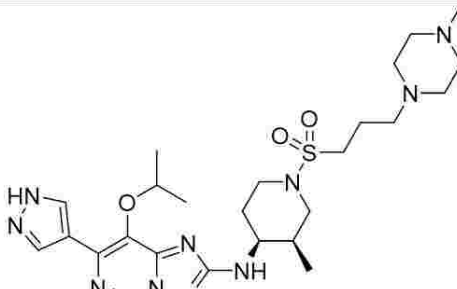
30

40

50

【表 2 - 1】

表 1. 表 1 の化合物は、実施例 5 5 に記載の合成プロトコルに従って、適切な出発物質を使用して調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
59	8-イソプロポキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン		LC-MS 実測値 532.3
60	N-((3R,4S)-1-(3-(ジエチルアミノ)プロピル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン		LC-MS 実測値 534.4
61	8-イソプロポキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン		LC-MS 実測値 561.4

10

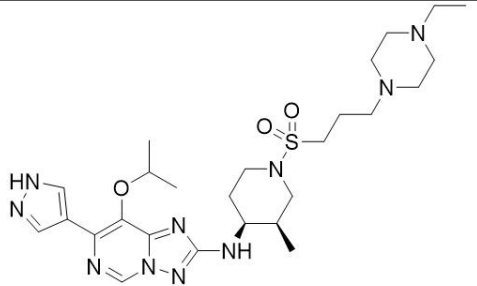
20

30

40

50

【表 2 - 2】

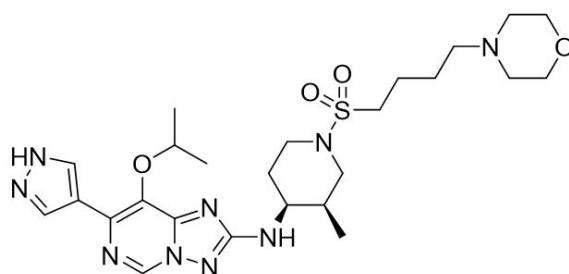
62	N-((3R,4S)-1-((3-(4-エチルピペラジン-1-イル)プロピル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン		LC-MS 実測値 575.4
----	---	--	--------------------

10

【0545】

実施例 63. 8-イソプロポキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-((4-モルホリノブチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン
【化166】

20



30

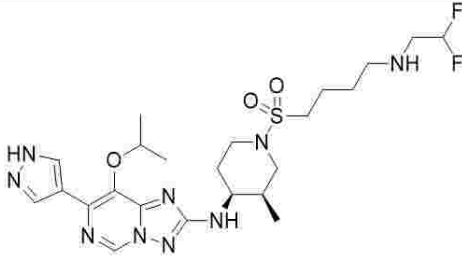
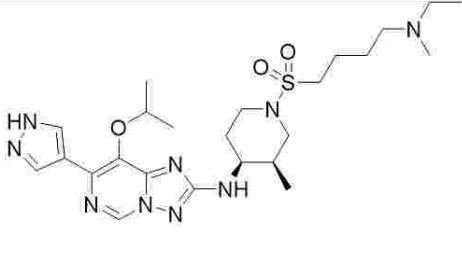
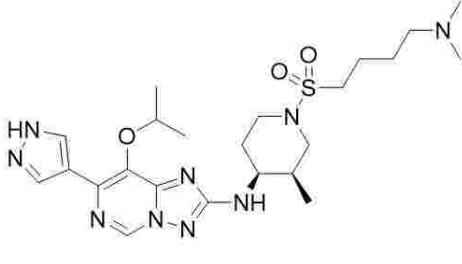
CH₃CN (0.5 mL) 及び H₂O (0.1 mL) 中の 8-イソプロポキシ-N-((3R,4S)-3-メチルピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (中間体 1、47.2 mg、0.120 mmol) の混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (41.7 μL、0.240 mmol)、続いて 4-クロロブタン-1-スルホニルクロリド (22.9 mg、0.120 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌してから、100℃まで 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、炭酸セシウム (195 mg、0.599 mmol)、ヨウ化カリウム (99.0 mg、0.599 mmol)、及びモルホリン (52.2 mg、0.599 mmol) を添加し、反応混合物を窒素でパージし、マイクロ波反応装置において 130℃で 1 時間照射した。室温まで冷却した後、反応混合物を水及びアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (Sunfire C18 カラム、60 mL/分の流量で、アセトニトリル/0.1% TFA 含有水の勾配で溶出) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₂₅H₄₀N₉O₄S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 562.3; 実測値 562.3.

40

50

【表 3 - 1】

表 2. 表 2 の化合物は、実施例 6 3 に記載の合成プロトコルに従って、適切な出発物質を使用して調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
64	N-((3R,4S)-1-((4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)ブチル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン		LC-MS 実測値 556.2
65	N-((3R,4S)-1-((4-(エチル(メチル)アミノ)ブチル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン		LC-MS 実測値 534.2
66	N-((3R,4S)-1-((4-(ジメチルアミノ)ブチル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン		LC-MS 実測値 520.2

10

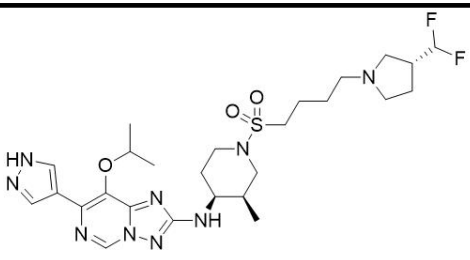
20

30

40

50

【表 3 - 2】

67	N-((3R,4S)-1-((4-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブチル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-アミン		LC-MS 実測値 596.3
----	---	--	--------------------

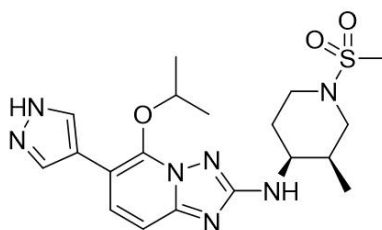
10

【 0 5 4 6 】

実施例 68. 5-イソプロポキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

20

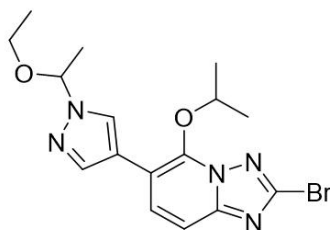
【化 1 6 7】



30

ステップ 1: 2-ブromo-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-イソプロポキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

【化 1 6 8】



40

攪拌子を備えた炉乾燥させたマイクロ波バイアル中で、1,4-ジオキサン (2.0 mL) 中のプロパン-2-オール (60.3 mg、1.00 mmol) の混合物に、NaH (24.1 mg、1.00 mmol) を少量ずつ添加し、反応混合物を窒素下、室温で 15 分間攪拌した。2-ブromo-5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (中間体 2、371.6 mg、1.00 mmol) を添加し、反応混合物を窒素下、室温で 15 分間攪拌してから、混合物をマイクロ波反応装置において 150 °C で 4 時間照射した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO

50

2、EtOAc／ヘキサン）によって精製した。 $C_{16}H_{21}BrN_5O_2$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 394.1$ ；実測値394.1。

【0547】

ステップ2：5-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

攪拌子を備えた炉乾燥させたバイアル中で、1, 4-ジオキサン(5.0 mL)中の2-ブロモ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-イソプロポキシ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン(ステップ1)、(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン(中間体3、193 mg、1.00 mmol)、メタンスルホナト[2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル](2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(203 mg、0.201 mmol)、及びナトリウム*tert*-ブトキシド(193 mg、2.00 mmol)の混合物を窒素でスパージし、110℃で30分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をMeOH(5 mL)で希釈し、Silia Prep SPEシリカ系チオールカートリッジ(2 g)で濾過した。濾液に1, 4-ジオキサン(2.5 mL、10.0 mmol)中4 MのHCl溶液を添加し、反応混合物を室温で15分間攪拌した。混合物を水で希釈し、濾過し、分取HPLC(Sunfire C18カラム、60 mL／分の流量で、アセトニトリル／0.1% TFA含有水の勾配で溶出)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{19}H_{28}N_7O_3S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 434.2$ ；実測値434.3。¹H NMR (TFA塩, 600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (s, 2H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 5.46 – 5.37 (m, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 6H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

10

20

30

40

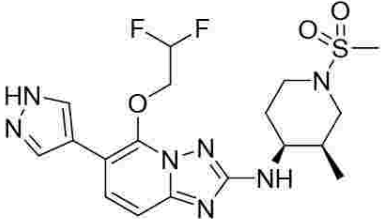
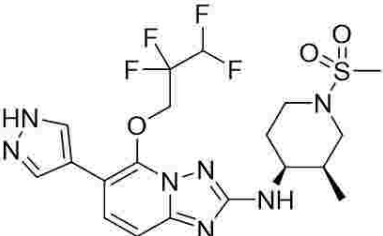
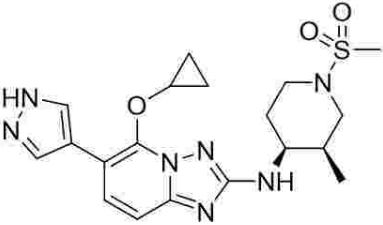
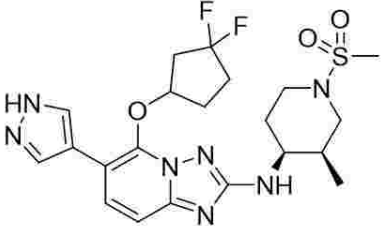
50

【表 4 - 1】

表 3. 表 3 の化合物は、実施例 6 8 に記載の合成プロトコルに従って、適切な出発物質を使用して調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
69	5-シクロブトキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 446.1. ¹ H NMR (TFA 塩, 600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 (s, 2H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 6H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
70	5-イソブトキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 448.2
71	N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-プロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 434.2

【表 4 - 2】

72	5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 456.1
73	N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 506.2
74	5-シクロプロポキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 432.1
75	5-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)オキシ)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 496.1

10

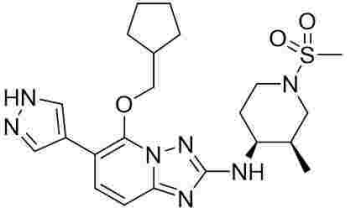
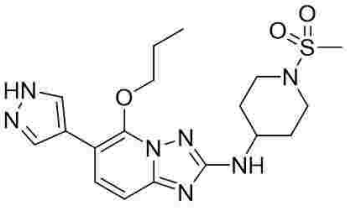
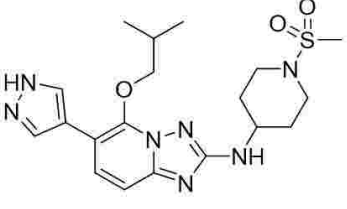
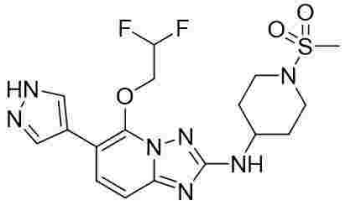
20

30

40

50

【表 4 - 3】

76	5-(シクロブチルメトキシ)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 460.2
77	5-(シクロペンチルメトキシ)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 474.2
78	N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-プロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 420.2
79	5-イソブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 434.2
80	5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 442.1

10

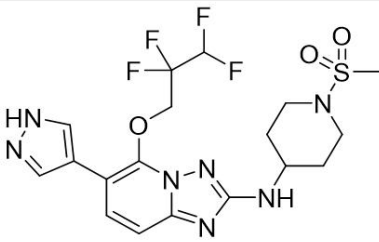
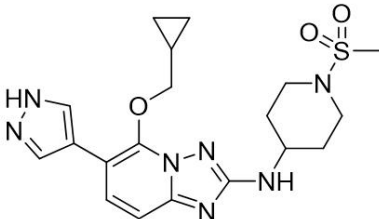
20

30

40

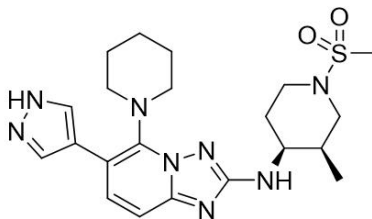
50

【表 4 - 4】

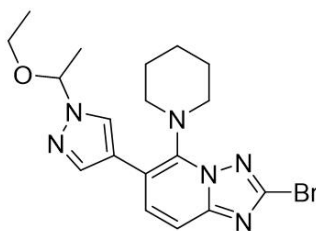
81	N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 492.2
82	5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 432.1

【 0 5 4 8 】

実施例 83. N - ((3 R , 4 S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 1 6 9】



ステップ 1 : 2 - ブロモ - 6 - (1 - (1 - エトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン
【化 1 7 0】

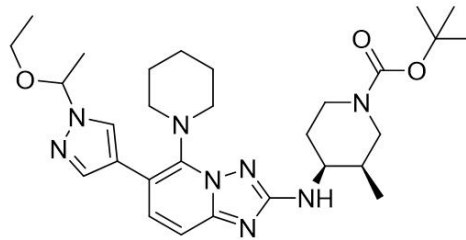


DMSO (1 . 0 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 - クロロ - 6 - (1 - (1 - エトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

ン（中間体 2、185.8 mg、0.501 mmol）の混合物に、ピペリジン（42.7 mg、0.501 mmol）、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（175 μ L、1.00 mmol）、及びフッ化セシウム（76.0 mg、0.501 mmol）を添加し、反応混合物を窒素でパージし、マイクロ波反応装置において150℃で2時間照射した。室温まで冷却した後、反応混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（12 gのSiO₂、EtOAc／ヘキサン）によって精製した。C₁₈H₂₄BrN₆O（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 419.1；実測値419.2。

【0549】

ステップ2：（3R, 4S）-4-（（6-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（ピペリジン-1-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-2-イル）アミノ）-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
【化171】



攪拌子を備えた炉乾燥させたバイアル中で、1, 4-ジオキサン（0.76 mL）中の2-ブロモ-6-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（ピペリジン-1-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン（64.1 mg、0.153 mmol）、（3R, 4S）-4-アミノ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（32.8 mg、0.153 mmol）、メタンスルホナト〔2-（ジ-1-アダマンチルホスフィノ）-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル〕（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（30.9 mg、0.031 mmol）、及びナトリウム tert-ブトキシド（29.4 mg、0.306 mmol）の混合物を窒素でスパージし、110℃で30分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（12 gのSiO₂、EtOAc／ヘキサン）によって精製した。C₂₉H₄₅N₈O₃（M+H）⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 553.4；実測値553.4。

【0550】

ステップ3：N-（（3R, 4S）-3-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-5-（ピペリジン-1-イル）-6-（1H-ピラゾール-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-2-アミン

MeOH（0.76 mL）中の（3R, 4S）-4-（（6-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（ピペリジン-1-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-2-イル）アミノ）-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（ステップ1）の混合物に、1, 4-ジオキサン（0.76 mL、3.0 mmol）中4 MのHCl溶液を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、CH₃CN（637 μ L）及びH₂O（127 μ L）中の粗残渣の混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（53 μ L、0.30 mmol）を添加し、続いてメタンスルホニルクロリド（17.5 mg、0.

153 mmol) を滴加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を水及びアセトニトリルで希釈し、分取HPLC (Sunfire C18カラム、60 mL / 分の流量で、アセトニトリル / 0.1% TFA 含有水の勾配で溶出) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₂₁H₃₁N₈O₂S (M+H)⁺ に対するLC-MS 計算値: m/z = 459.2; 実測値 459.2.

【表5】

表4. 表4の化合物は、実施例83に記載の合成プロトコルに従って、適切な出発物質を使用して調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
84	N-((3R,4S)-1-(エチルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 473.2
85	N-((3R,4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 485.2
86	N-((3R,4S)-3-メチル-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 525.2

【0551】

実施例87. 5-イソプロポキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン

10

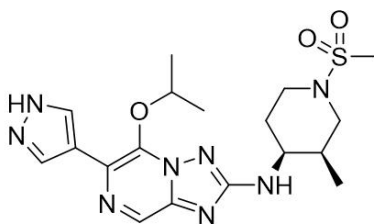
20

30

40

50

【化 172】



10

攪拌子を備えた炉乾燥させたバイアル中で、1,4-ジオキサン（11.5 mL）中の2-ブromo-6-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-イソプロポキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン（中間体4、908.4 mg、2.30 mmol）、（3R,4S）-3-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-アミン（中間体3、442 mg、2.30 mmol）、メタンスルホナト[2-（ジ-1-アダマンチルホスフィノ）-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリ-イ-プロピル-1,1'-ビフェニル]（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（465 mg、0.460 mmol）、及びナトリウムtert-ブトキシド（442 mg、4.60 mmol）の混合物を窒素でスパージし、110℃で30分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をMeOH（11.5 mL）で希釈し、Silia Prep SPEシリカ系チオールカートリッジ（2 g）で濾過した。濾液に1,4-ジオキサン（5.75 mL、23.0 mmol）中4 MのHCl溶液を添加し、反応混合物を室温で15分間攪拌した。混合物を水で希釈し、濾過し、分取HPLC（Sunfire C18カラム、60 mL／分の流量で、アセトニトリル／0.1% TFA含有水の勾配で溶出）によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ （M+H）⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 435.2$ ；実測値435.3。¹H NMR（TFA塩、600 MHz, DMSO-d₆） δ 8.64（s, 1H），8.13（s, 2H），7.21（d, J = 8.5 Hz, 1H），5.56 - 5.49（m, 1H），4.01 - 3.95（m, 1H），3.31 - 3.23（m, 1H），3.17 - 3.08（m, 3H），2.87（s, 3H），2.23 - 2.16（m, 1H），1.89 - 1.75（m, 2H），1.36 - 1.31（m, 6H），0.92（d, J = 6.9 Hz, 3H）。

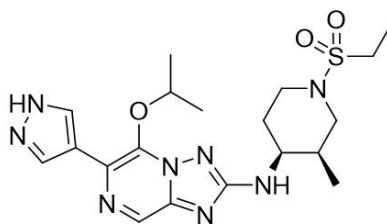
20

30

【0552】

実施例88. N-（（3R,4S）-1-（エチルスルホニル）-3-メチルピペリジン-4-イル）-5-イソプロポキシ-6-（1H-ピラゾール-4-イル）-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン

【化 173】

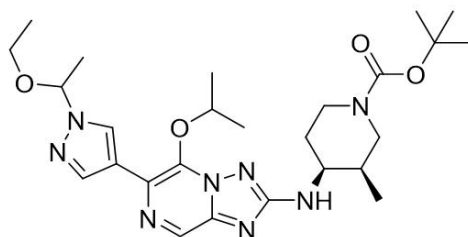


40

ステップ1：（3R,4S）-4-（（6-（1-（1-エトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-イソプロポキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）アミノ）-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

50

【化 1 7 4】



攪拌子を備えた炉乾燥させたバイアル中で、1, 4-ジオキサン (1.39 mL) 中の 2-ブromo-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-イソプロポキシ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (中間体 4、110 mg、0.278 mmol)、(3R, 4S)-4-アミノ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (59.6 mg、0.278 mmol)、メタンスルホナト [2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリ-イ-プロピル-1, 1'-ビフェニル] (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (56.3 mg、0.056 mmol)、及びナトリウム tert-ブトキシド (53.5 mg、0.557 mmol) の混合物を窒素でスパージし、110℃で30分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc/ヘキサン) によって精製した。C₂₆H₄₁N₈O₄ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 529.3；実測値529.3。

【0553】

ステップ2：N-((3R, 4S)-1-(エチルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-イソプロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン
MeOH (1.39 mL) 中の (3R, 4S)-4-((6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-イソプロポキシ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) アミノ)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (ステップ1) の混合物に、1, 4-ジオキサン (696 μL、2.78 mmol) 中4MのHCl溶液を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、CH₃CN (1.16 mL) 及びH₂O (232 μL) 中の粗残渣の混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (97 μL、0.557 mmol) を添加し、続いてエタンスルホニルクロリド (35.8 mg、0.278 mmol) を滴加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を水及びアセトニトリルで希釈し、分取HPLC (Sunfire C18カラム、60 mL/分の流量で、アセトニトリル/0.1% TFA含有水の勾配で溶出) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₁₉H₂₉N₈O₃S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 449.2；実測値449.2。

【0554】

実施例89. N-((3R, 4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-イソプロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン

10

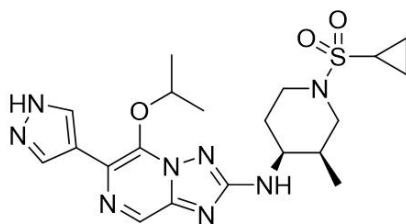
20

30

40

50

【化 1 7 5】



この化合物は、実施例 88 に記載した手順に従って、このうちステップ 2 のエタンスルホニルクロリドをシクロプロパンスルホニルクロリドで置き換えて調製した。 $C_{20}H_{29}N_8O_3S$ ($M+H$) $^{+}$ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 461.2$; 実測値 461.1.

10

20

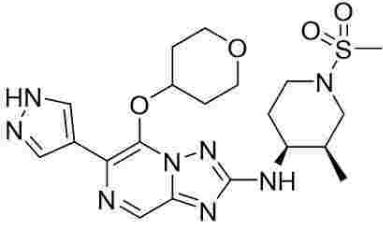
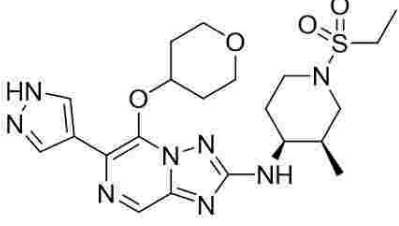
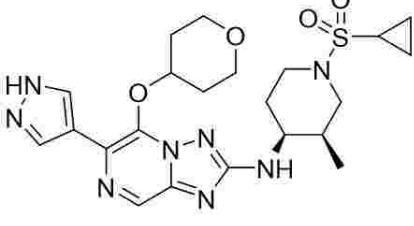
30

40

50

【表 6 - 1】

表 5. 表 5 の化合物は、実施例 8 8 に記載の合成プロトコルに従って、適切な出発物質を使用して調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
90	N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 477.3
91	N-((3R,4S)-1-(エチルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 491.2
92	N-((3R,4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 503.2

10

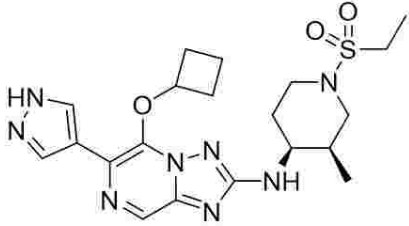
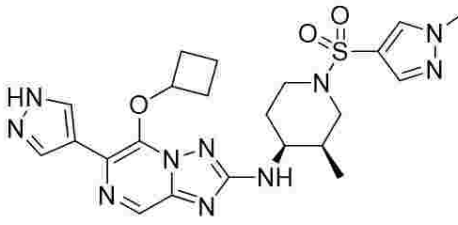
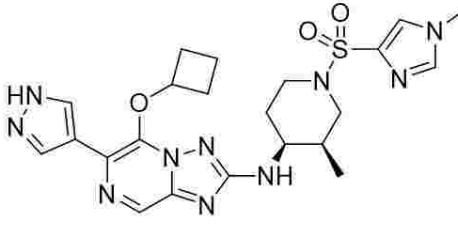
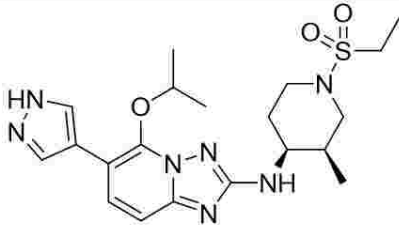
20

30

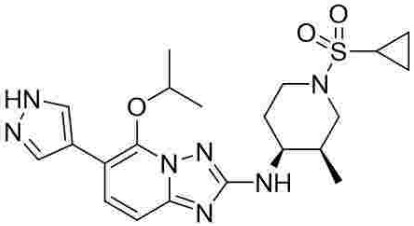
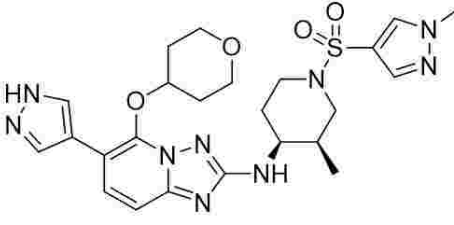
40

50

【表 6 - 2】

93	5-シクロブトキシ-N-((3R,4S)-1-(エチルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 461.1
94	5-シクロブトキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 513.1
95	5-シクロブトキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 513.2
96	N-((3R,4S)-1-(エチルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-イソプロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 448.1

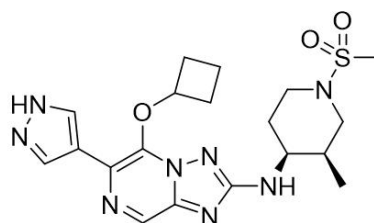
【表 6 - 3】

97	N-((3R,4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 460.1
98	N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 476.2
99	N-((3R,4S)-3-メチル-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン		LC-MS 実測値 542.3

【 0 5 5 5】

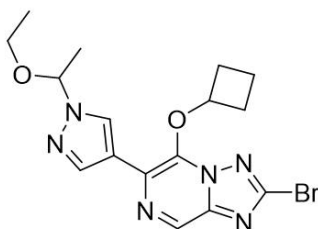
実施例 100. 5-シクロブトキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン

【化 1 7 6】



ステップ 1: 2-ブromo-5-シクロブトキシ-6-(1-(1-エトキシエチル)-

1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
【化177】



10

攪拌子を備えた炉乾燥させたバイアル中で、1,4-ジオキサン(2.00mL)中のシクロブタノール(72.1mg、1.00mmol)の混合物に、NaH(24.0mg、1.00mmol)を少量ずつ添加し、反応混合物を窒素下、室温で15分間攪拌した。2-ブロモ-5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン(中間体6、371.6mg、1.00mmol)を添加し、反応混合物を窒素下、室温で15分間攪拌してから、混合物をマイクロ波反応装置において150℃で4時間照射した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(20gのSiO₂、EtOAc/ヘキサン)によって精製した。C₁₆H₂₀BrN₆O₂(M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 407.1；実測値407.1。

20

【0556】

ステップ2：5-シクロブトキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ペペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン

攪拌子を備えた炉乾燥させたバイアル中で、1,4-ジオキサン(5.00mL)中の2-ブロモ-5-シクロブトキシ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン(ステップ1)、(3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ペペリジン-4-アミン(中間体3、192mg、1.00mmol)、メタンスルホナト[2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル](2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(202mg、0.200mmol)、及びナトリウムtert-ブトキシド(192mg、2.00mmol)の混合物を窒素でスパージし、110℃で30分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をMeOH(5mL)で希釈し、SilicaPrep SPEシリカ系チオールカートリッジ(2g)で濾過した。ジオキサン(2.5mL、10.0mmol)中4MのHCl溶液を濾液に添加し、反応混合物を室温で15分間攪拌した。混合物を水で希釈し、濾過し、分取HPLC(Sunfire C18カラム、60mL/分の流量で、アセトニトリル/0.1%TFA含有水の勾配で溶出)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₁₉H₂₇N₈O₃S(M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 447.2；実測値447.2。

30

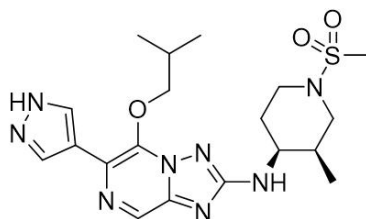
40

【0557】

実施例101. 5-イソブトキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ペペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン

50

【化 1 7 8】

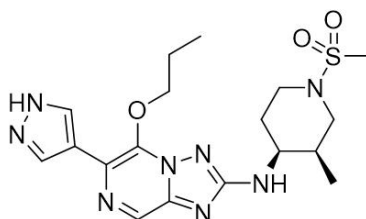


10

この化合物は、実施例 100 に記載した手順に従って、このうちステップ 1 のシクロブタノールを 2-メチルプロパン-1-オールで置き換えて調製した。 $C_{19}H_{29}N_8O_3S$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 449.2$; 実測値 449.1.
【0558】

実施例 102. N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-プロボキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン
【化 1 7 9】

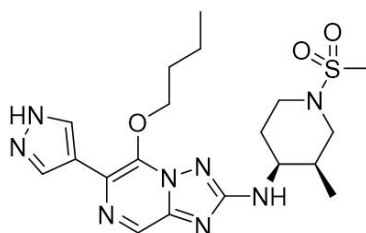
20



この化合物は、実施例 100 に記載した手順に従って、このうちステップ 1 のシクロブタノールをプロパン-1-オールで置き換えて調製した。 $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 435.2$; 実測値 435.2.
【0559】

30

実施例 103. 5-ブトキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン
【化 1 8 0】



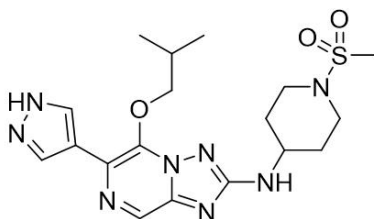
40

この化合物は、実施例 100 に記載した手順に従って、このうちステップ 1 のシクロブタノールをブタン-1-オールで置き換えて調製した。 $C_{19}H_{29}N_8O_3S$ ($M+H$)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 449.2$; 実測値 449.2.
【0560】

実施例 104. 5-イソブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]

50

】ピラジン-2-アミン
【化181】



10

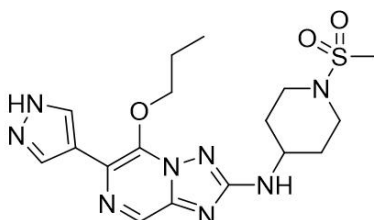
この化合物は、実施例100に記載した手順に従って、このうちステップ1のシクロブタノールを2-メチルプロパン-1-オールで置き換え、ステップ2の(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンを1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンで置き換えて調製した。 $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 435.2; 実測値435.2.

【0561】

実施例105. N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-プロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン

20

【化182】



30

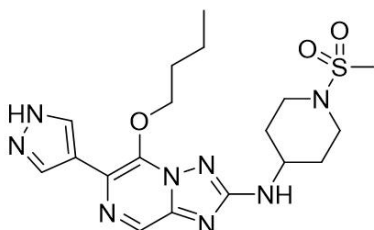
この化合物は、実施例100に記載した手順に従って、このうちステップ1のシクロブタノールをプロパン-1-オールで置き換え、ステップ2の(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンを1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンで置き換えて調製した。 $C_{17}H_{25}N_8O_3S$ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 421.2; 実測値421.2.

【0562】

実施例106. 5-ブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン

【化183】

40



この化合物は、実施例100に記載した手順に従って、このうちステップ1のシクロブ

50

タノールをブタン-1-オールで置き換え、ステップ2の(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンを1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンで置き換えて調製した。 $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 435.2$ ；実測値435.2。

【表7-1】

表6. 表6の化合物は、実施例100に記載の合成プロトコルに従って、適切な出発物質を使用して調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
107	N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(3-メチルシクロプロトキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 461.3
108	5-(3-(ジフルオロメチル)シクロプロトキシ)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 497.2
109	5-シクロプロポキシ-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 433.1
110	5-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルオキシ)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 511.2

10

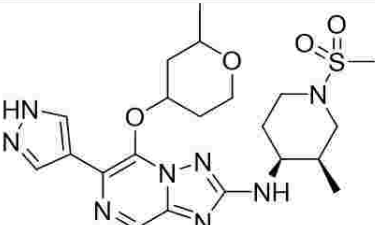
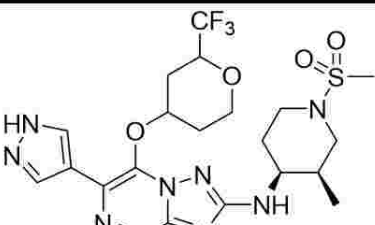
20

30

40

50

【表 7 - 2】

111	N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-((3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 491.2
112	N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-((2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 491.2
113	N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 545.3

10

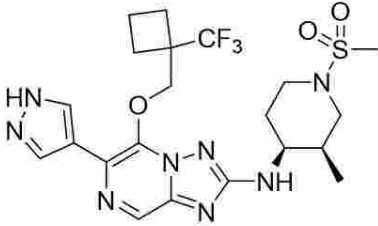
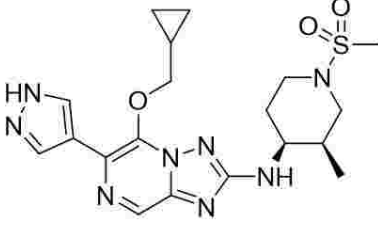
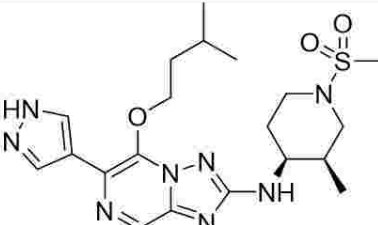
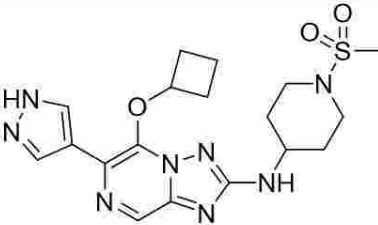
20

30

40

50

【表 7 - 3】

114	N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 529.2
115	5-(シクロプロピルメトキシ)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 447.3
116	5-(イソペンチルオキシ)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 463.2
117	5-シクロブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 433.3

10

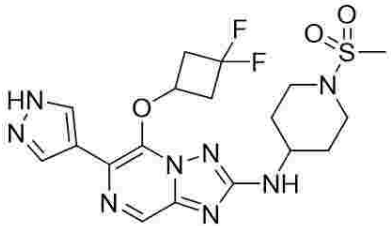
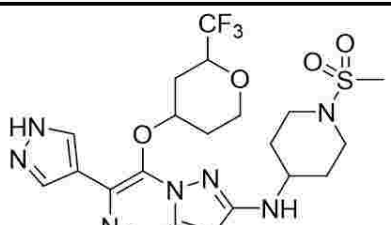
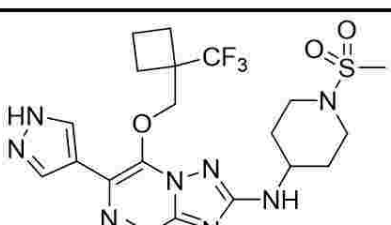
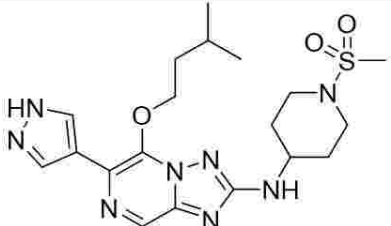
20

30

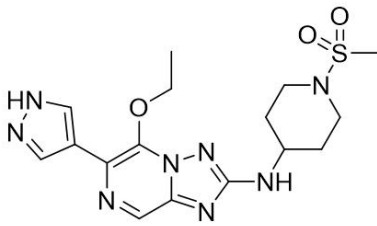
40

50

【表 7 - 4】

118	5-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 469.2
119	N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 531.3
120	N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 515.2
121	5-(イソペンチルオキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 449.2

【表 7 - 5】

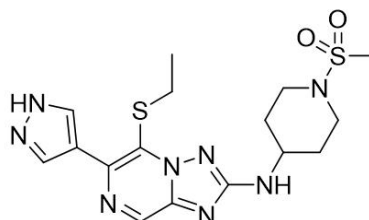
122	5-エトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 407.2
-----	---	--	--------------------

10

【 0 5 6 3】

実施例 1 2 3 . 5 - (エチルチオ) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

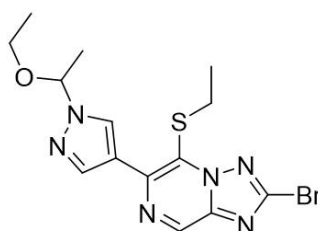
【化 1 8 4】



20

ステップ 1 : 2 - ブロモ - 6 - (1 - (1 - エトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (エチルチオ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン

【化 1 8 5】



30

攪拌子を備えた炉乾燥させたマイクロ波バイアル中で、1, 4 - ジオキサン (0 . 5 0 mL) 中のエタンチオール (1 5 . 5 mg、0 . 2 5 0 mmol) の混合物に、NaH (6 . 0 mg、0 . 2 5 mmol) を少量ずつ添加し、反応混合物を窒素下、室温で 1 5 分間攪拌した。2 - ブロモ - 5 - クロロ - 6 - (1 - (1 - エトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (中間体 6、9 2 . 9 mg、0 . 2 5 0 mmol) を添加し、反応混合物を窒素下、室温で 1 5 分間攪拌してから、混合物をマイクロ波反応装置において 1 5 0 °C で 2 時間照射した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘキサン) によって精製した。C₁₄H₁₈BrN₆O₂ (M + H)⁺ に対する LC - MS 計算値 : m / z = 3 9 7 . 0 ; 実測値 3 9 7 . 1 .

40

【 0 5 6 4】

ステップ 2 : 5 - (エチルチオ) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 -

50

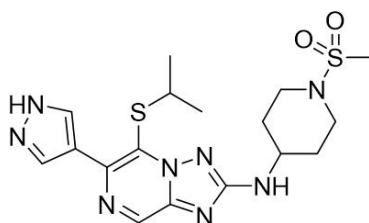
イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン

攪拌子を備えた炉乾燥させたバイアル中で、1, 4-ジオキサン (1.25 mL) 中の 2-ブロモ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(エチルチオ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (ステップ1)、1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-アミン (44.6 mg、0.250 mmol)、メタンスルホナト [2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル] (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (50.5 mg、0.050 mmol)、及びナトリウム *tert*-ブトキシド (24.0 mg、0.250 mmol) の混合物を窒素でスパージし、110°Cで30分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を MeOH (1.25 mL) で希釈し、Silia Prep SPE シリカ系チオールカートリッジ (500 mg) で濾過した。濾液に 1, 4-ジオキサン (625 μ L、2.50 mmol) 中 4 M の HCl 溶液を添加し、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。混合物を水で希釈し、濾過し、分取 HPLC (Sunfire C18 カラム、60 mL/分の流量で、アセトニトリル/0.1% TFA 含有水の勾配で溶出) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₁₆H₂₃N₈O₂S₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 423.1$; 実測値 423.1.

【0565】

実施例 124. 5-(イソプロピルチオ)-N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン

【化186】

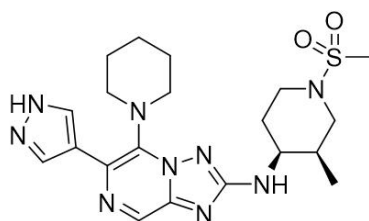


この化合物は、実施例 123 に記載した手順に従って、このうちステップ1のエタントールをプロパン-2-チオールで置き換えて調製した。C₁₇H₂₅N₈O₂S₂ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: $m/z = 437.2$; 実測値 437.1.

【0566】

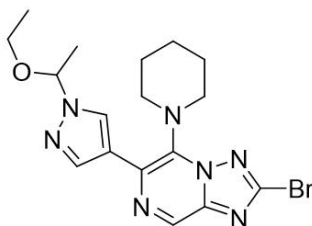
実施例 125. N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン

【化187】



ステップ1: 2-ブロモ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4

－イル)－5－(ピペリジン－1－イル)－[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン
 【化188】



10

DMSO (2.0 mL) 中の2-ブromo-5-クロロ-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (中間体6、371.6 mg、1.00 mmol) の混合物に、ピペリジン (85.0 mg、1.00 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.35 mL、2.0 mmol)、及びCsF (152 mg、1.00 mmol) を添加し、反応混合物を窒素でパージし、マイクロ波反応装置において150℃で2時間照射した。室温まで冷却した後、反応混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20 gのSiO₂、EtOAc/ヘキサン) によって精製した。C₁₇H₂₃BrN₇O (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 420.1; 実測値420.2.

20

【0567】

ステップ2: N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン

攪拌子を備えた炉乾燥させたバイアル中で、1, 4-ジオキサン (5.0 mL) 中の2-ブromo-6-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (ステップ1)、(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-アミン (中間体3、192 mg、1.00 mmol)、メタンスルホナト [2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル] (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (202 mg、0.200 mmol)、及びナトリウム *tert*-ブトキシド (192 mg、2.00 mmol) の混合物を窒素でスパージし、110℃で30分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をMeOH (5 mL) で希釈し、Silia Prep SPEシリカ系チオールカートリッジ (2 g) で濾過した。1, 4-ジオキサン (2.5 mL、10.0 mmol) 中4 MのHCl溶液を濾液に添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を水で希釈し、濾過し、分取HPLC (Sunfire C18カラム、60 mL/分の流量で、アセトニトリル/0.1% TFA含有水の勾配で溶出) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₂₀H₃₀N₉O₂S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 460.2; 実測値460.2. ¹H NMR (TFA塩, 600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.35 - 3.20 (m, 5H), 3.20 - 3.08 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

30

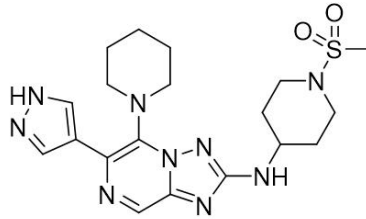
40

【0568】

実施例126. N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-5-(ピペ

50

リジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ
[1,5-a]ピラジン-2-アミン
【化189】



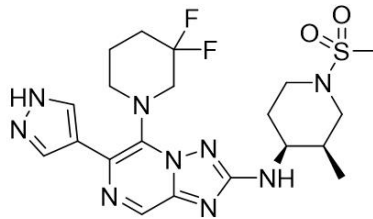
10

この化合物は、実施例125に記載した手順に従って、このうちステップ2の(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンを、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンで置き換えて調製した。 $C_{19}H_{28}N_9O_2S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 446.2$ ；実測値446.2。

【0569】

実施例127. 5-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン
【化190】

20



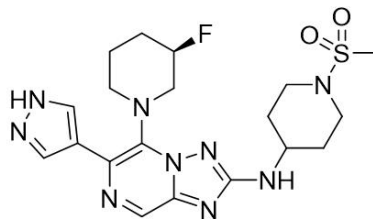
30

この化合物は、実施例125に記載した手順に従って、このうちステップ1のピペリジンを3,3-ジフルオロピペリジン塩酸塩で置き換えて調製した。 $C_{20}H_{28}F_2N_9O_2S$ ($M+H$)⁺に対するLC-MS計算値： $m/z = 496.2$ ；実測値496.3。

【0570】

実施例128. (R)-5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-N-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン
【化191】

40



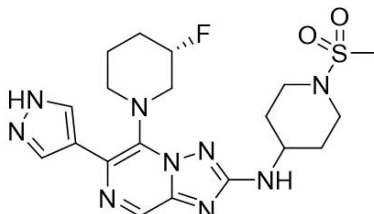
この化合物は、実施例125に記載した手順に従って、このうちステップ1のピペリジンを(R)-3-フルオロピペリジン塩酸塩で置き換え、ステップ2の(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンを1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンで置き換えて調製した。

50

ル) ピペリジン-4-アミンで置き換えて調製した。C₁₉H₂₇FN₉O₂S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 464.2; 実測値464.1.

【0571】

実施例129. (S)-5-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン
【化192】



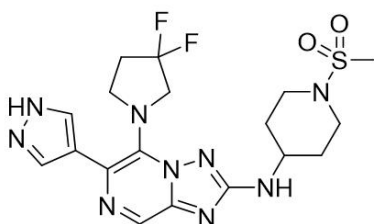
10

この化合物は、実施例125に記載した手順に従って、このうちステップ1のピペリジンを(S)-3-フルオロピペリジン塩酸塩で置き換え、ステップ2の(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンを1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンで置き換えて調製した。C₁₉H₂₇FN₉O₂S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 464.2; 実測値464.1.

20

【0572】

実施例130. 5-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン
【化193】



30

この化合物は、実施例125に記載した手順に従って、このうちステップ1のピペリジンを3,3-ジフルオロピロリジンで置き換え、ステップ2の(3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンを1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンで置き換えて調製した。C₁₈H₂₄F₂N₉O₂S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: m/z = 468.2; 実測値468.3.

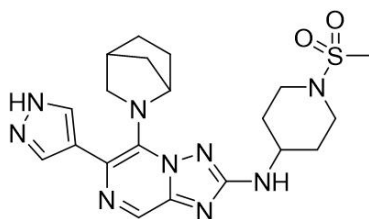
40

【0573】

実施例131. 5-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン

50

【化 1 9 4】

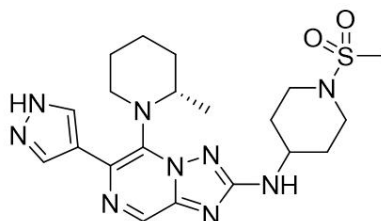


この化合物は、実施例 1 2 5 に記載した手順に従って、このうちステップ 1 のピペリジンを 2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩で置き換え、ステップ 2 の (3 R, 4 S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-アミンを 1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-アミンで置き換えて調製した。C₂₀H₂₈N₉O₂S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 458.2; 実測値 458.1.

【0 5 7 4】

実施例 1 3 2. (S) - 5 - (2-メチルピペリジン-1-イル) - N - (1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン

【化 1 9 5】

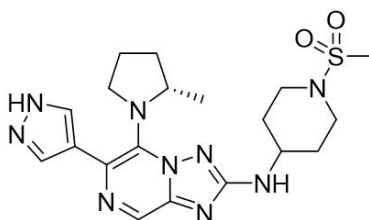


この化合物は、実施例 1 2 5 に記載した手順に従って、このうちステップ 1 のピペリジンを (S) - 2-メチルピペリジンで置き換え、ステップ 2 の (3 R, 4 S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-アミンを 1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-アミンで置き換えて調製した。C₂₀H₃₀N₉O₂S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 460.2; 実測値 460.2.

【0 5 7 5】

実施例 1 3 3. (S) - 5 - (2-メチルピロリジン-1-イル) - N - (1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン

【化 1 9 6】



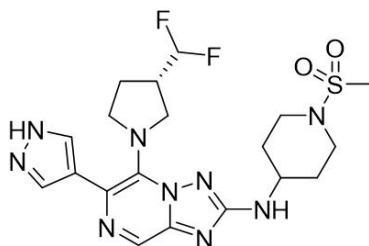
この化合物は、実施例 1 2 5 に記載した手順に従って、このうちステップ 1 のピペリジンを (S) - 2-メチルピロリジンで置き換え、ステップ 2 の (3 R, 4 S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-アミンを 1-(メチルスルホニル) ピペ

リジン-4-アミンで置き換えて調製した。C₁₉H₂₈N₉O₂S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 446.2；実測値446.1。

【0576】

実施例134. (S)-5-(3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン

【化197】



10

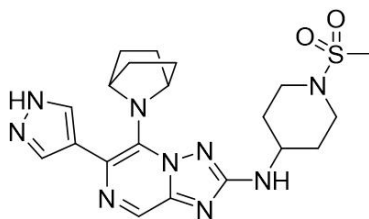
この化合物は、実施例125に記載した手順に従って、このうちステップ1のピペリジンを(S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩で置き換え、ステップ2の(3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンを1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンで置き換えて調製した。C₁₉H₂₆F₂N₉O₂S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 482.2；実測値482.3。

20

【0577】

実施例135. 5-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン

【化198】



30

この化合物は、実施例125に記載した手順に従って、このうちステップ1のピペリジンを7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩で置き換え、ステップ2の(3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンを1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンで置き換えて調製した。C₂₀H₂₈N₉O₂S (M+H)⁺に対するLC-MS計算値：m/z = 458.2；実測値458.3。

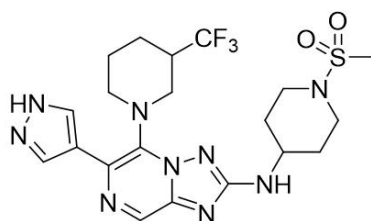
40

【0578】

実施例136. N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン

50

【化 1 9 9】

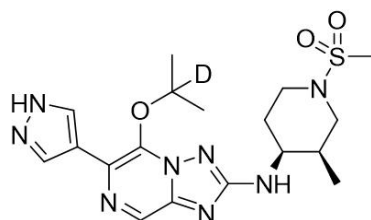


この化合物は、実施例 1 2 5 に記載した手順に従って、このうちステップ 1 のピペリジンを 3 - (トリフルオロメチル) ピペリジンで置き換え、ステップ 2 の (3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - アミンを 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - アミンで置き換えて調製した。C₂₀H₂₇F₃N₉O₂S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 514.2; 実測値 514.2.

【0 5 7 9】

実施例 1 3 7. N - ((3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - ((プロパン - 2 - イル - 2 - d) オキシ) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

【化 2 0 0】

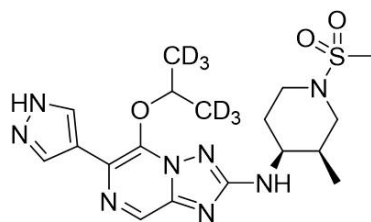


この化合物は、実施例 1 0 0 に記載した手順に従って、このうちステップ 1 のシクロブタノールをプロパン - 2 - d - 2 - オールで置き換えて調製した。C₁₈H₂₆DN₈O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 436.2; 実測値 436.3.

【0 5 8 0】

実施例 1 3 8. N - ((3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - ((プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d₆) オキシ) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

【化 2 0 1】

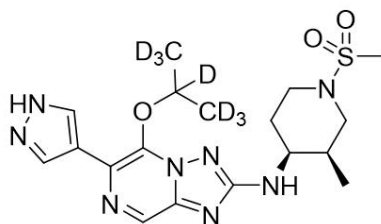


この化合物は、実施例 1 0 0 に記載した手順に従って、このうちステップ 1 のシクロブタノールをプロパン - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d₆ - 2 - オールで置き換えて調製した。C₁₈H₂₁D₆N₈O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 441

. 2 ; 実測値 441.4.

【0581】

実施例 139. N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-((プロパン-2-イル-d₇)オキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン
【化202】



この化合物は、実施例 100 に記載した手順に従って、このうちステップ 1 のシクロブタノールをプロパン-d₇-2-オールで置き換えて調製した。C₁₈H₂₀D₇N₈O₃S (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 442.2 ; 実測値 442.3.

10

20

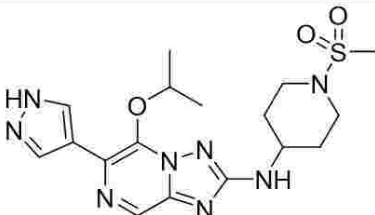
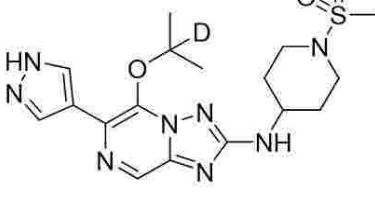
30

40

50

【表 8】

表 7. 表 7 の化合物は、実施例 100 に記載の合成プロトコルに従って、適切な出発物質を使用して調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
140	5-(シクロペンチルオキシ)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 461.1
141	5-イソプロポキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 421.2
142	N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-((プロパン-2-イル-2-d)オキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン		LC-MS 実測値 422.3

【0582】

実施例 A. CDK2/サイクリン E1 HTRF 酵素活性アッセイ

CDK2/サイクリン E1 酵素活性アッセイは、バキュロウイルス発現系 (Carna 製品番号 04-165) において FLAG-サイクリン E1 と共に N 末端 GST タグ付きタンパク質として共発現させた完全長ヒト CDK2 を利用する。アッセイは、白色 384 ウェルポリスチレンプレート中、最終反応体積 8 μ L で実施した。CDK2/サイクリン E1 (0.25 nM) を、アッセイ緩衝液 (50 mM の HEPES (pH 7.5)、1 mM の EGTA、10 mM の MgCl₂、2 mM の DTT、0.05 mg/mL の BSA、及び 0.01 % Tween 20 を含有) 中、ATP (50 μ M または 1 mM) 及び 50 nM の ULight (商標) 標識 eIF4E 結合タンパク質 1 (THR37/46) ペプチド (PerkinElmer) の存在下で、実施例の化合物 (DMSO 中で段階希釈した 40 nL) と共に室温で 60 分間インキュベートした。反応を EDTA 及びユーロピウム標識抗ホスホ 4E-BP1 抗体 (PerkinElmer) の添加によって停止させ、それぞれ 15 mM 及び 1.5 nM の最終濃度とした。HTRF シグナルを 1 時間後に室温で、PHERAstar FS プレートリーダー (BMG Labtech) で読み取った

。各化合物についての IC_{50} を決定するために、データをIDBS XLFit及びGraphPad Prism 5.0ソフトウェアで、3パラメータまたは4パラメータ用量応答曲線を使用して分析した。実施例Aのアッセイにおいて1mMのATPにて実施例の化合物について測定した IC_{50} データを表8に示す。

【表9-1】

表8

実施例	$IC_{50}(nM)$
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+

10

20

30

40

50

【表 9 - 3】

81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+
114	+
115	+
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+

10

20

30

40

50

【表 9 - 4】

121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	+
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+

+は $\leq 20\text{nM}$ を指す

【0583】

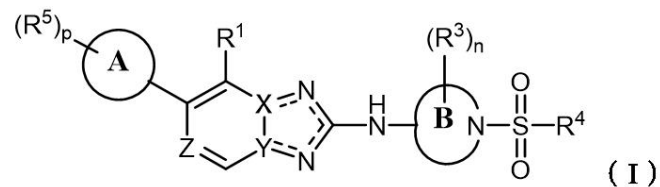
本明細書に記載されるものに加えて、本発明の種々の修正形態が上述の説明から当業者に明らかとなろう。かかる修正形態もまた、添付の特許請求の範囲内に該当することが意図される。本願に引用される全ての特許、特許出願、及び刊行物を含めた各参考文献は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

本願は下記の態様も包含する。

【態様 1】

式 (I) の化合物、

【化 203】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

n が、0、1、2、3、または 4 であり、

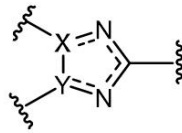
p が、0、1、2、3、または 4 であり、

【化 204】

が、単結合または二重結合であり、

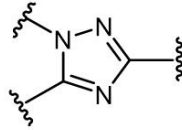
X が N であり、Y が C であり、環

【化 2 0 5】



が、

【化 2 0 6】

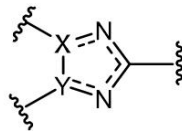


10

であるか、または

X が C であり、Y が N であり、環

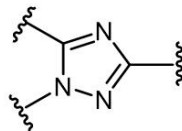
【化 2 0 7】



20

が、

【化 2 0 8】



30

であり、

Z が、C R² または N であり、環部分 A が、C₃₋₁₀ シクロアルキル、6～10 員アリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、環部分 B が、4～10 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、環部分 B が、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルの飽和または部分的に不飽和の環の環員にて式 (I) の -N H- 基に結合しており、

R¹ が独立して、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、6～10 員アリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、6～10 員アリール-C₁₋₄ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、5～10 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキル、OR^{a1}、SR^{a1}、NHOR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)NR^{c1}(OR^{a1})、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{b1}、NR^{c1}S(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(

40

50

O) ($=NR^{e1}$) R^{b1} 、 NR^{c1} S (O) $_2NR^{c1}R^{d1}$ 、S (O) R^{b1} 、S (O) $NR^{c1}R^{d1}$ 、S (O) $_2R^{b1}$ 、S (O) $_2NR^{c1}R^{d1}$ 、OS (O) ($=NR^{e1}$) R^{b1} 、OS (O) $_2R^{b1}$ 、S (O) ($=NR^{e1}$) R^{b1} 、SF₅、P (O) $R^{f1}R^{g1}$ 、OP (O) (OR^{h1}) (OR^{i1})、P (O) (OR^{h1}) (OR^{i1})、及び $BR^{j1}R^{k1}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

10

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換されるか、

20

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c1} 及び R^{d1} が、それらが結合している前記N原子と一緒に、4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記4～10員ヘテロシクロアルキル基が、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

30

各 R^{e1} が独立して、H、OH、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、

各 R^{f1} 及び R^{g1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、

40

各 R^{h1} 及び R^{i1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、

各 R^{j1} 及び R^{k1} が独立して、OH、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ハロアルコキシから選択されるか、

50

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j1} 及び R^{k1} が、それらが結合している前記B原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{1A} が独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $NHOR^{a11}$ 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $OS(O)_2R^{b11}$ 、 $S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f11}R^{g11}$ 、 $OP(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$ 、 $P(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$ 、及び $BR^{j11}R^{k11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c11} 及び R^{d11} が、それらが結合している前記N原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記4～7員ヘテロシクロアルキル基が、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{e11} が独立して、H、OH、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員

10

20

30

40

50

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

各 R^{f11} 及び R^{g11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、

各 R^{h11} 及び R^{i11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、

各 R^{j11} 及び R^{k11} が独立して、OH、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ハロアルコキシから選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j11} 及び R^{k11} が、それらが結合している前記B原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{1B} が独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $NHOR^{a12}$ 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)NR^{c12}(OR^{a12})$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $OS(O)(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $OS(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f12}R^{g12}$ 、 $OP(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$ 、 $P(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$ 、及び $BR^{j12}R^{k12}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^G 置換基で置換され、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意

10

20

30

40

50

選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^G 置換基で置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c12} 及び R^{d12} が、それらが結合している前記N原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記4～7員ヘテロシクロアルキル基が、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^G 置換基で置換され、

各 R^{b12} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^G 置換基で置換され、

10

各 R^{e12} が独立して、H、OH、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、

各 R^{f12} 及び R^{g12} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、

20

各 R^{h12} 及び R^{i12} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、

各 R^{j12} 及び R^{k12} が独立して、OH、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ハロアルコキシから選択されるか、

30

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j12} 及び R^{k12} が、それらが結合している前記B原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^2 が独立して、H、D、ハロ、CN、OH、 NO_2 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ- C_{1-4} アルキル、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、チオ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-4} アルキルカルバミル、ジ (C_{1-4} アルキル) カルバミル、カルボキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-4} アルキルアミノカルボニルオキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキルアミノスルホニル、ジ (C_{1-4} アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-4} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ (C_{1-4} アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-4} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルアミノから選択され、

40

各 R^3 が独立して、H、D、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、OH、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキ

50

シ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、シアノ- C_{1-4} アルキル、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6~10員アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6~10員アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6~10員アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6~10員アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換され、

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

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6~10員アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6~10員アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6~10員アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6~10員アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c41} 及び R^{d41} が、それらが結合している前記N原子と一緒に、4~10員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記4~10員ヘテ

10

20

30

40

50

ロシクロアルキル基が、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{e41} が独立して、H、OH、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、

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

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

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

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j41} 及び R^{k41} が、それらが結合している前記B原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または10員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{4B} が独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a42} 、 SR^{a42} 、 $NHOR^{a42}$ 、 $C(O)R^{b42}$ 、 $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$ 、 $C(O)OR^{a42}$ 、 $OC(O)R^{b42}$ 、 $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ 、 $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $C(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $NR^{c42}S(O)R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ 、 $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)R^{b42}$ 、 $S(O)NR^{c42}R^{d42}$ 、 $S(O)_2R^{b42}$ 、 $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 、 $OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 $OS(O)_2R^{b42}$ 、 $S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f42}R^{g42}$ 、 $OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$ 、 $P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$ 、及び $BR^{j42}R^{k42}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシ

10

20

30

40

50

クロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4C} 置換基で置換され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、前記 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4C} 置換基で置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c42} 及び R^{d42} が、それらが結合している前記N原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記4～7員ヘテロシクロアルキル基が、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4C} 置換基で置換され、

各 R^{b42} が独立して、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{4C} 置換基で置換され、

各 R^{e42} が独立して、H、OH、CN、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ハロアルコキシ、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、

各 R^{f42} 及び R^{g42} が独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ハロアルコキシ、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、

各 R^{h42} 及び R^{i42} が独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、

各 R^{j42} 及び R^{k42} が独立して、OH、 C_1-6 アルコキシ、及び C_1-6 ハロアルコキシから選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j42} 及び R^{k42} が、それらが結合している前記B原子と一緒に、 C_1-6 アルキル及び C_1-6 ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{4C} が独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-

10

20

30

40

50

4 アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、5～6 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキル、OR^{a43}、SR^{a43}、NHOR^{a43}、C(O)R^{b43}、C(O)NR^{c43}R^{d43}、C(O)NR^{c43}(OR^{a43})、C(O)OR^{a43}、OC(O)R^{b43}、OC(O)NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}C(O)R^{b43}、NR^{c43}C(O)OR^{a43}、NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}、C(=NR^{e43})R^{b43}、C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}、NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}、NR^{c43}S(O)R^{b43}、NR^{c43}S(O)₂R^{b43}、NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}、NR^{c43}S(O)₂NR^{c43}R^{d43}、S(O)R^{b43}、S(O)NR^{c43}R^{d43}、S(O)₂R^{b43}、S(O)₂NR^{c43}R^{d43}、OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}、OS(O)₂R^{b43}、S(O)(=NR^{e43})R^{b43}、SF₅、P(O)R^{f43}R^{g43}、OP(O)(OR^{h43})(ORⁱ⁴³)、P(O)(OR^{h43})(ORⁱ⁴³)、及び BR^{j43}R^{k43}から選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換され、

10

各R^{a43}、R^{c43}、及びR^{d43}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換されるか、

20

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c43}及びR^{d43}が、それらが結合している前記N原子と一緒に、4～7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記4～7 員ヘテロシクロアルキル基が、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換され、

30

各R^{b43}が独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換され、

40

各R^{e43}が独立して、H、OH、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、

各R^{f43}及びR^{g43}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル

50

から選択され、

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

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

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j43} 及び R^{k43} が、それらが結合している前記B原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^5 が独立して、H、D、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $NHOR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $OS(O)_2R^{b5}$ 、 $S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^fR^g$ 、 $OP(O)(OR^h)(OR^i)$ 、 $P(O)(OR^h)(OR^i)$ 、及び BR^jR^k から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基により置換され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c5} 及び R^{d5} が、それらが結合している前記N原子と一緒に、4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成し、これらが、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{b5} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル

10

20

30

40

50

、6～10員アリアルール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリアルール-C₁₋₄アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{5A}置換基で置換され、

各R^{e5}が独立して、H、OH、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリアルール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリアルール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、6～10員アリアルール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリアルール-C₁₋₄アルキルから選択され、

各R^{f5}及びR^{g5}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリアルール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリアルール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、6～10員アリアルール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリアルール-C₁₋₄アルキルから選択され、

各R^{h5}及びRⁱ⁵が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリアルール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリアルール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、6～10員アリアルール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリアルール-C₁₋₄アルキルから選択され、

各R^{j5}及びR^{k5}が独立して、OH、C₁₋₆アルコキシ、及びC₁₋₆ハロアルコキシから選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{j5}及びR^{k5}が、それらが結合している前記B原子と一緒に、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{5A}が独立して、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリアルール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリアルール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、6～10員アリアルール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～10員ヘテロアリアルール-C₁₋₄アルキル、O R^{a51}、S R^{a51}、N H O R^{a51}、C (O) R^{b51}、C (O) N R^{c51} R^{d51}、C (O) N R^{c51} (O R^{a51})、C (O) O R^{a51}、O C (O) R^{b51}、O C (O) N R^{c51} R^{d51}、N R^{c51} R^{d51}、N R^{c51} N R^{c51} R^{d51}、N R^{c51} C (O) R^{b51}、N R^{c51} C (O) O R^{a51}、N R^{c51} C (O) N R^{c51} R^{d51}、C (=N R^{e51}) R^{b51}、C (=N R^{e51}) N R^{c51} R^{d51}、N R^{c51} C (=N R^{e51}) N R^{c51} R^{d51}、N R^{c51} C (=N R^{e51}) R^{b51}、N R^{c51} S (O) N R^{c51} R^{d51}、N R^{c51} S (O) R^{b51}、N R^{c51} S (O) ₂ R^{b51}、N R^{c51} S (O) (=N R^{e51}) R^{b51}、N R^{c51} S (O) ₂ N R^{c51} R^{d51}、S (O) R^{b51}、S (O) N R^{c51} R^{d51}、S (O) ₂ R^{b51}、S (O) ₂ N R^{c51} R^{d51}、O S (O) (=N R^{e51}) R^{b51}、O S (O) ₂ R^{b51}、S (O) (=N R^{e51}) R^{b51}、S F₅、P (O) R^{f51} R^{g51}、O P (O) (O R^{h51}) (O Rⁱ⁵¹)、P (O) (O R^{h51}) (O Rⁱ⁵¹)、及びB R^{j51} R^{k51}から選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、6～10員アリアルール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリアルール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、6～10員アリアルール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリアルール-C₁₋₄アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^{5B}置換基で置換され、

各R^{a51}、R^{c51}、及びR^{d51}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロア

10

20

30

40

50

ルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換されるか、

10

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c51} 及び R^{d51} が、それらが結合している前記N原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、これらが、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換され、

各 R^{b51} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、6～10員アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で置換され、

20

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

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

30

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

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

40

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j51} 及び R^{k51} が、それらが結合している前記B原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{5B} が独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a52} 、 SR^{a52} 、 $NHOR^{a52}$ 、 $C(O)R^{b52}$ 、 $C(O)NR^{c52}$ 、 R^{d52} 、 $C(O)NR^{c52}(OR^{a52})$ 、 $C(O)OR^{a52}$ 、 $OC(O)R^{b52}$ 、 $OC(O)NR^{c52}$ 、 R^{d52} 、 NR^{c52} 、 R^{d52}

50

R^{52} 、 NR^{c52} 、 $NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}C(O)R^{b52}$ 、 $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$ 、 $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $C(=NR^{e52})R^{b52}$ 、 $C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}$ 、 $NR^{c52}S(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $NR^{c52}S(O)R^{b52}$ 、 $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$ 、 $NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$ 、 $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ 、 $S(O)R^{b52}$ 、 $S(O)NR^{c52}R^{d52}$ 、 $S(O)_2R^{b52}$ 、 $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ 、 $OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}$ 、 $OS(O)_2R^{b52}$ 、 $S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$ 、 SF_5 、 $P(O)R^{f52}R^{g52}$ 、 $OP(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$ 、 $P(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$ 、及び $BR^{j52}R^{k52}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5C} 置換基で置換され、

各 R^{a52} 、 R^{c52} 、及び R^{d52} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5C} 置換基で置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c52} 及び R^{d52} が、それらが結合している前記N原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、これらが、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5C} 置換基で置換され、

各 R^{b52} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5C} 置換基で置換され、

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

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

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

10

20

30

40

50

5～6員ヘテロアリール-C₁-4アルキルから選択され、

各R^{j52}及びR^{k52}が独立して、OH、C₁-6アルコキシ、及びC₁-6ハロアルコキシから選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{j52}及びR^{k52}が、それらが結合している前記B原子と一緒に、C₁-6アルキル及びC₁-6ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{5c}が独立して、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₁-6ハロアルキル、C₃-7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃-7シクロアルキル-C₁-4アルキル、フェニル-C₁-4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁-4アルキル、OR^{a53}、SR^{a53}、NHOR^{a53}、C(O)R^{b53}、C(O)NR^{c53}R^{d53}、C(O)NR^{c53}(OR^{a53})、C(O)OR^{a53}、OC(O)R^{b53}、OC(O)NR^{c53}R^{d53}、NR^{c53}R^{d53}、NR^{c53}NR^{c53}R^{d53}、NR^{c53}C(O)R^{b53}、NR^{c53}C(O)OR^{a53}、NR^{c53}C(O)NR^{c53}R^{d53}、C(=NR^{e53})R^{b53}、C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}、NR^{c53}C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}、NR^{c53}C(=NR^{e53})R^{b53}、NR^{c53}S(O)NR^{c53}R^{d53}、NR^{c53}S(O)R^{b53}、NR^{c53}S(O)₂R^{b53}、NR^{c53}S(O)(=NR^{e53})R^{b53}、NR^{c53}S(O)₂NR^{c53}R^{d53}、S(O)R^{b53}、S(O)NR^{c53}R^{d53}、S(O)₂R^{b53}、S(O)₂NR^{c53}R^{d53}、OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}、OS(O)₂R^{b53}、S(O)(=NR^{e53})R^{b53}、SF₅、P(O)R^{f53}R^{g53}、OP(O)(OR^{h53})(ORⁱ⁵³)、P(O)(OR^{h53})(ORⁱ⁵³)、及びBR^{j53}R^{k53}から選択され、前記C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₁-6ハロアルキル、C₃-7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃-7シクロアルキル-C₁-4アルキル、フェニル-C₁-4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁-4アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換され、

各R^{a53}、R^{c53}、及びR^{d53}が独立して、H、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃-7シクロアルキル-C₁-4アルキル、フェニル-C₁-4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁-4アルキルから選択され、前記C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₁-6ハロアルキル、C₃-7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃-7シクロアルキル-C₁-4アルキル、フェニル-C₁-4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁-4アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c53}及びR^{d53}が、それらが結合している前記N原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、これらが、任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換され、

各R^{b53}が独立して、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃-7シクロアルキル-C₁-4アルキル、フェニル-C₁-4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁-4アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^G置換基で置換され、

各R^{e53}が独立して、H、OH、CN、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、C₁-6ハロアルキル、C₁-6ハロアルコキシ、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃

10

20

30

40

50

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

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

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

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

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{j53} 及び R^{k53} が、それらが結合している
前記B原子と一緒に、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される
1、2、3、または4つの置換基により任意選択で置換される、5員または6員ヘテロシ
クロアルキル基を形成し、

各 R^G が独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル
、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、 $HO-C_{1-3}$
アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アル
コキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキ
ル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アル
キルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カル
バミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル、 C_{1-3}
アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルコキシ
カルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノカルボニルオキシ、 C_{1-3} アルキルスルホ
ニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキ
ル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ
、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-3} ア
ルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから
選択される、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様2〕

R^1 が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6}
アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘ
テロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキ
ル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5
～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)$
 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}$
 R^{d1} 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$
、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル
、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～
7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4}
アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキ
ル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、ま

10

20

30

40

50

たは4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換される、態様1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様3〕

R^1 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換される、態様1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

〔態様4〕

R^1 が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、5～7員ヘテロシクロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び5～7員ヘテロシクロアルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換される、態様1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

〔態様5〕

R^1 が独立して、H及び OR^{a1} から選択される、態様1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様6〕

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

30

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、及び $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

40

50

4 アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{1B} が独立して、H、D、及び OR^{a12} から選択され、

各 R^{a12} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択される、

態様1～5のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様7]

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-2} アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- C_{1-2} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a11} 、及び $C(O)OR^{a11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1B} 置換基で置換され、

各 R^{a11} が独立して、H及び C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-4} アルキルが、任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1B} 置換基により置換され、

各 R^{1B} が独立して、H、D、及び $O-C_{1-4}$ アルキルから選択される、

態様1～5のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様8]

R^1 が、 OR^{a1} であり、 R^{a1} が、 C_{1-3} アルキルである、態様1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様9]

R^2 が、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、OH、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、シアノ- C_{1-4} アルキル、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択される、態様1～8のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様10]

R^2 が、Hまたはハロである、態様1～8のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様11]

R^2 が、HまたはFである、態様1～8のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様12]

環部分Bが、単環式4～7員ヘテロシクロアルキルである、態様1～11のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様13]

環部分Bが、ピペリジニルである、態様1～11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。

10

20

30

40

50

〔態様 14〕

n が、0 または 1 である、態様 1 ～ 13 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 15〕

各 R^3 が独立して、H、F、及びメチルから選択される、態様 1 ～ 14 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 16〕

各 R^3 が独立して、H 及びメチルから選択される、態様 1 ～ 14 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 17〕

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5 ～ 6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5 ～ 6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換される、態様 1 ～ 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。

〔態様 18〕

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、及び 4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、及び 4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換される、態様 1 ～ 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。

〔態様 19〕

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、及び 4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、及び 4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルが、各々任意選択で、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換される、態様 1 ～ 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。

〔態様 20〕

R^4 が、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルである、態様 1 ～ 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。

〔態様 21〕

各 R^{4A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または 3 つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

10

20

30

40

50

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{4B} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 OR^{a42} 、及び $NR^{c42}R^{d42}$ から選択され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b42} が独立して、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルから選択される、
態様1～20のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様22]

各 R^{4A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、

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

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルから選択される、
態様1～20のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様23]

各 R^{4A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a41} 、及び $NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、

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

各 R^{b41} が、独立して C_{1-3} アルキルである、
態様1～20のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様24]

環部分Aが、5～10員ヘテロアリールである、態様1～23のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様25]

環部分Aが、5～6員ヘテロアリールである、態様1～23のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様26]

環部分Aが、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピリジニル、またはピラゾリルである、態様1～23のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様27]

環部分Aが、ピラゾリルである、態様1～23のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様28]

pが、0または1である、態様1～27のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様29]

各 R^5 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a5} 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、態様1～28のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様30]

各 R^5 が独立して、 CH_3 または NH_2 から選択される、態様1～28のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

〔態様 31〕

n が、0、1、または2であり、

p が、0、1、または2であり、

環部分Aが、 C_{3-10} シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、

環部分Bが、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルであり、

R^{1A} が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、D、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、

各 R^{1A} が独立して、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、及び $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独立して選択される R^{1B} 置換基により置換され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{1B} が独立して、H、D、及び OR^{a12} から選択され、

各 R^{a12} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^2 が、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^3 が独立して、H、ハロ、 C_{1-3} アルキル、及びシクロプロピルから選択され、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4A} 置換基により置換され、

各 R^{4A} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $OC(O)R^{b41}$ 、 $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または3つの独

10

20

30

40

50

立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{b41} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{4B} 置換基で置換され、

各 R^{4B} が独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 OR^{a42} 、及び $NR^{c42}R^{d42}$ から選択され、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が独立して、 H 、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^{b42} が独立して、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^5 が独立して、 H 、ハロ、 NO_2 、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $NHOR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基により置換され、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{b5} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、これらが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で置換され、

各 R^{5A} が独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a51} 、 SR^{a51} 、 $NHOR^{a51}$ 、 $C(O)R^{b51}$ 、 $C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $C(O)OR^{a51}$ 、 $OC(O)R^{b51}$ 、 $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ 、 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ 、 $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ 、 $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ 、 $S(O)_2R^{b51}$ 、及び $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$ から選択され、

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

各 R^{b51} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、

10

20

30

40

50

態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 3 2]

n が、0 または 1 であり、
 p が、0 または 1 であり、
 環部分 A が、1 個または 2 個の N 環形成原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、
 環部分 B が、ピペリジニルであり、
 R^1 が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、5 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び 5 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルが、各々任意選択で、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^1A 置換基で置換され、
 各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルが、各々任意選択で、1、2、または 3 つの独立して選択される R^1A 置換基で置換され、
 各 R^1A が独立して、D、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a11} 、及び $C(O)OR^{a11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルが、各々任意選択で、1、2、または 3 つの独立して選択される R^1B 置換基で置換され、
 各 R^{a11} が独立して、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-4} アルキルが、任意選択で、1、2、または 3 つの独立して選択される R^1B 置換基により置換され、
 各 R^1B が独立して、H、D、及び $O-C_{1-4}$ アルキルから選択され、
 R^2 が、H または F であり、
 各 R^3 が独立して、H またはメチルから選択され、
 R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、及び 4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、及び 4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^4A 置換基により置換され、
 各 R^4A が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、OH、及び $NR^{c41}R^{d41}$ から選択され、
 各 R^{c41} 及び R^{d41} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、
 各 R^5 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 OR^{a5} 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、
 各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、

態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 3 3]

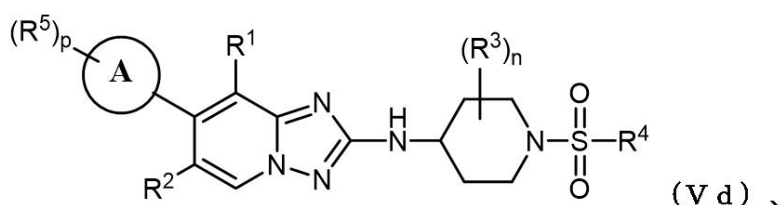
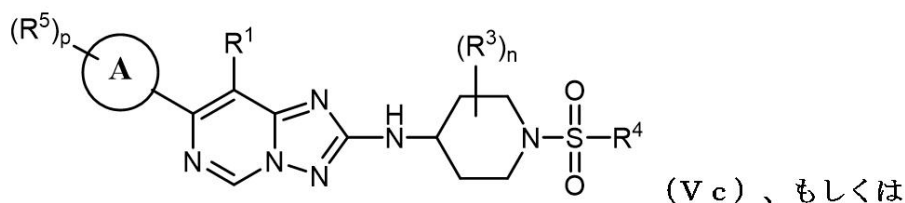
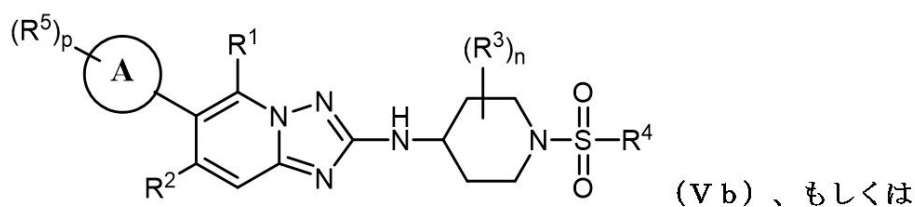
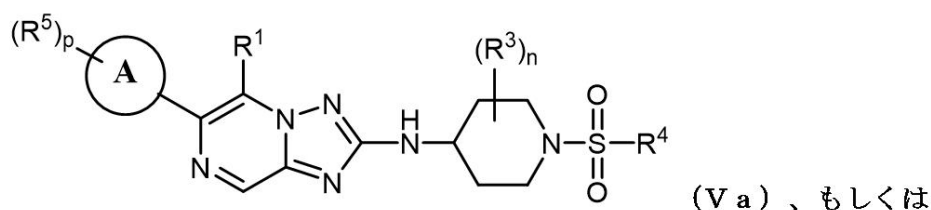
n が、0 または 1 であり、
 p が、0 または 1 であり、
 環部分 A が、1 個または 2 個の N 環形成原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、
 環部分 B が、ピペリジニルであり、
 R^1 が独立して、H 及び OR^{a1} から選択され、
 各 R^{a1} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキル

ルが、各々任意選択で、1つまたは2つの独立して選択される R^{1A} 置換基で置換され、
 各 R^{1A} が独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、
 OH、 C_{1-3} アルコキシ、及び C_{1-3} ハロアルコキシから選択され、
 R^2 が、H または F であり、
 各 R^3 が独立して、H またはメチルから選択され、
 R^4 が、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル
 及び C_{3-6} シクロアルキルが、各々任意選択で、1、2、3、または4つの独立して選
 択される R^{4A} 置換基により置換され、
 各 R^{4A} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、
 各 R^5 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-4}
 シクロアルキル、 OR^{a5} 、及び $NR^{c5}R^{d5}$ から選択され、
 各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアル
 キルから選択される、
 態様1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様34〕

式 (Va)、もしくは (Vb)、もしくは (Vc)、もしくは (Vd)、

【化209】



または上記のいずれかの薬学的に許容される塩を有する、態様1～33のいずれか1つに
 記載の化合物。

〔態様35〕

式 (VIa)、もしくは (VIIa)、もしくは (VIIIa)、もしくは (IXa)、

10

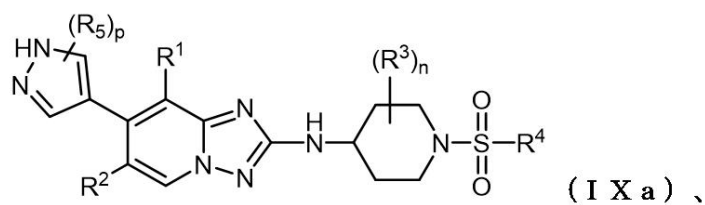
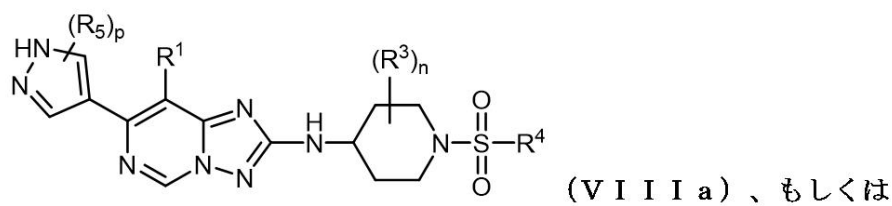
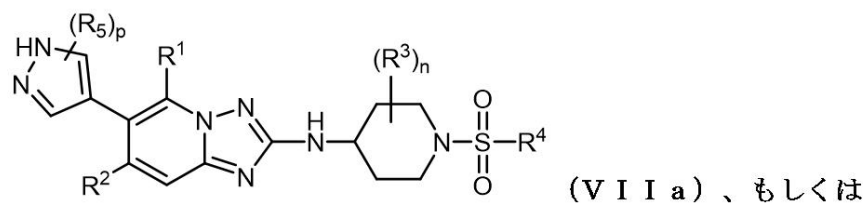
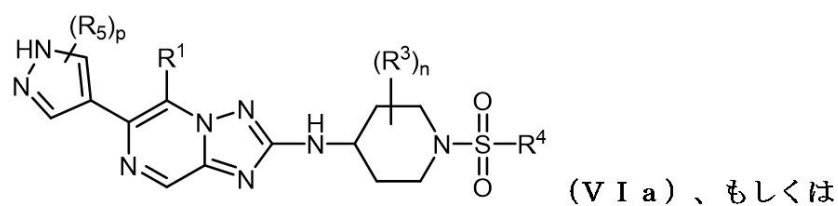
20

30

40

50

【化 2 1 0】

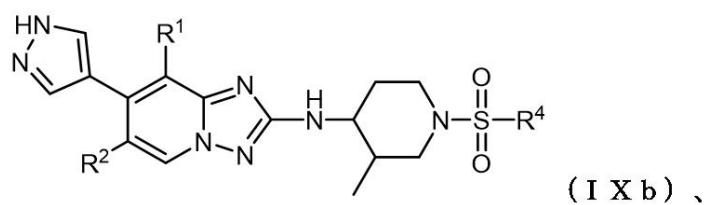
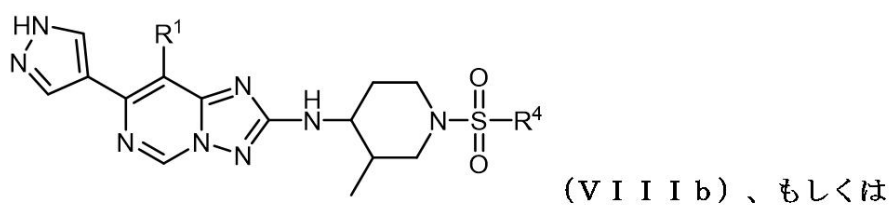
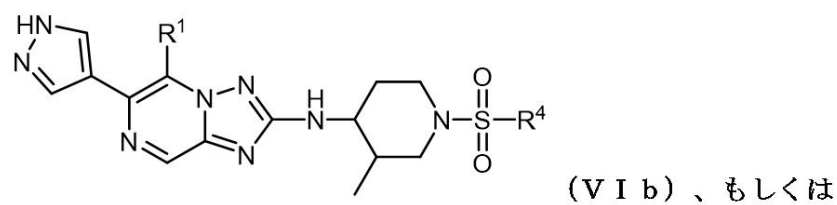


または上記のいずれかの薬学的に許容される塩を有する、態様 1～33 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 3 6〕

式 (V I b) 、もしくは (V I I I b) 、もしくは (I X b) 、

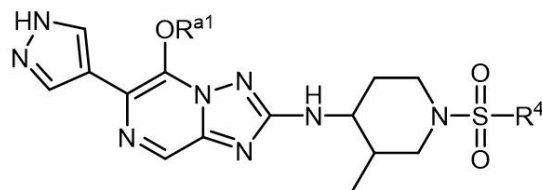
【化 2 1 1】



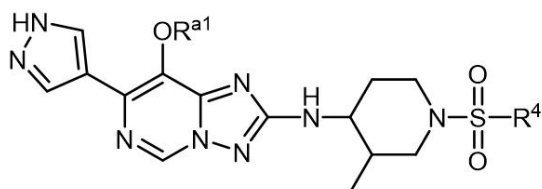
または上記のいずれかの薬学的に許容される塩を有する、態様 1～33 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 37〕

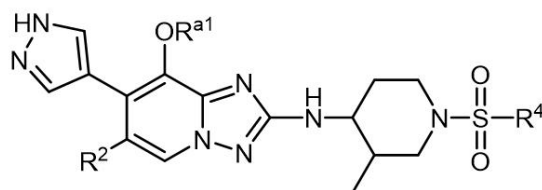
式 (VIc)、もしくは (VIIc)、もしくは (IXc)、
【化 212】



(VIc)、もしくは



(VIIc)、もしくは



(IXc)、

または上記のいずれかの薬学的に許容される塩を有する、態様 1～33 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 38〕

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン、

8-エトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン、

8-イソプロトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン、

8-(シクロプロピルメトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン、

8-(2-メトキシエトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン、

6-フルオロ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン、

8 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 8 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

8 - エトキシ - N - ((3R, 4S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - ((3R, 4S) - 1 - (シクロプロピルスルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 8 - エトキシ - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

8 - イソプロポキシ - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン、

8 - イソブトキシ - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、及び

7 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 8 - イソブトキシ - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

から選択される、態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 39]

8 - エトキシ - 7 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

4 - ((2 - ((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチル、

(R) - 1 - (2 - ((3R, 4S) - 4 - ((8 - エトキシ - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) スルホニル) エチル) ピロリジン - 3 - オール、

8 - エトキシ - N - ((3R, 4S) - 3 - メチル - 1 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

8 - エトキシ - N - ((3R, 4S) - 3 - メチル - 1 - ((2 - メチル - 2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - フェニル - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

8 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N² - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - N⁸ - フェニル - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2,

10

20

30

40

50

8-ジアミン、

8-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

8-エトキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-エトキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

8-エトキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

8-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

8-エトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

8-(4-メチルピペリジン-1-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

2-フルオロ-4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-8-イル)ベンゾニトリル、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-8-プロピル-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((2-(ピロリジン-1-イル)エチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

8-((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-8-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

8-(エトキシ-d5)-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニ

10

20

30

40

50

ル) ピペリジン-4-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 8 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

8-イソプロポキシ-N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

8-イソブトキシ-N - (1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

8 - (2, 2-ジフルオロエトキシ) - N - (1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N - (1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 8 - (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

8-ブトキシ-N - (1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N - (1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 8-プロポキシ-7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N - (1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 8 - (ピペリジン-1-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N - (3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 8 - (ピペリジン-1-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

8 - (4 - (2-メトキシエチル) ペラジン-1-イル) - N - (1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N - (1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 8 - (ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N - ((3R, 4S) - 1-(シクロプロピルスルホニル) - 3-メチルピペリジン-4-イル) - 8-イソプロポキシ-7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N - ((3R, 4S) - 1-(エチルスルホニル) - 3-メチルピペリジン-4-イル) - 8-イソプロポキシ-7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N - ((3R, 4S) - 1-(3-(エチル(メチル)アミノ)プロピル)スルホニル) - 3-メチルピペリジン-4-イル) - 8-イソプロポキシ-7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

N - ((3R, 4S) - 1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)スルホニル) - 3-メチルピペリジン-4-イル) - 8-イソプロポキシ-7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミン、

8-イソプロポキシ-N - ((3R, 4S) - 1-(3-(イソプロピル(メチル)アミノ)プロピル)スルホニル) - 3-メチルピペリジン-4-イル) - 7 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-アミ

10

20

30

40

50

ン、

8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-((3-(ジエチルアミノ)プロピル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-((3-(4-エチルピペラジン-1-イル)プロピル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

8-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-((4-モルホリノブチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-((4-((2, 2-ジフルオロエチル)アミノ)ブチル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-((4-(エチル(メチル)アミノ)ブチル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-((4-(ジメチルアミノ)ブチル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-1-((4-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブチル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-8-イソプロポキシ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-アミン、

5-イソプロポキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

5-シクロブトキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

5-イソブトキシ-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-プロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-N-((3R, 4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、

10

20

30

40

50

N - ((3 R , 4 S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

5 - シクロプロポキシ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

5 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) オキシ) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

5 - (シクロブチルメトキシ) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

5 - (シクロペンチルメトキシ) - N - ((3 R , 4 S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - プロポキシ - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

5 - イソブトキシ - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

5 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

5 - (シクロプロピルメトキシ) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - ((3 R , 4 S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - ((3 R , 4 S) - 1 - (エチルスルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - ((3 R , 4 S) - 1 - (シクロプロピルスルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

N - ((3 R , 4 S) - 3 - メチル - 1 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、

5 - イソプロポキシ - N - ((3 R , 4 S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

N - ((3 R , 4 S) - 1 - (エチルスルホニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 5 - イソプロポキシ - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

N - ((3 R , 4 S) - 1 - (シクロプロピルスルホニル) - 3 - メチルピペリジン -

10

20

30

40

50

4-イル) - 5-イソプロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4]
] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)
)-6-(1H-ピラゾール-4-イル) - 5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-
イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S) - 1-(エチルスルホニル) - 3-メチルピペリジン-4-イル)
)-6-(1H-ピラゾール-4-イル) - 5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-
イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S) - 1-(シクロプロピルスルホニル) - 3-メチルピペリジン-
4-イル) - 6-(1H-ピラゾール-4-イル) - 5-((テトラヒドロ-2H-ピラ
ン-4-イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミ
ン、

10

5-シクロブトキシ-N-((3R, 4S) - 1-(エチルスルホニル) - 3-メチル
ピペリジン-4-イル) - 6-(1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリア
ゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-シクロブトキシ-N-((3R, 4S) - 3-メチル-1-((1-メチル-1H-
ピラゾール-4-イル) スルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6-(1H-ピラゾ
ール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-シクロブトキシ-N-((3R, 4S) - 3-メチル-1-((1-メチル-1H-
イミダゾール-4-イル) スルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6-(1H-ピラゾ
ール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

20

N-((3R, 4S) - 1-(エチルスルホニル) - 3-メチルピペリジン-4-イル)
)-5-イソプロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリア
ゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N-((3R, 4S) - 1-(シクロプロピルスルホニル) - 3-メチルピペリジン-
4-イル) - 5-イソプロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4]
] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

N-((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)
)-6-(1H-ピラゾール-4-イル) - 5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-
イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン、

30

N-((3R, 4S) - 3-メチル-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イ
ル) スルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6-(1H-ピラゾール-4-イル) - 5-
((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1
, 5-a] ピリジン-2-アミン、

5-シクロブトキシ-N-((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル)
ピペリジン-4-イル) - 6-(1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリア
ゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-イソブトキシ-N-((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピ
ペリジン-4-イル) - 6-(1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾ
ロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

40

N-((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)
)-5-プロポキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ
[1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-ブトキシ-N-((3R, 4S) - 3-メチル-1-(メチルスルホニル) ピペリ
ジン-4-イル) - 6-(1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1
, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-イソブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6-(
1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2
-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 5-プロポキシ-6-(1

50

H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-ブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(3-メチルシクロブトキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-(3-(ジフルオロメチル)シクロブトキシ)-N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-シクロプロポキシ-N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)-N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-((3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-((2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-(シクロプロピルメトキシ)-N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-(イソペンチルオキシ)-N-((3R, 4S) -3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-シクロブトキシ-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-(3, 3-ジフルオロシクロブトキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-((1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

10

20

30

40

50

5 - (イソペンチルオキシ) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

5 - エトキシ - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

5 - (エチルチオ) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

5 - (イソプロピルチオ) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

N - ((3R, 4S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

5 - (3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - N - ((3R, 4S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

(R) - 5 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

(S) - 5 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

5 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

5 - (2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

(S) - 5 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

(S) - 5 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

(S) - 5 - (3 - (ジフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

5 - (7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン、

N - ((3R, 4S) - 3 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - ((プロパン - 2 - イル - 2 - d) オキシ) - 6 - (1H-ピラゾール - 4 - イル)

10

20

30

40

50

ル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、
 N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 5 - ((プロパン-2-イル-1, 1, 1, 3, 3, 3-d₆) オキシ) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 5 - ((プロパン-2-イル-d₇) オキシ) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5 - (シクロペンチルオキシ) - N - ((3R, 4S) - 3-メチル-1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

5-イソプロポキシ-N - (1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、及び

N - (1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) - 5 - ((プロパン-2-イル-2-d) オキシ) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン、

から選択される、態様1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様40]

態様1～39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担体とを含む、薬学的組成物。

[態様41]

CDK2の阻害方法であって、前記CDK2を、態様1～39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に接触させることを含む、前記方法。

[態様42]

患者におけるCDK2の阻害方法であって、前記患者に、態様1～39のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

[態様43]

患者におけるCDK2に関連する疾患または障害の処置方法であって、前記患者に、治療上有効量の態様1～39のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

[態様44]

前記疾患または前記障害が、サイクリンE1 (CCNE1) 遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の過剰発現に関連する、態様43に記載の方法。

[態様45]

サイクリン依存性キナーゼ2 (CDK2) に関連する疾患または障害を有するヒト対象の処置方法であって、前記ヒト対象に、態様1～39のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、前記ヒト対象が、

(i)

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列を有する、及び／または

(b) 1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたサイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A (CDKN2A) 遺伝子を有する、

(ii)

(a) サイクリンE1 (CCNE1) 遺伝子の増幅を有する、及び／または

(b) 前記ヒト対象から得られた生体試料中で、CCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有する、
 と以前に決定されている、前記方法。

[態様46]

サイクリン依存性キナーゼ2 (CDK2) に関連する疾患または障害を有するヒト対象

10

20

30

40

50

の処置方法であって、

(i) 前記ヒト対象から得られた生体試料中で、

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列、及び／または

(b) 1つもしくは複数の不活性化型核酸置換を欠いたサイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A (CDKN2A) 遺伝子、を特定することと、

(ii) 前記ヒト対象から得られた生体試料中で、

(a) サイクリンE1 (CCNE1) 遺伝子の増幅、及び／または

(b) CCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベル、を特定することと、

(iii) 態様1～39のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を前記ヒト対象に投与することと、

を含む、前記方法。

[態様47]

(i) 前記ヒト対象から得られた生体試料中で、

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列、及び／または

(b) 1つもしくは複数の不活性化型核酸置換及び／または欠失を欠いたCDKN2A 遺伝子、を特定することと、

(ii) 前記ヒト対象から得られた生体試料中で、

(a) 前記CCNE1遺伝子の増幅を特定することと、

(iii) 前記化合物または前記塩を前記ヒト対象に投与することと、を含む、態様46に記載の方法。

[態様48]

サイクリン依存性キナーゼ2 (CDK2) に関連する疾患または障害を有するヒト対象の、態様1～39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に対する応答の評価方法であって、

(a) 前記化合物または前記塩を前記ヒト対象に投与することであって、前記ヒト対象が、サイクリンE1 (CCNE1) 遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有すると以前に決定されている、前記投与することと、

(b) ステップ(a)の前記投与に次いで、前記対象から得られた生体試料中で、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおける網膜芽細胞腫 (Rb) タンパク質のリン酸化のレベルを測定することと、を含み、

配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおけるRbリン酸化の対照レベルと比較しての、配列番号3のアミノ酸780位に対応するセリンにおける低減されたレベルのRbリン酸化が、前記ヒト対象が前記化合物または前記塩に応答することを示すものである、前記方法。

[態様49]

前記疾患または前記障害が、がんである、態様43～48のいずれか1つに記載の方法。

【配列表】

0007693656000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985(2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 C 1 2 Q 1/68 (2018.01)
 G 0 1 N 33/68 (2006.01)
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/437
 C 0 7 D 487/04 1 4 5
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/5377
 C 1 2 Q 1/68
 G 0 1 N 33/68
 C 1 2 N 15/12

- (72)発明者 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
 イェ, ミン
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
 (72)発明者 チェン, インナン
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
 (72)発明者 ファヴァータ, マーガレット
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
 (72)発明者 口, イヴォンヌ
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
 (72)発明者 イェ, インダ
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
 (72)発明者 リィ, ジェンウー
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
 (72)発明者 チエン, ディン-チュエン
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
 (72)発明者 ウィンタートン, サラ
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
 (72)発明者 シャオ, カイジオン
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
 (72)発明者 ウー, リアンシン
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
 (72)発明者 ヤオ, ウェンチン
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表2008-501744 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)