(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7490631号
(P7490631)

(45)発行日　令和6年5月27日(2024.5.27)

(24)登録日　令和6年5月17日(2024.5.17)

(51)国際特許分類		FI		
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	145
A61K 31/4985(2006.01)		A61K	31/4985	
A61K 31/501 (2006.01)		A61K	31/501	
A61K 31/506 (2006.01)		A61K	31/506	
A61P 3/10 (2006.01)		A61P	3/10	

請求項の数　50　（全298頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-500095(P2021-500095)
(86)(22)出願日　令和1年7月3日(2019.7.3)
(65)公表番号　特表2021-529804(P2021-529804A)
(43)公表日　令和3年11月4日(2021.11.4)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/040496
(87)国際公開番号　WO2020/010197
(87)国際公開日　令和2年1月9日(2020.1.9)
審査請求日　令和4年7月1日(2022.7.1)
(31)優先権主張番号　62/694,138
(32)優先日　平成30年7月5日(2018.7.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/755,845
(32)優先日　平成30年11月5日(2018.11.5)
最終頁に続く

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

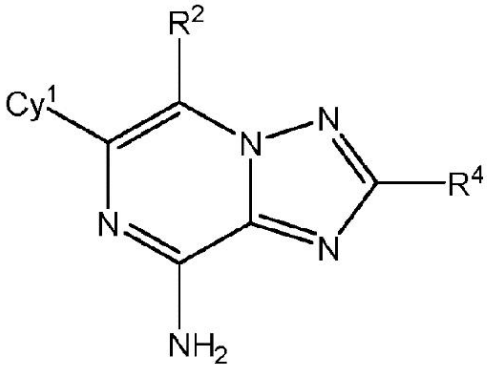
(54)【発明の名称】　Ａ２Ａ／Ａ２Ｂ阻害剤としての縮合ピラジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（ＩＩＩａ）：

【化１】



(IIIa)

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：

Ｃｙ^{1}は、任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{7}置換基で置換されているフェニルであり；

各Ｒ^{7}は、ハロ及びＣＮから独立して選択され；

Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$NHOR^{a2}$、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NOH)R^{b2}$、$C(=NCN)R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$、$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$OS(O)_2R^{b2}$、$SF_5$、$P(O)R^{f2}R^{g2}$、$OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$、$P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$、及び$BR^{j2}R^{k2}$から選択され、$R^2$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{6-10}$アリール、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

R^4は、H、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NOH)R^{b4}$、$C(=NCN)R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$OS(O)_2R^{b4}$、$SF_5$、$P(O)R^{f4}R^{g4}$、$OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$、$P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$、及び$BR^{j4}R^{k4}$から選択され、$R^4$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{6-10}$アリール、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

ただし、

（ａ）R^2が、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、及び前記４～１０員ヘテロシクロアルキルがそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６

個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている場合、
R^{4}は、H、D、ハロ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（5～10員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－、CN、NO$_2$、OR^{a4}、SR^{a4}、NHOR^{a4}、C（O）R^{b4}、C（O）NR^{c4}R^{d4}、C（O）NR^{c4}（OR^{a4}）、C（O）OR^{a4}、OC（O）R^{b4}、OC（O）NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C（O）R^{b4}、NR^{c4}C（O）OR^{a4}、NR^{c4}C（O）NR^{c4}R^{d4}、C（＝NR^{e4}）R^{b4}、C（＝NOH）R^{b4}、C（＝NCN）R^{b4}、C（＝NR^{e4}）NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C（＝NR^{e4}）NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C（＝NOH）NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C（＝NCN）NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C（＝NR^{e4}）R^{b4}、NR^{c4}S（O）NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S（O）R^{b4}、NR^{c4}S（O）$_2$R^{b4}、NR^{c4}S（O）（＝NR^{e4}）R^{b4}、NR^{c4}S（O）$_2$NR^{c4}R^{d4}、S（O）R^{b4}、S（O）NR^{c4}R^{d4}、S（O）$_2$R^{b4}、S（O）$_2$NR^{c4}R^{d4}、OS（O）（＝NR^{e4}）R^{b4}、OS（O）$_2$R^{b4}、SF$_5$、P（O）R^{f4}R^{g4}、OP（O）（OR^{h4}）（OR^{i4}）、P（O）（OR^{h4}）（OR^{i4}）、及びBR^{j4}R^{k4}から選択され、R^{4}の前記C$_{1-6}$アルキル、前記C$_{2-6}$アルケニル、前記C$_{2-6}$アルキニル、前記C$_{6-10}$アリール、前記C$_{3-10}$シクロアルキル、前記5～10員ヘテロアリール、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、前記C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、前記（5～10員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び前記（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、1個、2個、3個、4個、5個、または6個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されているか、
あるいは
（b）R^{2}が、H、D、ハロ、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$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（5～10員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－、CN、NO$_2$、OR^{a2}、SR^{a2}、NHOR^{a2}、C（O）R^{b2}、C（O）NR^{c2}R^{d2}、C（O）NR^{c2}（OR^{a2}）、C（O）OR^{a2}、OC（O）R^{b2}、OC（O）NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C（O）R^{b2}、NR^{c2}C（O）OR^{a2}、NR^{c2}C（O）NR^{c2}R^{d2}、C（＝NR^{e2}）R^{b2}、C（＝NOH）R^{b2}、C（＝NCN）R^{b2}、C（＝NR^{e2}）NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C（＝NR^{e2}）NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C（＝NOH）NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C（＝NCN）NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C（＝NR^{e2}）R^{b2}、NR^{c2}S（O）NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S（O）R^{b2}、NR^{c2}S（O）$_2$R^{b2}、NR^{c2}S（O）（＝NR^{e2}）R^{b2}、NR^{c2}S（O）$_2$NR^{c2}R^{d2}、S（O）R^{b2}、S（O）NR^{c2}R^{d2}、S（O）$_2$R^{b2}、S（O）$_2$NR^{c2}R^{d2}、OS（O）（＝NR^{e2}）R^{b2}、OS（O）$_2$R^{b2}、SF$_5$、P（O）R^{f2}R^{g2}、OP（O）（OR^{h2}）（OR^{i2}）、P（O）（OR^{h2}）（OR^{i2}）、及びBR^{j2}R^{k2}から選択され、R^{2}の前記C$_{1-6}$アルキル、前記C$_{2-6}$アルケニル、前記C$_{2-6}$アルキニル、前記C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、前記C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、前記（5～10員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び前記（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、1個、2個、3個、4個、5個、または6個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている場合、
R^{4}は、D、ハロ、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$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（5～10員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－、CN、NO$_2$、OR^{a4}、SR^{a4}、NHO

R^{a4}、C（O）R^{b4}、C（O）$NR^{c4}R^{d4}$、C（O）NR^{c4}（OR^{a4}）、C（O）OR^{a4}、OC（O）R^{b4}、OC（O）$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C（O）R^{b4}、NR^{c4}C（O）OR^{a4}、NR^{c4}C（O）$NR^{c4}R^{d4}$、C（＝NR^{e4}）R^{b4}、C（＝NOH）R^{b4}、C（＝NCN）R^{b4}、C（＝NR^{e4}）$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C（＝NR^{e4}）$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C（＝NOH）$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C（＝NCN）$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C（＝NR^{e4}）R^{b4}、NR^{c4}S（O）$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}S（O）R^{b4}、NR^{c4}S（O）$_2R^{b4}$、NR^{c4}S（O）（＝NR^{e4}）R^{b4}、NR^{c4}S（O）$_2NR^{c4}R^{d4}$、S（O）R^{b4}、S（O）$NR^{c4}R^{d4}$、S（O）$_2R^{b4}$、S（O）$_2NR^{c4}R^{d4}$、OS（O）（＝NR^{e4}）R^{b4}、OS（O）$_2R^{b4}$、SF_5、P（O）$R^{f4}R^{g4}$、OP（O）（OR^{h4}）（OR^{i4}）、P（O）（OR^{h4}）（OR^{i4}）、及びB$R^{j4}R^{k4}$から選択され、R^4の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、及びR^{d2}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、及びR^{d2}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c2}及びR^{d2}は同じN原子に結合し、それらが結合する前記N原子とともに、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は任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

各R^{e2}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；

R^{f2}及びR^{g2}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{h2}及びR^{i2}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{j2}及びR^{k2}はそれぞれ、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じＢ原子に結合された任意のR^{j2}及びR^{k2}は、それらが結合する前記Ｂ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各R^{2A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NOH)R^{b21}$、$C(=NCN)R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NOH)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NCN)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、及び$BR^{j21}R^{k21}$から独立して選択され、$R^{2A}$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{6-10}$アリール、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；

R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c21}及びR^{d21}は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、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は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；

各R^{e21}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；

R^{f21}及びR^{g21}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{h21}及びR^{i21}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{j21}及びR^{k21}はそれぞれ、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合された任意のR^{j21}及びR^{k21}は、それらが結合する前記B原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各R^{2B}は、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、CN、NO_2、OR^{a22}、SR^{a22}、$NHOR^{a22}$、$C(O)R^{b22}$、$C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$、$C(O)OR^{a22}$、$OC(O)R^{b22}$、$OC(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(O)R^{b22}$、$NR^{c22}C(O)OR^{a22}$、$NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(=NR^{e22})R^{b22}$、$C(=NOH)R^{b22}$、$C(=NCN)R^{b22}$、$C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NOH)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NCN)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}S(O)R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)R^{b22}$、$S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)_2R^{b22}$、$S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}$、$OS(O)_2R^{b22}$、$SF_5$、$P(O)R^{f22}R^{g22}$、$OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$、$P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$、及び$BR^{j22}R^{k22}$から独立して選択され、$R^{2B}$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{6-10}$アリール、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で置換されており；

R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}、及びR^{d22}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}、及びR^{d22}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１

０員ヘテロシクロアルキル、前記Ｃ６－１０アリール－Ｃ１－６アルキル－、前記Ｃ３－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ１－６アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ１－６アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ２Ｃ置換基で置換されているか、

あるいは、任意のＲｃ２２及びＲｄ２２は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、６員、または７員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ２Ｃ置換基で置換されており；

各Ｒｅ２２は、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、及びＣ２－６アルキニルから独立して選択され；

Ｒｆ２２及びＲｇ２２はそれぞれ、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、Ｃ６－１０アリール、Ｃ３－１０シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール－Ｃ１－６アルキル－、Ｃ３－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ１－６アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ１－６アルキル－から独立して選択され；

Ｒｈ２２及びＲｉ２２はそれぞれ、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、Ｃ６－１０アリール、Ｃ３－１０シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール－Ｃ１－６アルキル－、Ｃ３－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ１－６アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ１－６アルキル－から独立して選択され；

Ｒｊ２２及びＲｋ２２はそれぞれ、ＯＨ、Ｃ１－６アルコキシ、及びＣ１－６ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じＢ原子に結合された任意のＲｊ２２及びＲｋ２２は、それらが結合する前記Ｂ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各Ｒ２Ｃは、ＯＨ、ＮＯ２、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、Ｃ２－３アルキニル、Ｃ１－３ハロアルキル、シアノ－Ｃ１－３アルキル、ＨＯ－Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３アルコキシ－Ｃ１－３アルキル、Ｃ３－５シクロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３ハロアルコキシ、アミノ、Ｃ１－３アルキルアミノ、ジ（Ｃ１－３アルキル）アミノ、チオ、Ｃ１－３アルキルチオ、Ｃ１－３アルキルスルフィニル、Ｃ１－３アルキルスルホニル、カルバミル、Ｃ１－３アルキルカルバミル、ジ（Ｃ１－３アルキル）カルバミル、カルボキシ、Ｃ１－３アルキルカルボニル、Ｃ１－４アルコキシカルボニル、Ｃ１－３アルキルカルボニルアミノ、Ｃ１－３アルコキシカルボニルアミノ、Ｃ１－３アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、Ｃ１－３アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ（Ｃ１－３アルキル）アミノカルボニルオキシ、Ｃ１－３アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、Ｃ１－３アルキルアミノスルホニル、ジ（Ｃ１－３アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、Ｃ１－３アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（Ｃ１－３アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、Ｃ１－３アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（Ｃ１－３アルキル）アミノカルボニルアミノから独立して選択され；

Ｒａ４、Ｒｂ４、Ｒｃ４、及びＲｄ４はそれぞれ、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、Ｃ６－１０アリール、Ｃ３－１０シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール－Ｃ１－６アルキル－、Ｃ３－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ１－６アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ１－６アルキル－から独立して選択され、Ｒａ４、Ｒｂ４、Ｒｃ４、及びＲｄ４の前記Ｃ１－

$_6$アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c4}及びR^{d4}は同じN原子に結合し、それらが結合する前記N原子とともに、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は任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

各R^{e4}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；

R^{f4}及びR^{g4}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{h4}及びR^{i4}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{j4}及びR^{k4}はそれぞれ、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合された任意のR^{j4}及びR^{k4}は、それらが結合する前記B原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各R^{4A}は、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、CN、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})R^{b41}$、$C(=NOH)R^{b41}$、$C(=NCN)R^{b41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NOH)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NCN)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$OS(O)_2R^{b41}$、$SF_5$、$P(O)R^{f41}R^{g41}$、$OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、$P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、及び$BR^{j41}R^{k41}$から独立して選択

され、R^{4A}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c41}及びR^{d41}は同じN原子に結合し、それらが結合する前記N原子とともに、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は任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

各R^{e41}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；

R^{f41}及びR^{g41}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{h41}及びR^{i41}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{j41}及びR^{k41}はそれぞれ、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合された任意のR^{j41}及びR^{k41}は、それらが結合する前記B原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各R^{4B}は、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、CN、NO_2、

OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(=NR^{e42})R^{b42}$、$C(=NOH)R^{b42}$、$C(=NCN)R^{b42}$、$C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NOH)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NCN)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)R^{b42}$、$S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$、$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$OS(O)_2R^{b42}$、$SF_5$、$P(O)R^{f42}R^{g42}$、$OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$、$P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$、及び$BR^{j42}R^{k42}$から独立して選択され、$R^{4B}$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{6-10}$アリール、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c42}及びR^{d42}は同じN原子に結合し、それらが結合する前記N原子とともに、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、６員、または７員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

各R^{e42}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；

R^{f42}及びR^{g42}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{h42}及びR^{i42}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリー

ル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；

Ｒ^{j42}及びＲ^{k42}はそれぞれ、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、及びＣ$_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じＢ原子に結合された任意のＲ^{j42}及びＲ^{k42}は、それらが結合する前記Ｂ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各Ｒ^{4C}は、Ｄ、ハロ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、ＣＮ、ＮＯ$_2$、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（＝ＮＯＨ）Ｒ^{b43}、Ｃ（＝ＮＣＮ）Ｒ^{b43}、Ｃ（＝ＮＲ^{e43}）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、ＮＲ^{c43}Ｃ（＝ＮＲ^{e43}）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、ＮＲ^{c43}Ｃ（＝ＮＯＨ）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、ＮＲ^{c43}Ｃ（＝ＮＣＮ）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）$_2$Ｒ^{b43}、ＮＲ^{c43}Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e43}）Ｒ^{b43}、ＮＲ^{c43}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b43}、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b43}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、ＯＳ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e43}）Ｒ^{b43}、ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b43}、ＳＦ$_5$、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{f43}Ｒ^{g43}、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{h43}）（ＯＲ^{i43}）、Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{h43}）（ＯＲ^{i43}）、及びＢＲ^{j43}Ｒ^{k43}から独立して選択され、Ｒ^{4C}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されており；

Ｒ^{a43}、Ｒ^{b43}、Ｒ^{c43}、及びＲ^{d43}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され、Ｒ^{a43}、Ｒ^{b43}、Ｒ^{c43}、及びＲ^{d43}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のＲ^{c43}及びＲ^{d43}は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、６員、または７員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されており；

各R^{e43}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；

R^{f43}及びR^{g43}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（5～10員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{h43}及びR^{i43}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（5～10員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{j43}及びR^{k43}はそれぞれ、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合された任意のR^{j43}及びR^{k43}は、それらが結合する前記B原子とともに、5員または6員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、2個、3個、または4個の置換基で置換されており；

各R^{4D}は、D、ハロ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、5～7員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C_{1-6}アルキル－、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（5～7員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（4～7員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、CN、NO_2、OR^{a44}、SR^{a44}、$NHOR^{a44}$、$C(O)R^{b44}$、$C(O)NR^{c44}R^{d44}$、$C(O)NR^{c44}(OR^{a44})$、$C(O)OR^{a44}$、$OC(O)R^{b44}$、$OC(O)NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(O)R^{b44}$、$NR^{c44}C(O)OR^{a44}$、$NR^{c44}C(O)NR^{c44}R^{d44}$、$C(=NR^{e44})R^{b44}$、$C(=NOH)R^{b44}$、$C(=NCN)R^{b44}$、$C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(=NOH)NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(=NCN)NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(=NR^{e44})R^{b44}$、$NR^{c44}S(O)NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}S(O)R^{b44}$、$NR^{c44}S(O)_2R^{b44}$、$NR^{c44}S(O)(=NR^{e44})R^{b44}$、$NR^{c44}S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$、$S(O)R^{b44}$、$S(O)NR^{c44}R^{d44}$、$S(O)_2R^{b44}$、$S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$、$OS(O)(=NR^{e44})R^{b44}$、$OS(O)_2R^{b44}$、$SF_5$、$P(O)R^{f44}R^{g44}$、$OP(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$、$P(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$、及び$BR^{j44}R^{k44}$から独立して選択され、$R^{4D}$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、フェニル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記5～7員ヘテロアリール、前記4～7員ヘテロシクロアルキル、前記フェニル－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（5～7員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（4～7員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、1個、2個、3個、または4個の独立して選択されるR^{4E}置換基で置換されており；

R^{a44}、R^{b44}、R^{c44}、及びR^{d44}はそれぞれ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、5～7員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C_{1-6}アルキル－、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（5～7員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（4～7員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立

して選択され、R^{a44}、R^{b44}、R^{c44}、及びR^{d44}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記フェニル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記５～７員ヘテロアリール、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記フェニル－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～７員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4E}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c44}及びR^{d44}は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、６員、または７員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4E}置換基で置換されており；

各R^{e44}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；

R^{f44}及びR^{g44}はそれぞれ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～７員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C_{1-6}アルキル－、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～７員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{h44}及びR^{i44}はそれぞれ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～７員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C_{1-6}アルキル－、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～７員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{j44}及びR^{k44}はそれぞれ、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じＢ原子に結合された任意のR^{j44}及びR^{k44}は、それらが結合する前記Ｂ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各R^{4E}は、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_{3-5}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_{1-4}アルコキシカルボニル、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}アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、C_{1-3}アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ（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独立して選択される、

前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロアリール置換基、または－C_{1-6}アルキル－、アルキレン、ア

ルケニレン、及びアルキニレン結合基の炭素原子に結合した１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、または８個の水素原子がそれぞれ任意選択的に重水素原子で置換される、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３】

R^2が、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の前記フェニル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており、

各R^{2A}が、D、ハロ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、及び$S(O)_2R^{b21}$から独立して選択され、$R^{2A}$の前記フェニル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；

R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}がそれぞれ、H、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；

各R^{2B}が、ハロ、OH、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから独立して選択される、

請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４】

R^2が、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の前記C_{3-6}シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

各R^{2A}が、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、及び$C(O)NR^{c21}R^{d21}$から独立して選択され、R^{2A}の前記C_{1-4}アルキルは、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意選択的に置換されており；

R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}がそれぞれ、H、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；

各R^{2B}が、ハロ及びOHから独立して選択される、

請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

R^2が、シクロプロピル、オキサゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ジヒドロピリジン－（２H）－イル、及びピリジノニルから選択され、そのそれぞれが任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

各R^{2A}が、ハロ、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、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、及び$S(O)R^{b21}$から独立して選択され、$R^{2A}$の前記$C_{1-6}$アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；

R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}がそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；

各R^{2B}が、ハロ及びＯＨから独立して選択される、
請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
R^2が、１－（トリフルオロメチル）シクロプロパ－１－イル、１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－プロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、３，６－ジヒドロピリジン－４－イル－１（２Ｈ）－カルボキサミド、ピリジン－４－イル、４－（１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル、２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル、１－エチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル、及び１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イルから選択される、請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
R^4が、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、C_{3-7}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から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記C_{1-6}アルキル、前記フェニル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}が、Ｄ、ハロ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、及び$S(O)_2R^{b41}$から独立して選択され、$R^{4A}$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記フェニル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；
R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}がそれぞれ、Ｈ、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、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}の前記C_{1-6}アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；
各R^{4B}が、ハロ、ＯＨ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから独立して選択される、

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^4が、フェニル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C_{1-3}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－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－、C（O）R^{b4}、C（O）$NR^{c4}R^{d4}$、及び$NR^{c4}R^{d4}$から選択され、R^4の前記フェニル、前記５～６員ヘテロアリール、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記フェニル－C_{1-3}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、及び前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、H、C_{1-6}アルキル、フェニル、及び４～７員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記C_{1-6}アルキル、前記フェニル、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}が、ハロ、４～７員ヘテロシクロアルキル、及びＯＨから独立して選択され、R^{4A}の前記４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；
各R^{4B}が、ハロ、ＯＨ、及びC_{1-4}アルキルから独立して選択される、
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】
R^4が、C（O）NHC_{1-6}アルキル、C（O）－アゼチジニル、C（O）－ピロリジニル、C（O）－ピペリジニル、C（O）N（C_{1-6}アルキル）$_2$、$NHC(O)OC_{1-6}$アルキル、（アゼチジニル）－C_{1-6}アルキル、（ピリジル）－C_{1-6}アルキル、（フェニル）－C_{1-6}アルキル、（フルオロフェニル）－C_{1-6}アルキル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、ＮＨ－（フェニル）、ピリジル、及び（ピロロ３，２－ｂ］ピリジニル－C_{1-6}アルキルから選択され、
各C_{1-6}アルキル及びアゼチジニル基が任意選択的に１個または２個のＯＨ基で置換され、各ピリジルは任意選択的にメチルピペラジニル基で置換される、
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１０】
R^4が、C（O）$NHCH_2CH_3$、C（O）N（CH_3）（CH_2CH_3）、C（O）N（CH_2CH_3）$_2$、$NHC(O)OCH_2CH_3$、C（O）－アゼチジニル、C（O）－ヒドロキシアゼチジニル、C（O）－ピロリジニル、C（O）－ピペリジニル、CH_2－アゼチジニル、CH_2－ピリジル、CH_2－フルオロフェニル、CH（ＯＨ）－フルオロフェニル、ＮＨ－フェニル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、（メチルピペラジニル）ピリジニル、及び（１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メチルから選択される、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１１】
R^2が、H、D、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びＣＮから選択される、請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
R^2が、H、ジフルオロエチル、ブロモ、及びＣＮから選択される、請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
R^4が、フェニル－C_{1-6}アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及びC（O）$NR^{c4}R^{d4}$から選択され、R^4の前記フェニル－C_{1-6}アルキル－及び前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、ＯＨ及びハロから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、H及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される、

請求項１１または１２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（Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ピリジル、ＣＨ$_2$－フルオロフェニル、及びＣＨ（ＯＨ）－フルオロフェニルから選択される、請求項１１または１２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】
Cy^1が、１個または２個の独立して選択されるR^7置換基で置換されたフェニルであり；
各R^7が、ハロ及びＣＮから独立して選択され；
R^2が、フェニル、Ｃ$_{3-7}$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から選択され、R^2の前記フェニル、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}が、Ｄ、ハロ、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、フェニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、ＮＯ$_2$、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、Ｃ（Ｏ）R^{b21}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a21}、ＯＣ（Ｏ）R^{b21}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、NR^{c21}Ｃ（Ｏ）R^{b21}、NR^{c21}Ｃ（Ｏ）OR^{a21}、NR^{c21}Ｃ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、Ｓ（Ｏ）R^{b21}、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b21}$から独立して選択され、R^{2A}の前記フェニル、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}がそれぞれ、Ｈ、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；
各R^{2B}が、ハロ、ＯＨ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、アミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、及びジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノから独立して選択され；
R^4が、Ｈ、Ｄ、ハロ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、ＣＮ、ＮＯ$_2$、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、Ｃ（Ｏ）R^{b4}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a4}、ＯＣ（Ｏ）R^{b4}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}Ｃ（Ｏ）R^{b4}、NR^{c4}Ｃ（Ｏ）OR^{a4}、NR^{c4}Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、Ｓ（Ｏ）R^{b4}、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b4}$から選択され、R^4の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、フェニル、Ｃ$_{3-7}$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から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記フェニル、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}が、Ｄ、ハロ、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、フェニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、４～

７員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、ＮＯ$_2$、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}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b41}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b41}から独立して選択され、Ｒ^{4A}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記フェニル、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で置換されており；

Ｒ^{a41}、Ｒ^{b41}、Ｒ^{c41}、及びＲ^{d41}がそれぞれ、Ｈ、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、Ｒ^{a41}、Ｒ^{b41}、Ｒ^{c41}、及びＲ^{d41}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で置換されており；

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

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１６】

＿Ｃｙ^{1}が、３－シアノフェニルまたは３－シアノ－２－フルオロフェニルであり；

Ｒ^{2}が、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}の前記Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{2A}置換基で置換されており；

各Ｒ^{2A}が、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、及びＣ（Ｏ）ＮＲ^{c21}Ｒ^{d21}から独立して選択され、Ｒ^{2A}の前記Ｃ$_{1-4}$アルキルは、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{2B}置換基で任意選択的に置換されており；

Ｒ^{a21}、Ｒ^{b21}、Ｒ^{c21}、及びＲ^{d21}がそれぞれ、Ｈ、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；

各Ｒ^{2B}が、ハロ及びＯＨから独立して選択され；

Ｒ^{4}が、フェニル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－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－、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、及びＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}から選択され、Ｒ^{4}の前記フェニル、前記５～６員ヘテロアリール、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記フェニル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－、及び前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基で置換されており；

Ｒ^{a4}、Ｒ^{b4}、Ｒ^{c4}、及びＲ^{d4}がそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、及び４～７員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、Ｒ^{a4}、Ｒ^{b4}、Ｒ^{c4}、及びＲ^{d4}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記フェニル、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基で置換されており；

各Ｒ^{4A}が、ハロ、４～７員ヘテロシクロアルキル、及びＯＨから独立して選択され、Ｒ^{4A}の前記４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で置換されており；

各Ｒ^{4B}が、ハロ、ＯＨ、及びＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される、

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１７】

＿Ｃｙ^{1}が、１個または２個の独立して選択されるＲ^{7}置換基で置換されたフェニルであり；

各Ｒ^{7}が、ハロ及びＣＮから独立して選択され；

Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣＮから選択され；

R^4が、フェニル－C_{1-6}アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及びＣ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$から選択され、R^4の前記フェニル－C_{1-6}アルキル－及び前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、ＯＨ及びハロから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されており；

R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される、

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１８】

Cy^1がシアノフェニルである、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１９】

Cy^1が３－シアノフェニルまたは３－シアノ－２－フルオロフェニルである、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２０】

R^2が、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、及び前記４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

各R^{2A}が、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、Ｃ（Ｏ）R^{b21}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a21}、ＯＣ（Ｏ）R^{b21}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、Ｓ（Ｏ）$R^{b21}$、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b21}$から独立して選択され、$R^{2A}$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{6-10}$アリール、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、及び前記４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；

R^{a21}、R^{241}、R^{c21}、及びR^{d21}がそれぞれ、Ｈ、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、R^{a21}、R^{241}、R^{c21}、及びR^{d21}の前記C_{1-6}アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

各R^{2B}が、Ｄ、ハロ、ＯＨ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから独立して選択される、

請求項１、２、１８及び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】

R^2が、５～１０員ヘテロアリール及び４～７員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の前記５～１０員ヘテロアリール及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

各R^{2A}が、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びＯＨから独立して選択され、R^{2A}の前記C_{1-6}アルキルは、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意選択的に置換されており；

各R^{2B}が、Ｄ、ハロ、及びＯＨから独立して選択される、

請求項１、２、１８及び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２２】
R^2が、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル、４－メチルオキサゾール－５－イル、４－エチルオキサゾール－５－イル、３－メチルピリジン－４－イル、４－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル、２－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）オキサゾール－５－イル、１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、６－ヒドロキシピリジン－３－イル、２，６－ジメチルピリジン－４－イル、３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、オキサゾール－５－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、３－フルオロピリジン－４－イル、及び１－（メチル－ｄ３）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イルから選択される、請求項１、２、１８及び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２３】
R^2がＨである、請求項１、２、１８及び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２４】
R^2が、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イルまたはイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イルであり；R^4がＨである、請求項１、２、１８及び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２５】
R^2がＨであり；R^4が－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1-6}$アルキルである、請求項１、２、１８及び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２６】
R^4が、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、ＯＲ^{a4}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a4}、ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b4}から選択され、R^4の前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}が、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、ＣＮ、ＯＲ^{a41}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b41}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a41}、ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b41}から独立して選択され、R^{4A}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記５Ｃ$_{6-10}$アリー

ル、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}がそれぞれ、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、C_{3-6}シクロアルキル、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独立して選択され、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}の前記C_{1-6}アルキル、前記フェニル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

各R^{4B}が、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、C_{3-6}シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、フェニル－C_{1-3}アルキル－、（C_{3-6}シクロアルキル）－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－、CN、OR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、及び$S(O)_2R^{b42}$から独立して選択され、R^{4B}の前記C_{1-6}アルキル、前記フェニル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記フェニル－C_{1-3}アルキル－、前記（C_{3-6}シクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}がそれぞれ、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、C_{3-6}シクロアルキル、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独立して選択され、R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}の前記C_{1-6}アルキル、前記フェニル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

各R^{4C}が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、CN、OR^{a43}、$C(O)R^{b43}$、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、及び$S(O)_2R^{b43}$から独立して選択され、R^{4C}の前記C_{1-6}アルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}がそれぞれ、H、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、R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}の前記C_{1-6}アルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c43}及びR^{d43}は同じN原子に結合し、それらが結合する前記N原子とともに、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、または６員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

各R^{4D}が、C_{1-3}アルキル及びOHから独立して選択される、

請求項１、２、及び１８～２３のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２７】

R^4が、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－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4の前記フェニル－C_{1-3}アルキル－、前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、及び前記（５～１０員ヘテロ

アリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、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）－C_{1-3}アルキル－から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

各R^{4A}が、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、５～６員ヘテロアリール、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、OR^{a41}、$S(O)_2R^{b41}$、及び$NR^{c41}R^{d41}$から独立して選択され、R^{4A}の前記C_{1-6}アルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}がそれぞれ、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及び５～６員ヘテロアリールから独立して選択され、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}の前記C_{1-6}アルキル及び前記５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

各R^{4B}が、ハロ、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、４～７員ヘテロシクロアルキル、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、CN、OR^{a42}、C（O）R^{b42}、C（O）OR^{a42}、及び$NR^{c42}R^{d42}$から独立して選択され、R^{4B}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}がそれぞれ、H、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５～７員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記５～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

各R^{4C}が、C_{1-6}アルキル、CN、C（O）$NR^{c43}R^{d43}$、C（O）OR^{a43}、$NR^{c43}R^{d43}$、及び$S(O)_2R^{b43}$から独立して選択され、R^{4C}の前記C_{1-6}アルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}がそれぞれ、H、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、R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}の前記C_{1-6}アルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c43}及びR^{d43}は同じN原子に結合し、それらが結合する前記N原子とともに、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、または６員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

各R^{4D}が、C_{1-3}アルキル及びOHから独立して選択される、

請求項１、２、及び１８～２３のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２８】

R^4が、ピリジン－２－イルメチル、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル、７Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル、２－フルオロフェノキシ、ヒドロキシ（ピリジン－２－イル）メチル、２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベ

ンジル、（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－８－イル）メチル、（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）メチル、（２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル、（１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル、（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２，３－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、ヒドロキシ（フェニル）メチル、フェニルスルホニル、アゼチジン－１－カルボニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イルメチル、２－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（６－メチル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（６－オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（（２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（３－オキソピペラジン－１－イル）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（（２－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）アミノ）メチル）ベンジル、２－（（（２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル、アミノ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル、（２，６－ジフルオロフェニル）（メチルアミノ）メチル、（２，６－ジフルオロフェニル）（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル、アミノ（２－フルオロフェニル）メチル、アミノ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル、（３－（オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル、２－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピロリジン－２－イル）メチル、２－（（１－アセチルピペリジン－４－イル）メチル）－６－フルオロベンジル、（２－（ジフルオロメトキシ）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、２－フルオロ－６－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、２－フルオロ－６－（１－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（２－フルオロ－６－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル、２－フルオロ－６－（１－（２－（メチルスルホニル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（６－オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル、２－フルオロ－６－（１－（（ｔｒａｎｓ）－３－（メチルアミノ）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、２－（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－フルオロベンジル、２－フルオロ－６－（１－（２－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ、（３－（（１－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）メチル、（３－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）メチル、（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）メチル、２－（（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）ベンジル、及び（６－メトキシピリジン－２－イル）メチルから選択される、請求項１、２、及び１８～２３のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２９】

Cy^1が、１個または２個の独立して選択されるR^7置換基で置換されたフェニルであり；

各R^7が、ハロ及びＣＮから独立して選択され；

R^2が、Ｈ、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、及び前記４～１０員ヘテ

ロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

各R^{2A}が、D、ハロ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、CN、NO$_2$、OR^{a21}、SR^{a21}、NHOR^{a21}、C（O）R^{b21}、C（O）NR^{c21}R^{d21}、C（O）OR^{a21}、OC（O）R^{b21}、OC（O）NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C（O）R^{b21}、NR^{c21}C（O）OR^{a21}、NR^{c21}C（O）NR^{c21}R^{d21}、S（O）R^{b21}、及びS（O）$_2$R^{b21}から独立して選択され、R^{2A}の前記C$_{1-6}$アルキル、前記C$_{1-6}$ハロアルキル、前記C$_{2-6}$アルケニル、前記C$_{2-6}$アルキニル、前記C$_{6-10}$アリール、前記C$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、及び前記４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；

R^{a21}、R^{241}、R^{c21}、及びR^{d21}がそれぞれ、H、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、R^{a21}、R^{241}、R^{c21}、及びR^{d21}の前記C$_{1-6}$アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

各R^{2B}が、D、ハロ、OH、C$_{1-4}$アルコキシ、C$_{1-4}$ハロアルコキシ、C$_{1-4}$アルキル、C$_{1-4}$ハロアルキル、アミノ、C$_{1-3}$アルキルアミノ、及びジ（C$_{1-3}$アルキル）アミノから独立して選択され；

R^{4}が、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－、OR^{a4}、C（O）R^{b4}、C（O）NR^{c4}R^{d4}、C（O）OR^{a4}、NR^{c4}R^{d4}、S（O）$_2$NR^{c4}R^{d4}、及びS（O）$_2$R^{b4}から選択され、R^{4}の前記C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、前記C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、H、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記C$_{1-6}$アルキル、前記C$_{6-10}$アリール、前記C$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、前記C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

各R^{4A}が、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－、CN、OR^{a41}、C（O）R^{b41}、C（O）NR^{c41}R^{d41}、C（O）OR^{a41}、NR^{c41}R^{d41}、S（O）$_2$NR^{c41}R^{d41}、及びS（O）$_2$R^{b41}から独立して選択され、R^{4A}の前記C$_{1-6}$アルキル、前記５C$_{6-10}$アリール、前記C$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、前記C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的

に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で置換されており；
　Ｒ^{a41}、Ｒ^{b41}、Ｒ^{c41}、及びＲ^{d41}がそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、フェニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、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独立して選択され、Ｒ^{a41}、Ｒ^{b41}、Ｒ^{c41}、及びＲ^{d41}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記フェニル、前記Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で置換されており；
　各Ｒ^{4B}が、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、フェニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、フェニル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－、（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）－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－、ＣＮ、ＯＲ^{a42}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b42}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c42}Ｒ^{d42}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a42}、ＮＲ^{c42}Ｒ^{d42}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c42}Ｒ^{d42}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b42}から独立して選択され、Ｒ^{4B}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記フェニル、前記Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記フェニル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－、前記（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－、前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－、前記（５～６員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4C}置換基で置換されており；
　Ｒ^{a42}、Ｒ^{b42}、Ｒ^{c42}、及びＲ^{d42}がそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、フェニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、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独立して選択され、Ｒ^{a42}、Ｒ^{b42}、Ｒ^{c42}、及びＲ^{d42}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記フェニル、前記Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4C}置換基で置換されており；
　各Ｒ^{4C}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、ＣＮ、ＯＲ^{a43}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b43}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a43}、ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b43}から独立して選択され、Ｒ^{4C}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されており；
　Ｒ^{a43}、Ｒ^{b43}、Ｒ^{c43}、及びＲ^{d43}がそれぞれ、Ｈ、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、Ｒ^{a43}、Ｒ^{b43}、Ｒ^{c43}、及びＲ^{d43}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されているか、
　あるいは、任意のＲ^{c43}及びＲ^{d43}は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、または６員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されており；
　各Ｒ^{4D}が、Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＯＨから独立して選択される、
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３０】
　Ｃｙ^{1}が、３－シアノフェニルまたは３－シアノ－２－フルオロフェニルであり；
Ｒ^{2}が、Ｈ、５～１０員ヘテロアリール及び４～７員ヘテロシクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}の前記５～１０員ヘテロアリール及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{2A}置換基で置換されており；
　各Ｒ^{2A}が、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＯＨから独立して選択され、Ｒ^{2A}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキルは、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{2B}置換基で任意選択的に置換されており；
　各Ｒ^{2B}が、Ｄ、ハロ、及びＯＨから独立して選択され；

R^4が、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－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4の前記フェニル－C_{1-3}アルキル－、前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、及び前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、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）－C_{1-3}アルキル－から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

各R^{4A}が、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、５～６員ヘテロアリール、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、OR^{a41}、$S(O)_2R^{b41}$、及び$NR^{c41}R^{d41}$から独立して選択され、R^{4A}の前記C_{1-6}アルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}がそれぞれ、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及び５～６員ヘテロアリールから独立して選択され、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}の前記C_{1-6}アルキル及び前記５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

各R^{4B}が、ハロ、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、４～７員ヘテロシクロアルキル、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、CN、OR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)OR^{a42}$、及び$NR^{c42}R^{d42}$から独立して選択され、R^{4B}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}がそれぞれ、H、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５～７員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記５～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

各R^{4C}が、C_{1-6}アルキル、CN、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、及び$S(O)_2R^{b43}$から独立して選択され、R^{4C}の前記C_{1-6}アルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}がそれぞれ、H、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、R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}の前記C_{1-6}アルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されているか、

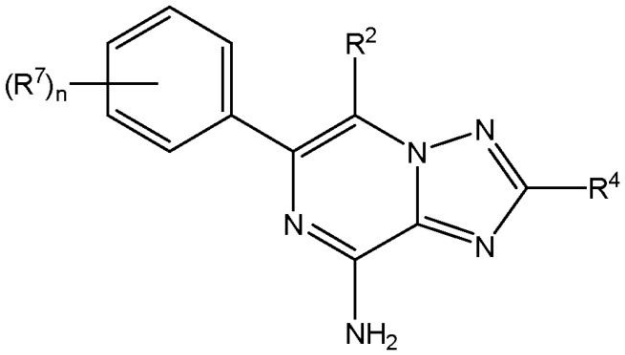
あるいは、任意のR^{c43}及びR^{d43}は同じN原子に結合し、それらが結合する前記N原子とともに、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、または６員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

各R^{4D}が、C_{1-3}アルキル及びOHから独立して選択される、

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。

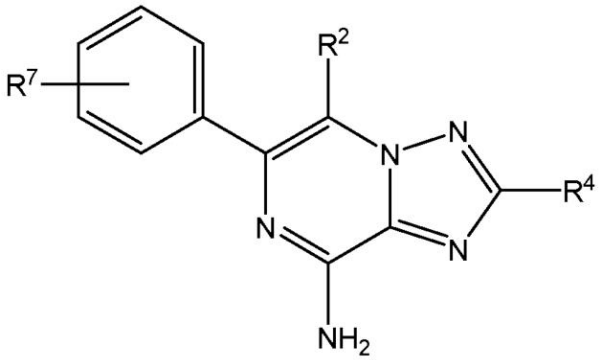
【請求項３１】

Ｒ^{2}が、５～６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、前記５～６員ヘテロアリール及び前記４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個のＣ$_{1-3}$アルキル基で置換されており；
Ｒ^{4}が、フェニル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－またはピリジル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－であり、前記フェニル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－及び前記ピリジル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、ＯＨ及びハロから独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で置換されており；
Ｃｙ^{1}がシアノフェニルである、
請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３２】
式（ＩＩＩｂ）：
【化２】



(IIIb)

［式中、ｎは１または２の整数である］の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項３３】
式（ＩＩＩｃ）：
【化３】



(IIIc)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３４】
（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）カルバミン酸エチル；
３－（８－アミノ－５－（６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３

－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｓ）－１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）ピロリジン－３－カルボン酸；
１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）アゼチジン－３－カルボン酸；
３－（２－（（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（２－（（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）メチル）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロフェノキシ）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（ヒドロキシ（ピリジン－２－イル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（４－エチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（３－メチルピリジン－４－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－８－イルメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イルメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（２－（（２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（２－（（１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，３－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－

５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（ヒドロキシ（フェニル）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（フェニルスルホニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（アゼチジン－１－カルボニル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（６－ヒドロキシピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イルメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）－３－メチルピロリジン－３－カルボン酸；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（６－メチル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（６－オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（（２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
２－（（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）アミノ）アセトアミド；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（３－オキソピペラジン－１－イル）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（１Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）アミノ）シクロブタン－１－カルボン酸；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（（２－メチル－２Ｈ－１，２，３－

トリアゾール－４－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－（（（２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）－３－メチルピロリジン－３－カルボン酸；
３－（８－アミノ－２－（アミノ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（メチルアミノ）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（アミノ（２－フルオロフェニル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（アミノ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（３－（オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（６－メチル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）メチル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（４－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（２－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）オキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピロリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；

３－（２－（２－（（１－アセチルピペリジン－４－イル）メチル）－６－フルオロベンジル）－８－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２－（ジフルオロメトキシ）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（５－（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル）－８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（オキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（３－メチルピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２－フルオロ－６－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（２－（メチルスルホニル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２－フルオロ－６－（（６－オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
２－（４－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
２－（４－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（（ｔｒａｎｓ）－３－（メチル

アミノ）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（２－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（３－（（１－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（３－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－（（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（アゼチジン－１－カルボニル）－５－（３－フルオロピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（１－（メチル－ｄ３）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；及び
３－（８－アミノ－２－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル
から選択される、請求項１または２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３５】
化合物が、３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリルである、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３６】
化合物が、３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリルである、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３７】

化合物が、３－（８－アミノ－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリルである、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３８】

請求項１～３７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賦形剤または担体とを含む、医薬組成物。

【請求項３９】

請求項１～３７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、疾患または障害を治療するための医薬であって、前記疾患または障害が、膀胱癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、膵癌、前立腺癌、または頭頸部癌である、前記医薬。

【請求項４０】

前記疾患または障害が、頭頸部癌である、請求項３９に記載の医薬。

【請求項４１】

前記頭頸部癌が、頭頸部扁平上皮癌である、請求項４０に記載の医薬。

【請求項４２】

前記疾患または障害が、肺癌である、請求項３９に記載の医薬。

【請求項４３】

前記肺癌が、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である、請求項４２に記載の医薬。

【請求項４４】

前記疾患または障害が、卵巣癌である、請求項３９に記載の医薬。

【請求項４５】

前記疾患または障害が、前立腺癌である、請求項３９に記載の医薬。

【請求項４６】

前記前立腺癌が、転移性去勢抵抗性前立腺癌である、請求項４５に記載の医薬。

【請求項４７】

前記疾患または障害が、乳癌である、請求項３９に記載の医薬。

【請求項４８】

前記疾患または障害が、膀胱癌である、請求項３９に記載の医薬。

【請求項４９】

前記疾患または障害が、結腸直腸癌である、請求項３９に記載の医薬。

【請求項５０】

前記疾患または障害が、膵癌である、請求項３９に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、サブタイプＡ２Ａ及びＡ２Ｂなどのアデノシン受容体の活性を調節し、例えば、がん、炎症性疾患、心血管疾患、及び神経変性疾患を含め、アデノシン受容体の活性に関連する疾患の治療に有用である縮合ピラジン誘導体を提供する。

【背景技術】

【０００２】

アデノシンは、多くの免疫細胞型を通じて免疫応答を調節できる細胞外シグナル伝達分子である。アデノシンは、最初にＤｒｕｒｙ及びＳｚｅｎｔ－Ｇｙｏｒｇｙｕ（Ｓａｃｈｄｅｖａ，Ｓ．ａｎｄ Ｇｕｐｔａ，Ｍ．Ｓａｕｄｉ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ，２０１３，２１，２４５－２５３）によって冠血管緊張の生理学的調節因子として認識されたが、細胞表面の特異的受容体の占有によりアデノシンが細胞機能を調節することがＳａｔｔｉｎ及びＲａｌｌによって示されたのは１９７０年になってからであった（Ｓａｔｔｉｎ，Ａ．，ａｎｄ Ｒａｌｌ，Ｔ．Ｗ．，１９７０．Ｍｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．６，１３－２３；Ｈａｓｋｏ´，Ｇ．，ａｔ ａｌ．，２００７，Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒ．１１３，２６４－２７５）。

【０００３】
アデノシンは、様々な他の生理学的機能において重要な役割を果たしている。アデノシンは核酸の合成に関与し、三リン酸基に結合すると、細胞エネルギー系の必須構成要素であるＡＴＰを形成する。アデノシンは、細胞外ＡＴＰの酵素分解によって生成されることも、または損傷した神経細胞及びグリア細胞から、破壊された形質膜を通過して放出されることもある（Ｔａｕｔｅｎｈａｈｎ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．Ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２０１２，６２，１７５６－１７６６）。アデノシンは、細胞膜に局在する特異的受容体への作用を通じて、末梢神経系と中枢神経系双方において様々な薬理学的効果を生じさせる（Ｍａｔｓｕｍｏｔｏ，Ｔ．ｅｔ　ａｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｒｅｓ．，２０１２，６５，８１－９０）。細胞外アデノシンを生成する代替経路が記載されている。このような経路として、ＣＤ３８、ＣＤ２０３ａ、及びＣＤ７３の協調作用による、ＡＴＰに代わるニコチンアミドジヌクレオチド（ＮＡＤ）からのアデノシンの産生が挙げられる。アデノシンのＣＤ７３非依存性産生もまた、アルカリホスファターゼまたは前立腺特異的ホスファターゼなど、他のリン酸によって起こり得る。

【０００４】
ヒトにおけるアデノシン受容体には、Ａ１受容体、Ａ２Ａ受容体、Ａ２Ｂ受容体、及びＡ３受容体を含む４つの公知のサブタイプが存在する。Ａ１とＡ２Ａは高親和性受容体であり、対してＡ２ＢとＡ３は低親和性受容体である。アデノシンとそのアゴニストはこのような受容体の１つ以上によって作用することができ、サイクリックＡＭＰ（ｃＡＭＰ）の増加に関与する酵素であるアデニル酸シクラーゼの活性を調節することができる。受容体が異なれば、この酵素に対する刺激効果及び抑制効果も異なる。ｃＡＭＰの細胞内濃度が増加すると、免疫細胞及び炎症細胞の活性を抑制することができる（Ｌｉｖｉｎｇｓｔｏｎ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｆｌａｍｍ．Ｒｅｓ．，２００４，５３，１７１－１７８）。

【０００５】
Ａ２Ａアデノシン受容体は、末梢系及びＣＮＳにおいてシグナルを伝達することができ、アゴニストが抗炎症薬として探索され、アンタゴニストが神経変性疾患について探索されている（Ｃａｒｌｓｓｏｎ，Ｊ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１０，５３，３７４８－３７５５）。ほとんどの細胞型において、Ａ２Ａサブタイプは細胞内カルシウムレベルを阻害するが、Ａ２Ｂはそれを増強する。Ａ２Ａ受容体は一般に免疫細胞からの炎症反応を阻害すると見られている（Ｂｏｒｒｍａｎｎ，Ｔ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００９，５２（１３），３９９４－４００６）。

【０００６】
Ａ２Ｂ受容体は、胃腸管、膀胱、肺、及びマスト細胞で高度発現する（Ａｎｔｏｎｉｏｌｉ，Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　Ｃａｎｃｅｒ，２０１３，１３，８４２－８５７）。Ａ２Ｂ受容体は、Ａ２Ａ受容体と構造的に密接に関連しており、アデニル酸シクラーゼを活性化できるが、機能上は異なっている。このサブタイプは、アデニル酸シクラーゼ以外のシグナル伝達系を利用している可能性があると想定されている（Ｌｉｖｉｎｇｓｔｏｎ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｆｌａｍｍ．Ｒｅｓ．，２００４，５３，１７１－１７８）。全アデノシン受容体の中でも、Ａ２Ｂアデノシン受容体は低親和性受容体であり、生理学的条件下では沈黙を保ち、細胞外アデノシンレベルの増加の結果として活性化されると考えられている（Ｒｙｚｈｏｖ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．Ｎｅｏｐｌａｓｉａ，２００８，１０，９８７－９９５）。Ａ２Ｂアデノシン受容体が活性化されると、Ｇｓタンパク質及びＧｑタンパク質の活性化によって、それぞれアデニル酸シクラーゼ及びホスホリパーゼＣを刺激することができる。マイトジェン活性化プロテインキナーゼとの結合も記載されている（Ｂｏｒｒｍａｎｎ，Ｔ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００９，５２（１３），３９９４－４００６）。

【０００７】
免疫系においては、アデノシンのシグナル伝達の関与が、過剰な免疫反応から組織を保護する重要な制御機構であり得る。アデノシンは、Ｔ細胞、ナチュラルキラー細胞、マク

ロファージ、樹状細胞、マスト細胞、及び骨髄由来抑制細胞を含め、多くの免疫細胞型を通じて免疫応答を負に調節する（Ａｌｌａｒｄ，Ｂ．ｅｔ ａｌ．Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２０１６，２９，７－１６）。

【０００８】

腫瘍においては、腫瘍の微小環境によって、この経路が乗っ取られ、免疫系の抗腫瘍能力を妨害し、がんの進行を促進する。腫瘍の微小環境では、アデノシンは主にＣＤ３９及びＣＤ７３によって細胞外ＡＴＰから産生された。ＣＤ３９及びＣＤ７３を発現することにより、複数の細胞型がアデノシンを産生することができる。腫瘍細胞、Ｔエフェクター細胞、Ｔ制御性細胞、腫瘍関連マクロファージ、骨髄由来抑制細胞（ＭＤＳＣ）、内皮細胞、がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）、及び間葉系間質／幹細胞（ＭＳＣ）にこれが該当する。腫瘍微小環境における低酸素症、炎症、及びその他の免疫抑制シグナル伝達は、ＣＤ３９、ＣＤ７３の発現、及びその後のアデノシン産生を誘発する可能性がある。その結果、通常の生理学的状態と比較して、固形腫瘍のアデノシンレベルが異常に高くなる。

【０００９】

Ａ２Ａは、Ｔエフェクター細胞、Ｔ制御性細胞、及びナチュラルキラー細胞を含むリンパ系由来細胞に主に発現する。Ａ２Ａ受容体を遮断すると、下流の免疫抑制シグナルを阻止し、Ｔ細胞を一時的に不活性化することができる。Ａ２Ｂ受容体は、樹状細胞、腫瘍関連マクロファージ、骨髄由来抑制細胞（ＭＤＳＣ）、及び間葉系間質／幹細胞（ＭＳＣ）を含む単球由来細胞に主に発現する。前臨床モデルにおいてＡ２Ｂ受容体を遮断すると、腫瘍の成長を抑制し、転移を阻止し、腫瘍抗原の提示を増加させることができる。

【００１０】

ＡＤＯＲＡ２Ａ／ＡＤＯＲＡ２Ｂ（Ａ２Ａ／Ａ２Ｂ）遮断の安全性プロファイルに関して、Ａ２Ａ受容体及びＡ２Ｂ受容体ノックアウトマウスはすべて成長異常を示さず生存可能であり、繁殖可能である（Ａｌｌａｒｄ，Ｂ．ｅｔ ａｌ．Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２０１６，２９，７－１６）。A2A KOマウスは、ＬＰＳに曝露した場合にのみ炎症性サイトカインのレベルの上昇を示し、ベースラインでは炎症の証拠はなかった（Ａｎｔｏｎｉｏｌｉ，Ｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃａｎｃｅｒ，２０１３，１３，８４２－８５７）。A2B KOマウスは正常な血小板数、赤血球数、及び白血球数を示したが、ナイーブＡ２Ｂ KOマウスにおいてはベースラインで炎症（ＴＮＦ－アルファ、ＩＬ－６）が増加した（Ａｎｔｏｎｉｏｌｉ，Ｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃａｎｃｅｒ，２０１３，１３，８４２－８５７）。ＬＰＳ処理後、ＴＮＦ－アルファ及びＩＬ－６の過剰産生が検出された。Ａ２Ｂ KOマウスはまた、炎症ならびに白血球の接着／ローリングを媒介する血管接着分子の増加、マスト細胞の活性化の増強、ＩｇＥ媒介性アナフィラキシーに対する感受性の増加、ならびに低酸素下での血管透過性及び好中球浸潤性の増加を示した（Ａｎｔｏｎｉｏｌｉ，Ｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃａｎｃｅｒ，２０１３，１３，８４２－８５７）。

【００１１】

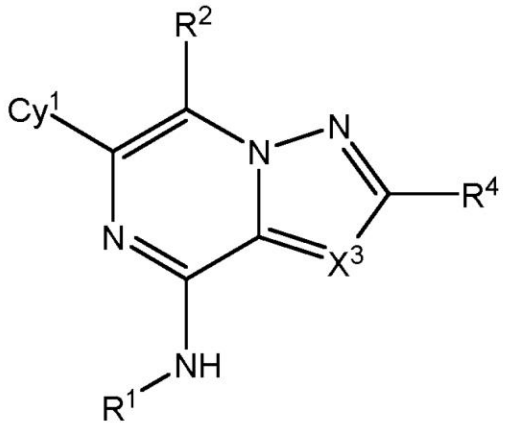
要約すると、がん、炎症性疾患、心血管疾患、及び神経変性疾患などの疾患を治療するために、サブタイプＡ２Ａ及びＡ２Ｂなどに対する新たなアデノシン受容体選択的リガンドを開発する必要がある。この出願は、こうした要望及びその他を対象とする。

【発明の概要】

【００１２】

本発明は、とりわけ、式（Ｉ）：

【化１】



(I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩に関し、式中の構成要素は本明細書に定義する通りである。

【００１３】

本発明はさらに、式（Ｉ）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医薬組成物を提供する。

【００１４】

本発明はさらに、アデノシン受容体の活性を阻害する方法であって、当該受容体を式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む方法を提供する。

【００１５】

本発明はさらに、アデノシン受容体の異常発現に関連する疾患または障害を治療する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩を上記患者に投与することを含む方法を提供する。

【００１６】

本発明はさらに、本明細書に記載の方法のいずれかに使用される、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【００１７】

本発明はさらに、本明細書に記載の方法のいずれかに使用される医薬品を調製するための、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

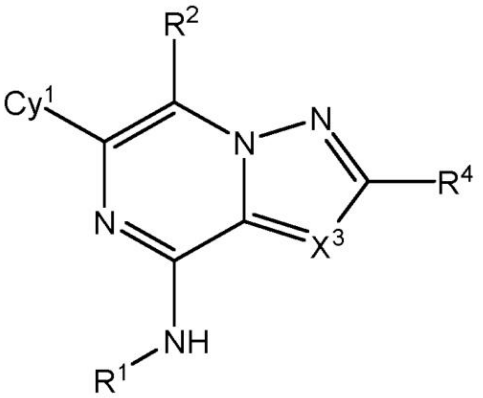
【発明を実施するための形態】

【００１８】

化合物

本出願は、とりわけ、式（Ｉ）：

【化２】



(I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Ｒ^{1}は、Ｈ、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（Ｏ）Ｒ^{ｂ１}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ１}Ｒ^{ｄ１}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{ａ１}、Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ１}）Ｒ^{ｂ１}、Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ１}）ＮＲ^{ｃ１}Ｒ^{ｄ１}、Ｓ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{ｂ１}、及びＳ（Ｏ）$_{２}$ＮＲ^{ｃ１}Ｒ^{ｄ１}から選択され、Ｒ^{１}のＣ$_{１－６}$アルキル、Ｃ$_{２－６}$アルケニル、Ｃ$_{２－６}$アルキニル、及びＣ$_{１－６}$ハロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{１Ａ}置換基で置換されており；

Ｒ^{ａ１}、Ｒ^{ｂ１}、Ｒ^{ｃ１}、及びＲ^{ｄ１}はそれぞれ、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、及びＣ$_{２－６}$アルキニルから独立して選択され、Ｒ^{ａ１}、Ｒ^{ｂ１}、Ｒ^{ｃ１}、及びＲ^{ｄ１}のＣ$_{１－６}$アルキル、Ｃ$_{１－６}$ハロアルキル、Ｃ$_{２－６}$アルケニル、及びＣ$_{２－６}$アルキニルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{１Ａ}置換基で置換されており；

各Ｒ^{ｅ１}は、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、及びＣ$_{２－６}$アルキニルから独立して選択され；

各Ｒ^{１Ａ}は、ＯＨ、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、Ｃ$_{１－３}$アルコキシ、Ｃ$_{１－３}$ハロアルコキシ、アミノ、Ｃ$_{１－３}$アルキルアミノ、及びジ（Ｃ$_{１－３}$アルキル）アミノから独立して選択され；

Ｘ^{３}はＮまたはＣＲ^{３}であり；

Ｒ^{３}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{２}$、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$_{１－６}$アルコキシ、Ｃ$_{１－６}$ハロアルコキシ、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$_{３－５}$シクロアルキル、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$_{１－４}$アルコキシカルボニル、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$_{１－３}$アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、Ｃ$_{１－３}$アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ（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；

Ｃｙ^{１}は、Ｃ$_{６－１０}$アリール、Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、Ｃｙ^{１}のＣ$_{６－１０}$アリール、Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるＲ^{７}置換基で置換されており；

各Ｒ^{７}は、Ｄ、ハロ、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$_{６－１０}$アリール、Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{６－１０}$アリール－Ｃ$_{１－６}$アルキル－、Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル－Ｃ$_{１－６}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{１－６}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{１－６}$アルキル－、ＣＮ、ＮＯ$_{２}$、ＯＲ^{ａ７}、ＳＲ^{ａ７}、ＮＨＯＲ^{ａ７}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｂ７}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ７}Ｒ^{ｄ７}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ７}（ＯＲ^{ａ７}）、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{ａ７}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{ｂ７}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ７}Ｒ^{ｄ７}、ＮＲ^{ｃ７}Ｒ^{ｄ７}、ＮＲ^{ｃ７}ＮＲ^{ｃ７}Ｒ^{ｄ７}、ＮＲ^{ｃ７}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｂ７}、ＮＲ^{ｃ７}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{ａ７}、ＮＲ^{ｃ７}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ７}Ｒ^{ｄ７}、Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ７}）Ｒ^{ｂ７}、Ｃ（＝ＮＯＨ）Ｒ^{ｂ７}、Ｃ（＝ＮＣＮ）Ｒ^{ｂ７}、Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ７}）ＮＲ^{ｃ７}Ｒ^{ｄ７}、ＮＲ^{ｃ７}Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ７}）ＮＲ^{ｃ７}Ｒ^{ｄ７}、ＮＲ^{ｃ７}Ｃ（＝ＮＯＨ）ＮＲ^{ｃ７}Ｒ^{ｄ７}、ＮＲ^{ｃ７}Ｃ（＝ＮＣＮ）ＮＲ^{ｃ７}Ｒ^{ｄ７}、ＮＲ^{ｃ７}Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ７}）Ｒ^{ｂ７}、ＮＲ^{ｃ７}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ７}Ｒ^{ｄ７}、ＮＲ^{ｃ７}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｂ７}、ＮＲ^{ｃ７}Ｓ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{ｂ７}、ＮＲ^{ｃ７}Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{ｅ７}）Ｒ^{ｂ７}、ＮＲ^{ｃ７}Ｓ（Ｏ）$_{２}$ＮＲ^{ｃ７}Ｒ^{ｄ７}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｂ７}、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ７}Ｒ^{ｄ７}、Ｓ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{ｂ７}、Ｓ（Ｏ）$_{２}$ＮＲ

$^{c7}R^{d7}$、OS（O）（＝NR^{e7}）R^{b7}、OS（O）$_2R^{b7}$、SF_5、P（O）$R^{f7}R^{g7}$、OP（O）（OR^{h7}）（OR^{i7}）、P（O）（OR^{h7}）（OR^{i7}）、及び$BR^{j7}R^{k7}$から独立して選択され、R^7のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{7A}置換基で置換されており；

R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}、及びR^{d7}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}、及びR^{d7}のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{7A}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c7}及びR^{d7}は同じN原子に結合し、それらが結合するN原子とともに、４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、４～１０員ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{7A}置換基で置換されており；

各R^{e7}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；

R^{f7}及びR^{g7}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{h7}及びR^{i7}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{j7}及びR^{k7}はそれぞれ、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合された任意のR^{j7}及びR^{k7}は、それらが結合するB原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各R^{7A}は、OH、NO_2、CN、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、シアノ－C_{1-6}アルキル、HO－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキル、C_{3-5}シクロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-6}アルキルアミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミ

ノ、チオ、C_{1-6}アルキルチオ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、カルバミル、C_{1-6}アルキルカルバミル、ジ（C_{1-6}アルキル）カルバミル、カルボキシ、C_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルコキシカルボニル、C_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ、C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、C_{1-6}アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノカルボニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C_{1-6}アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C_{1-6}アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（C_{1-6}アルキル）アミノカルボニルアミノから独立して選択され；

R^2は、H、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$NHOR^{a2}$、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NOH)R^{b2}$、$C(=NCN)R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$、$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$OS(O)_2R^{b2}$、$SF_5$、$P(O)R^{f2}R^{g2}$、$OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$、$P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$、及び$BR^{j2}R^{k2}$から選択され、$R^2$の$C_{1-6}$アルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{2-6}$アルキニル、$C_{6-10}$アリール、$C_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

R^4は、H、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NOH)R^{b4}$、$C(=NCN)R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$OS(O)_2R^{b4}$、$SF_5$、$P(O)R^{f4}R^{g4}$、$OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$、$P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$、及び$BR^{j4}R^{k4}$から選択され、$R^4$の$C_{1-6}$アルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{2-6}$アル

キニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

ただし、

（ａ）R^2が、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルがそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている場合、

R^4は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NOH)R^{b4}$、$C(=NCN)R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$OS(O)_2R^{b4}$、$SF_5$、$P(O)R^{f4}R^{g4}$、$OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$、$P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$、及び$BR^{j4}R^{k4}$から選択され、$R^4$の$C_{1-6}$アルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{2-6}$アルキニル、$C_{6-10}$アリール、$C_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されているか、

あるいは

（ｂ）R^2が、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$NHOR^{a2}$、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NOH)R^{b2}$、$C(=NCN)R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$、$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$OS(O)_2R^{b2}$、$SF_5$、$P(O)R^{f2}R^{g2}$、

ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{h2}）（ＯＲ^{i2}）、Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{h2}）（ＯＲ^{i2}）、及びＢＲ^{j2}Ｒ^{k2}から選択され、Ｒ^{2}のＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるＲ^{2A}置換基で置換される場合、

Ｒ^{4}は、Ｄ、ハロ、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$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＯＲ^{a4}、ＳＲ^{a4}、ＮＨＯＲ^{a4}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}（ＯＲ^{a4}）、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a4}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{b4}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、ＮＲ^{c4}ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、ＮＲ^{c4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b4}、ＮＲ^{c4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a4}、ＮＲ^{c4}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｃ（＝ＮＲ^{e4}）Ｒ^{b4}、Ｃ（＝ＮＯＨ）Ｒ^{b4}、Ｃ（＝ＮＣＮ）Ｒ^{b4}、Ｃ（＝ＮＲ^{e4}）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、ＮＲ^{c4}Ｃ（＝ＮＲ^{e4}）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、ＮＲ^{c4}Ｃ（＝ＮＯＨ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、ＮＲ^{c4}Ｃ（＝ＮＣＮ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、ＮＲ^{c4}Ｃ（＝ＮＲ^{e4}）Ｒ^{b4}、ＮＲ^{c4}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、ＮＲ^{c4}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b4}、ＮＲ^{c4}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b4}、ＮＲ^{c4}Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e4}）Ｒ^{b4}、ＮＲ^{c4}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b4}、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b4}、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、ＯＳ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e4}）Ｒ^{b4}、ＯＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b4}、ＳＦ$_{5}$、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{f4}Ｒ^{g4}、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{h4}）（ＯＲ^{i4}）、Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{h4}）（ＯＲ^{i4}）、及びＢＲ^{j4}Ｒ^{k4}から選択され、Ｒ^{4}のＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基で置換されており；

Ｒ^{a2}、Ｒ^{b2}、Ｒ^{c2}、及びＲ^{d2}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され、Ｒ^{a2}、Ｒ^{b2}、Ｒ^{c2}、及びＲ^{d2}のＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるＲ^{2A}置換基で置換されるか、

あるいは、任意のＲ^{c2}及びＲ^{d2}は同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、４～１０員ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるＲ^{2A}置換基で置換されており；

各Ｒ^{e2}は、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、及びＣ$_{2-6}$アルキニルから独立して選択され；

Ｒ^{f2}及びＲ^{g2}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテ

ロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；
R^{h2}及びR^{i2}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；
R^{j2}及びR^{k2}はそれぞれ、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、
あるいは、同じB原子に結合された任意のR^{j2}及びR^{k2}は、それらが結合するB原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；
各R^{2A}は、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NOH)R^{b21}$、$C(=NCN)R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NOH)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NCN)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、及び$BR^{j21}R^{k21}$から独立して選択され、
R^{2A}のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されているか、
あるいは、任意のR^{c21}及びR^{d21}は同じN原子に結合し、それらが結合するN原子と

ともに、４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、４～１０員ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；
各R^{e21}は、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、及びC$_{2-6}$アルキニルから独立して選択され；
R^{f21}及びR^{g21}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；
R^{h21}及びR^{i21}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；
R^{j21}及びR^{k21}はそれぞれ、OH、C$_{1-6}$アルコキシ、及びC$_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択されるか、
あるいは、同じB原子に結合された任意のR^{j21}及びR^{k21}は、それらが結合するB原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；
各R^{2B}は、D、ハロ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－、CN、NO$_2$、OR^{a22}、SR^{a22}、NHOR^{a22}、C（O）R^{b22}、C（O）NR^{c22}R^{d22}、C（O）NR^{c22}（OR^{a22}）、C（O）OR^{a22}、OC（O）R^{b22}、OC（O）NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}C（O）R^{b22}、NR^{c22}C（O）OR^{a22}、NR^{c22}C（O）NR^{c22}R^{d22}、C（＝NR^{e22}）R^{b22}、C（＝NOH）R^{b22}、C（＝NCN）R^{b22}、C（＝NR^{e22}）NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}C（＝NR^{e22}）NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}C（＝NOH）NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}C（＝NCN）NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}C（＝NR^{e22}）R^{b22}、NR^{c22}S（O）NR^{c22}R^{d22}、NR^{c22}S（O）R^{b22}、NR^{c22}S（O）$_2$R^{b22}、NR^{c22}S（O）（＝NR^{e22}）R^{b22}、NR^{c22}S（O）$_2$NR^{c22}R^{d22}、S（O）R^{b22}、S（O）NR^{c22}R^{d22}、S（O）$_2$R^{b22}、S（O）$_2$NR^{c22}R^{d22}、OS（O）（＝NR^{e22}）R^{b22}、OS（O）$_2$R^{b22}、SF$_5$、P（O）R^{f22}R^{g22}、OP（O）（OR^{h22}）（OR^{i22}）、P（O）（OR^{h22}）（OR^{i22}）、及びBR^{j22}R^{k22}から独立して選択され、R^{2B}のC$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、C$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で置換されており；
R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}、及びR^{d22}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シ

クロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}、及びR^{d22}のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c22}及びR^{d22}は同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で置換されており；

各R^{e22}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；

R^{f22}及びR^{g22}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{h22}及びR^{i22}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{j22}及びR^{k22}はそれぞれ、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じＢ原子に結合された任意のR^{j22}及びR^{k22}は、それらが結合するＢ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各R^{2C}は、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_{3-5}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_{1-4}アルコキシカルボニル、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}アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、C_{1-3}アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ（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独立して選択され；

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c4}及びR^{d4}は同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、４～１０員ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

各R^{e4}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；

R^{f4}及びR^{g4}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{h4}及びR^{i4}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{j4}及びR^{k4}はそれぞれ、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じＢ原子に結合された任意のR^{j4}及びR^{k4}は、それらが結合するＢ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各R^{4A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})R^{b41}$、$C(=NOH)R^{b41}$、$C(=NCN)R^{b41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NOH)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NCN)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}$

$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$OS(O)_2R^{b41}$、SF_5、$P(O)R^{f41}R^{g41}$、$OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、$P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、及び$BR^{j41}R^{k41}$から独立して選択され、

R^{4A}のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c41}及びR^{d41}は同じN原子に結合し、それらが結合するN原子とともに、４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、４～１０員ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

各R^{e41}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；

R^{f41}及びR^{g41}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{h41}及びR^{i41}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{j41}及びR^{k41}はそれぞれ、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合された任意のR^{j41}及びR^{k41}は、それらが結合するB原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各R^{4B}は、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_3

－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ１－６アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ１－６アルキル－、ＣＮ、ＮＯ２、ＯＲａ４２、ＳＲａ４２、ＮＨＯＲａ４２、Ｃ（Ｏ）Ｒｂ４２、Ｃ（Ｏ）ＮＲｃ４２Ｒｄ４２、Ｃ（Ｏ）ＮＲｃ４２（ＯＲａ４２）、Ｃ（Ｏ）ＯＲａ４２、ＯＣ（Ｏ）Ｒｂ４２、ＯＣ（Ｏ）ＮＲｃ４２Ｒｄ４２、ＮＲｃ４２Ｒｄ４２、ＮＲｃ４２ＮＲｃ４２Ｒｄ４２、ＮＲｃ４２Ｃ（Ｏ）Ｒｂ４２、ＮＲｃ４２Ｃ（Ｏ）ＯＲａ４２、ＮＲｃ４２Ｃ（Ｏ）ＮＲｃ４２Ｒｄ４２、Ｃ（＝ＮＲｅ４２）Ｒｂ４２、Ｃ（＝ＮＯＨ）Ｒｂ４２、Ｃ（＝ＮＣＮ）Ｒｂ４２、Ｃ（＝ＮＲｅ４２）ＮＲｃ４２Ｒｄ４２、ＮＲｃ４２Ｃ（＝ＮＲｅ４２）ＮＲｃ４２Ｒｄ４２、ＮＲｃ４２Ｃ（＝ＮＯＨ）ＮＲｃ４２Ｒｄ４２、ＮＲｃ４２Ｃ（＝ＮＣＮ）ＮＲｃ４２Ｒｄ４２、ＮＲｃ４２Ｃ（＝ＮＲｅ４２）Ｒｂ４２、ＮＲｃ４２Ｓ（Ｏ）ＮＲｃ４２Ｒｄ４２、ＮＲｃ４２Ｓ（Ｏ）Ｒｂ４２、ＮＲｃ４２Ｓ（Ｏ）２Ｒｂ４２、ＮＲｃ４２Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲｅ４２）Ｒｂ４２、ＮＲｃ４２Ｓ（Ｏ）２ＮＲｃ４２Ｒｄ４２、Ｓ（Ｏ）Ｒｂ４２、Ｓ（Ｏ）ＮＲｃ４２Ｒｄ４２、Ｓ（Ｏ）２Ｒｂ４２、Ｓ（Ｏ）２ＮＲｃ４２Ｒｄ４２、ＯＳ（Ｏ）（＝ＮＲｅ４２）Ｒｂ４２、ＯＳ（Ｏ）２Ｒｂ４２、ＳＦ５、Ｐ（Ｏ）Ｒｆ４２Ｒｇ４２、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲｈ４２）（ＯＲｉ４２）、Ｐ（Ｏ）（ＯＲｈ４２）（ＯＲｉ４２）、及びＢＲｊ４２Ｒｋ４２から独立して選択され、Ｒ４ＢのＣ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ３－１０シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール－Ｃ１－６アルキル－、Ｃ３－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ１－６アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ１－６アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ４Ｃ置換基で置換されており；

Ｒａ４２、Ｒｂ４２、Ｒｃ４２、及びＲｄ４２はそれぞれ、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、Ｃ６－１０アリール、Ｃ３－１０シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール－Ｃ１－６アルキル－、Ｃ３－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ１－６アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ１－６アルキル－から独立して選択され、Ｒａ４２、Ｒｂ４２、Ｒｃ４２、及びＲｄ４２のＣ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ３－１０シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール－Ｃ１－６アルキル－、Ｃ３－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ１－６アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ１－６アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ４Ｃ置換基で置換されているか、

あるいは、任意のＲｃ４２及びＲｄ４２は同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ４Ｃ置換基で置換されており；

各Ｒｅ４２は、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、及びＣ２－６アルキニルから独立して選択され；

Ｒｆ４２及びＲｇ４２はそれぞれ、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、Ｃ６－１０アリール、Ｃ３－１０シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール－Ｃ１－６アルキル－、Ｃ３－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ１－６アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ１－６アルキル－から独立して選択され；

Ｒｈ４２及びＲｉ４２はそれぞれ、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、Ｃ６－１０アリール、Ｃ３－１０シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール－Ｃ１－６アルキル－、Ｃ３－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール

）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；
Ｒ^{j42}及びＲ^{k42}はそれぞれ、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、及びＣ$_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択されるか、
あるいは、同じＢ原子に結合された任意のＲ^{j42}及びＲ^{k42}は、それらが結合するＢ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；
各Ｒ^{4C}は、Ｄ、ハロ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、ＣＮ、ＮＯ$_2$、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（＝ＮＯＨ）Ｒ^{b43}、Ｃ（＝ＮＣＮ）Ｒ^{b43}、Ｃ（＝ＮＲ^{e43}）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、ＮＲ^{c43}Ｃ（＝ＮＲ^{e43}）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、ＮＲ^{c43}Ｃ（＝ＮＯＨ）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、ＮＲ^{c43}Ｃ（＝ＮＣＮ）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）$_2$Ｒ^{b43}、ＮＲ^{c43}Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e43}）Ｒ^{b43}、ＮＲ^{c43}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b43}、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b43}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、ＯＳ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e43}）Ｒ^{b43}、ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b43}、ＳＦ$_5$、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{f43}Ｒ^{g43}、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{h43}）（ＯＲ^{i43}）、Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{h43}）（ＯＲ^{i43}）、及びＢＲ^{j43}Ｒ^{k43}から独立して選択され、
Ｒ^{4C}のＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されており；
Ｒ^{a43}、Ｒ^{b43}、Ｒ^{c43}、及びＲ^{d43}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され、Ｒ^{a43}、Ｒ^{b43}、Ｒ^{c43}、及びＲ^{d43}のＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されているか、
あるいは、任意のＲ^{c43}及びＲ^{d43}は同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されており；
各Ｒ^{e43}は、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、及びＣ$_{2-6}$アルキニルから独立し

て選択され；
R^{f43}及びR^{g43}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；
R^{h43}及びR^{i43}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；
R^{j43}及びR^{k43}はそれぞれ、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、
あるいは、同じB原子に結合された任意のR^{j43}及びR^{k43}は、それらが結合するB原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；
各R^{4D}は、D、ハロ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～７員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C_{1-6}アルキル－、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～７員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、CN、NO_2、OR^{a44}、SR^{a44}、$NHOR^{a44}$、$C(O)R^{b44}$、$C(O)NR^{c44}R^{d44}$、$C(O)NR^{c44}(OR^{a44})$、$C(O)OR^{a44}$、$OC(O)R^{b44}$、$OC(O)NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(O)R^{b44}$、$NR^{c44}C(O)OR^{a44}$、$NR^{c44}C(O)NR^{c44}R^{d44}$、$C(=NR^{e44})R^{b44}$、$C(=NOH)R^{b44}$、$C(=NCN)R^{b44}$、$C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(=NOH)NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(=NCN)NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}C(=NR^{e44})R^{b44}$、$NR^{c44}S(O)NR^{c44}R^{d44}$、$NR^{c44}S(O)R^{b44}$、$NR^{c44}S(O)_2R^{b44}$、$NR^{c44}S(O)(=NR^{e44})R^{b44}$、$NR^{c44}S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$、$S(O)R^{b44}$、$S(O)NR^{c44}R^{d44}$、$S(O)_2R^{b44}$、$S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$、$OS(O)(=NR^{e44})R^{b44}$、$OS(O)_2R^{b44}$、$SF_5$、$P(O)R^{f44}R^{g44}$、$OP(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$、$P(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$、及び$BR^{j44}R^{k44}$から独立して選択され、$R^{4D}$の$C_{1-6}$アルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{2-6}$アルキニル、フェニル、$C_{3-7}$シクロアルキル、５～７員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C_{1-6}アルキル－、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～７員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4E}置換基で置換されており；
R^{a44}、R^{b44}、R^{c44}、及びR^{d44}はそれぞれ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～７員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C_{1-6}アルキル－、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～７員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a44}、R^{b44}、R^{c44}、及びR^{d44}のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～７員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C_{1-6}アルキル－、C_{3-7}シクロア

ルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～７員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～７員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4E}置換基で置換されているか、
あるいは、任意のＲ^{c44}及びＲ^{d44}は同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4E}置換基で置換されており；
各Ｒ^{e44}は、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、及びＣ$_{2-6}$アルキニルから独立して選択され；
Ｒ^{f44}及びＲ^{g44}はそれぞれ、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、フェニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～７員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～７員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～７員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；
Ｒ^{h44}及びＲ^{i44}はそれぞれ、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、フェニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～７員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～７員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～７員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；
Ｒ^{j44}及びＲ^{k44}はそれぞれ、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、及びＣ$_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択されるか、
あるいは、同じＢ原子に結合された任意のＲ^{j44}及びＲ^{k44}は、それらが結合するＢ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；
各Ｒ^{4E}は、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$_{3-5}$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$_{1-4}$アルコキシカルボニル、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$_{1-3}$アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ（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独立して選択される。

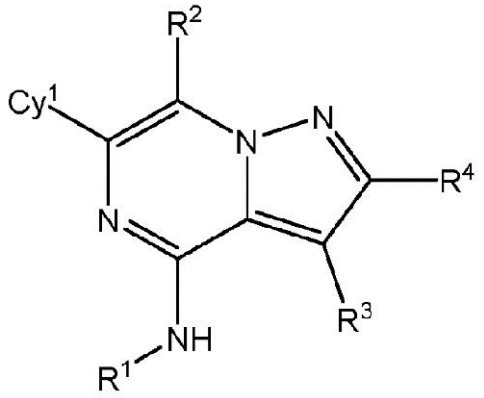
【００１９】

いくつかの実施形態では、任意の「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、もしくは「ヘテロアリール」置換基、または「－Ｃ$_{1-6}$アルキル－」、「アルキレン」、「アルケニレン」、及び「アルキニレン」結合基の炭素原子に結合した１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、または８個の水素原子はそれぞれ任意選択的に重水素原子で置換される。

【００２０】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩は、式（ＩＩ）：

【化３】



(II)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【００２１】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^1は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、R^1のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、及びC_{1-6}ハロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{1A}置換基で置換されている。

【００２２】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^1は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択される。

【００２３】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^1は、ＨまたはC_{1-3}アルキルである。

【００２４】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^1はＨである。

【００２５】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^3は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、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_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、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_{3-5}シクロアルキル、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_{1-4}アルコキシカルボニル、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}アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、C_{1-3}アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ（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。

【００２６】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^3は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、及びC_{2-6}アルキニルから選択される。

【００２７】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^3は、ＣＮまたはＨである。

【００２８】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^3はＨである。
【００２９】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、ＣＮ、OR^{a2}、SR^{a2}、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、及びC_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－から選択され、R^2のC_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、及びC_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている。
【００３０】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている。
【００３１】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^{2A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、及び$S(O)_2R^{b21}$から独立して選択される。
【００３２】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^{2A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、及び$S(O)_2R^{b21}$から独立して選択される。
【００３３】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されている。
【００３４】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR

R^{d21}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される。

【００３５】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換され、

各R^{2A}は、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、及び$S(O)_2R^{b21}$から独立して選択される。

【００３６】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている。

【００３７】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^{2A}は、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、及び$S(O)R^{b21}$から独立して選択される。

【００３８】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される。

【００３９】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

各R^{2A}は、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、及び$S(O)R^{b21}$から独立して選択され；

R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される。

【００４０】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、シクロプロピル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ジヒドロピリジン－（２Ｈ）－イル、及びピリジノニルから選択され、そのそれぞれが任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている。
【００４１】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^{2A}は、Ｄ、ハロ、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、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、Ｃ（Ｏ）R^{b21}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a21}、ＯＣ（Ｏ）R^{b21}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、NR^{c21}Ｃ（Ｏ）R^{b21}、NR^{c21}Ｃ（Ｏ）OR^{a21}、NR^{c21}Ｃ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、及びＳ（Ｏ）R^{b21}から独立して選択される。
【００４２】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択される。
【００４３】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、シクロプロピル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ジヒドロピリジン－（２Ｈ）－イル、及びピリジノニルから選択され、そのそれぞれが任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}は、Ｄ、ハロ、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、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、Ｃ（Ｏ）R^{b21}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a21}、ＯＣ（Ｏ）R^{b21}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、NR^{c21}Ｃ（Ｏ）R^{b21}、NR^{c21}Ｃ（Ｏ）OR^{a21}、NR^{c21}Ｃ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、及びＳ（Ｏ）R^{b21}から独立して選択され；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択される。
【００４４】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、フェニル、C_{3-7}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から選択され、R^2のフェニル、C_{3-7}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はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}は、Ｄ、ハロ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、Ｃ（Ｏ）R^{b21}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a21}、ＯＣ（Ｏ）R^{b21}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、NR^{c21}Ｃ（Ｏ）R^{b21}、NR^{c21}Ｃ（Ｏ）OR^{a21}、NR^{c21}Ｃ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、Ｓ（Ｏ）R^{b21}、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b21}$から独立して選択され、R^{2A}の上記フェニル、C_{3-7}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は任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、Ｈ、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；
各R^{2B}は、ハロ、ＯＨ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから独立して選択される。
【００４５】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}は、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、及びＣ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$から独立して選択され、R^{2A}の上記C_{1-4}アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、Ｈ、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；
各R^{2B}は、ハロ及びＯＨから独立して選択される。

【００４６】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、シクロプロピル、オキサゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ジヒドロピリジン－（２Ｈ）－イル、及びピリジノニルから選択され、そのそれぞれが任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}は、ハロ、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、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、Ｃ（Ｏ）R^{b21}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a21}、ＯＣ（Ｏ）R^{b21}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、及びＳ（Ｏ）$R^{b21}$から独立して選択され、$R^{2A}$の上記$C_{1-6}$アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；
各R^{2B}は、ハロ及びＯＨから独立して選択される。

【００４７】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、１－（トリフルオロメチル）シクロプロパ－１－イル、１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－プロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、３，６－ジヒドロピリジン－４－イル－１（２Ｈ）－カルボキサミド、ピリジン－４－イル、４－（１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル、２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル、１－エチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル、及び１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イルから選択される。

【００４８】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、１－（トリフルオロメチル）シクロプロパ－１－イル、１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－プロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、３，６－ジヒドロピリジン－４－イル－１（２Ｈ）－カルボキサミド、ピリジン－４－イル、４－（１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル、２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル、１－エチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル、及び１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イルから選択される。

【００４９】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、１－（トリフルオロメチル）シクロプロパ－１－イル、１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－プロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、３，６－ジヒドロピリジン－４－イル－１（２Ｈ）－カルボキサミド、及びピリジン－４－イルから選択される。

【００５０】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されている。

【００５１】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^{4A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、及び$S(O)_2R^{b41}$から独立して選択され、$R^{4A}$の$C_{1-6}$アルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{2-6}$アルキニル、$C_{6-10}$アリール、$C_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されている。

【００５２】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^{4B}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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択される。

【００５３】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^{4A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、及び$S(O)_2R^{b41}$から独立して選択される。

【００５４】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、C

（Ｏ）Ｒ^{b4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a4}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{b4}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、ＮＲ^{c4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b4}、ＮＲ^{c4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a4}、ＮＲ^{c4}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b4}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b4}から選択され、Ｒ^{4}のＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基で置換されており；

各Ｒ^{4A}は、Ｄ、ハロ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、ＮＯ$_2$、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}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b41}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b41}から独立して選択される。

【００５５】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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、フェニル、５～６員ヘテロアリール、フェニル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a4}、ＮＲ^{c4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b4}、ＮＲ^{c4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a4}、及びＮＲ^{c4}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}から選択され、Ｒ^{4}のＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、フェニル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（５～６員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基で置換されている。

【００５６】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{4A}は、Ｄ、ハロ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、ＮＯ$_2$、及びＯＲ^{a41}から独立して選択される。

【００５７】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{a4}、Ｒ^{b4}、Ｒ^{c4}、及びＲ^{d4}はそれぞれ、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、及びＣ$_{2-6}$アルキニルから独立して選択される。

【００５８】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{a41}は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、及びＣ$_{2-6}$アルキニルから独立して選択される。

【００５９】

いくつかの実施形態では、任意のＲ^{c4}及びＲ^{d4}は同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、４～１０員ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基で置換されている。

【００６０】

いくつかの実施形態では、任意のＲ^{c4}及びＲ^{d4}は同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、４～１０員ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基で置換されている。

【００６１】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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、フェニル、５～６員ヘテロアリール、フェニル－C_{1-6}アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、Ｃ（Ｏ）R^{b4}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a4}、$NR^{c4}C$（Ｏ）R^{b4}、$NR^{c4}C$（Ｏ）OR^{a4}、及び$NR^{c4}C$（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$から選択され、R^4のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、フェニル－C_{1-6}アルキル－、及び（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、及びOR^{a41}から独立して選択され；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；
各R^{a41}は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択される。

【００６２】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、C_{1-6}アルキル、フェニル－C_{1-6}アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、及び$NR^{c4}C$（Ｏ）OR^{a4}から選択され、R^4のC_{1-6}アルキル、フェニル－C_{1-6}アルキル－、及び（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されている。

【００６３】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^{4A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、及びOR^{a41}から独立して選択される。

【００６４】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択されるか、
あるいは、任意のR^{c4}及びR^{d4}が同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４～６員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【００６５】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^{a41}は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択される。

【００６６】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、Ｃ（Ｏ）R^{b4}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a4}、ＯＣ（Ｏ）R^{b4}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C$（Ｏ）R^{b4}、$NR^{c4}C$（Ｏ）OR^{a4}、$NR^{c4}C$（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、Ｓ（Ｏ）R^{b4}、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b4}$から選択され、R^4のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、

C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、C_{3-7}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から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の上記C_{1-6}アルキル、フェニル、C_{3-7}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はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}は、Ｄ、ハロ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、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）$NR^{c41}R^{d41}$、Ｓ（Ｏ）R^{b41}、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b41}$から独立して選択され、R^{4A}の上記C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、フェニル、C_{3-7}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はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；
R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}はそれぞれ、Ｈ、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、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}の上記C_{1-6}アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；
各R^{4B}は、ハロ、ＯＨ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから独立して選択される。

【００６７】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、フェニル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C_{1-3}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－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－、Ｃ（Ｏ）R^{b4}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、及び$NR^{c4}R^{d4}$から選択され、R^4のフェニル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C_{1-3}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、及び（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、フェニル、及び４～７員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の上記C_{1-6}アルキル、フェニル、及び４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}は、ハロ、４～７員ヘテロシクロアルキル、及びＯＨから独立して選択され、R^{4A}の上記４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；
各R^{4B}は、ハロ、ＯＨ、及びC_{1-4}アルキルから独立して選択される。

【００６８】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、フェニル－C_{1-6}アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、及びNR^{c4}Ｃ（Ｏ）OR^{a4}から選択され、R^4のC_{1-6}アルキル、フェニル－C_{1-6}アルキル－、及び（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

各R^{4A}は、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、及びOR^{a41}から独立して選択され；
R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択されるか、
あるいは、任意のR^{c4}及びR^{d4}が同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４～６員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
各R^{a41}は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択される。

【００６９】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、Ｃ（Ｏ）ＮＨC_{1-6}アルキル、Ｃ（Ｏ）－アゼチジニル、Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、Ｃ（Ｏ）－ピペリジニル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_{1-6}アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）ＯC_{1-6}アルキル、（アゼチジニル）－C_{1-6}アルキル、（ピリジル）－C_{1-6}アルキル、（フェニル）－C_{1-6}アルキル、（フルオロフェニル）－C_{1-6}アルキル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、ＮＨ－（フェニル）、及びピリジルから選択される。

【００７０】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、Ｃ（Ｏ）ＮＨC_{1-6}アルキル、Ｃ（Ｏ）－アゼチジニル、Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、Ｃ（Ｏ）－ピペリジニル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_{1-6}アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）ＯC_{1-6}アルキル、（アゼチジニル）－C_{1-6}アルキル、（ピリジル）－C_{1-6}アルキル、（フェニル）－C_{1-6}アルキル、（フルオロフェニル）－C_{1-6}アルキル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、ＮＨ－（フェニル）、ピリジル、及び（ピロロ３，２－ｂ］ピリジニル－C_{1-6}アルキルから選択され、
各C_{1-6}アルキル及びアゼチジニル基は任意選択的に１個または２個のＯＨ基で置換され、各ピリジルは任意選択的にメチルピペラジニル基で置換されている。

【００７１】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、Ｃ（Ｏ）ＮＨC_{1-6}アルキル、Ｃ（Ｏ）－アゼチジニル、Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、Ｃ（Ｏ）－ピペリジニル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_{1-6}アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）ＯC_{1-6}アルキル、（アゼチジニル）－C_{1-6}アルキル、（ピリジル）－C_{1-6}アルキル、（フェニル）－C_{1-6}アルキル、（フルオロフェニル）－C_{1-6}アルキル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、ＮＨ－（フェニル）、及びピリジルから選択され、
各C_{1-6}アルキル及びアゼチジニル基は任意選択的に１個または２個のＯＨ基で置換され、各ピリジルは任意選択的にメチルピペラジニル基で置換されている。

【００７２】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_2CH_3、Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）（CH_2CH_3）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_2CH_3）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）ＯCH_2CH_3、Ｃ（Ｏ）－アゼチジニル、Ｃ（Ｏ）－ヒドロキシアゼチジニル、Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、Ｃ（Ｏ）－ピペリジニル、CH_2－アゼチジニル、CH_2－ピリジル、CH_2－フルオロフェニル、ＣＨ（ＯＨ）－フルオロフェニル、ＮＨ－フェニル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、（メチルピペラジニル）ピリジニル、及び（１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メチルから選択される。

【００７３】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_2CH_3、Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）（CH_2CH_3）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_2CH_3）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）ＯCH_2CH_3、Ｃ（Ｏ）－アゼチジニル、Ｃ（Ｏ）－ヒドロキシアゼチジニル、Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、Ｃ（Ｏ）－ピペリジニル、CH_2－アゼチジニル、CH_2－ピリジル、CH_2－フルオロフェニル、ＣＨ（ＯＨ）－フルオロフェニル、ＮＨ－フェニル、３，６

－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、及び（メチルピペラジニル）ピリジニルから選択される。
【００７４】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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、ＣＮ、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、Ｃ（Ｏ）R^{b2}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c2}R^{d2}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a2}、ＯＣ（Ｏ）R^{b2}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C$（Ｏ）R^{b2}、NR^{c2}Ｃ（Ｏ）OR^{a2}、$NR^{c2}C$（Ｏ）$NR^{c2}R^{d2}$、Ｓ（Ｏ）R^{b2}、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b2}$から選択される。
【００７５】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、及びR^{d2}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択される。
【００７６】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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、ＣＮ、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、Ｃ（Ｏ）R^{b2}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c2}R^{d2}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a2}、ＯＣ（Ｏ）R^{b2}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C$（Ｏ）R^{b2}、NR^{c2}Ｃ（Ｏ）OR^{a2}、$NR^{c2}C$（Ｏ）$NR^{c2}R^{d2}$、Ｓ（Ｏ）R^{b2}、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b2}$から選択され；
R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、及びR^{d2}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択される。
【００７７】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、Ｄ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びＣＮから選択される。
【００７８】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、ジフルオロエチル、ブロモ、及びＣＮから選択される。
【００７９】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、Ｃ（Ｏ）R^{b4}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a4}、ＯＣ（Ｏ）R^{b4}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C$（Ｏ）R^{b4}、$NR^{c4}C$（Ｏ）OR^{a4}、$NR^{c4}C$（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、Ｓ（Ｏ）R^{b4}、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b4}$から選択され、R^4のC_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されている。
【００８０】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される。
【００８１】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^{4A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、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）$NR^{c41}R^{d41}$、Ｓ（Ｏ）R^{b41}、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b41}$から独立して選択される。

【００８２】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、Ｃ（Ｏ）R^{b4}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a4}、ＯＣ（Ｏ）R^{b4}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C$（Ｏ）R^{b4}、$NR^{c4}C$（Ｏ）OR^{a4}、$NR^{c4}C$（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、Ｓ（Ｏ）R^{b4}、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b4}$から選択され、R^4のC_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択され；
各R^{4A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、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）$NR^{c41}R^{d41}$、Ｓ（Ｏ）R^{b41}、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b41}$から独立して選択される。
【００８３】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、フェニル－C_{1-6}アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、及び$NR^{c4}C$（Ｏ）OR^{a4}から選択され、各C_{1-6}アルキルは任意選択的に１個または２個のＯＨ基で置換されており；フェニル－C_{1-6}アルキル－は任意選択的に１個または２個の独立して選択されるハロ基で置換されている。
【００８４】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される。
【００８５】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^4は、フェニル－C_{1-6}アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及びＣ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$から選択され、R^4のフェニル－C_{1-6}アルキル－及び（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、ＯＨ及びハロから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される。
【００８６】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、フェニル－C_{1-6}アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C$（Ｏ）OR^{a4}から選択され、各C_{1-6}アルキルは任意選択的に１個または２個のＯＨ基で置換されており；フェニル－C_{1-6}アルキル－は任意選択的に１個または２個の独立して選択されるハロ基で置換されており；
R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される。
【００８７】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_2CH_3、－CH_2－ピリジル、CH_2－フルオロフェニル、及びＣＨ（ＯＨ）－フルオロフェニルから選択される。
【００８８】
式（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-}

１０シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール－Ｃ１－６アルキル－、Ｃ３－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ１－６アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ１－６アルキル－、ＣＮ、ＮＯ２、ＯＲａ２、ＳＲａ２、ＮＨＯＲａ２、Ｃ（Ｏ）Ｒｂ２、Ｃ（Ｏ）ＮＲｃ２Ｒｄ２、Ｃ（Ｏ）ＮＲｃ２（ＯＲａ２）、Ｃ（Ｏ）ＯＲａ２、ＯＣ（Ｏ）Ｒｂ２、ＯＣ（Ｏ）ＮＲｃ２Ｒｄ２、ＮＲｃ２Ｒｄ２、ＮＲｃ２ＮＲｃ２Ｒｄ２、ＮＲｃ２Ｃ（Ｏ）Ｒｂ２、ＮＲｃ２Ｃ（Ｏ）ＯＲａ２、ＮＲｃ２Ｃ（Ｏ）ＮＲｃ２Ｒｄ２、Ｃ（＝ＮＲｅ２）Ｒｂ２、Ｃ（＝ＮＯＨ）Ｒｂ２、Ｃ（＝ＮＣＮ）Ｒｂ２、Ｃ（＝ＮＲｅ２）ＮＲｃ２Ｒｄ２、ＮＲｃ２Ｃ（＝ＮＲｅ２）ＮＲｃ２Ｒｄ２、ＮＲｃ２Ｃ（＝ＮＯＨ）ＮＲｃ２Ｒｄ２、ＮＲｃ２Ｃ（＝ＮＣＮ）ＮＲｃ２Ｒｄ２、ＮＲｃ２Ｃ（＝ＮＲｅ２）Ｒｂ２、ＮＲｃ２Ｓ（Ｏ）ＮＲｃ２Ｒｄ２、ＮＲｃ２Ｓ（Ｏ）Ｒｂ２、ＮＲｃ２Ｓ（Ｏ）２Ｒｂ２、ＮＲｃ２Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲｅ２）Ｒｂ２、ＮＲｃ２Ｓ（Ｏ）２ＮＲｃ２Ｒｄ２、Ｓ（Ｏ）Ｒｂ２、Ｓ（Ｏ）ＮＲｃ２Ｒｄ２、Ｓ（Ｏ）２Ｒｂ２、Ｓ（Ｏ）２ＮＲｃ２Ｒｄ２、ＯＳ（Ｏ）（＝ＮＲｅ２）Ｒｂ２、ＯＳ（Ｏ）２Ｒｂ２、ＳＦ５、Ｐ（Ｏ）Ｒｆ２Ｒｇ２、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲｈ２）（ＯＲｉ２）、Ｐ（Ｏ）（ＯＲｈ２）（ＯＲｉ２）、及びＢＲｊ２Ｒｋ２から選択され、Ｒ２のＣ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ３－１０シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール－Ｃ１－６アルキル－、Ｃ３－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ１－６アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ１－６アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるＲ２Ａ置換基で置換されており；

Ｒ４は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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、Ｃ６－１０アリール、Ｃ３－１０シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール－Ｃ１－６アルキル－、Ｃ３－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ１－６アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ１－６アルキル－、ＣＮ、ＮＯ２、ＯＲａ４、ＳＲａ４、ＮＨＯＲａ４、Ｃ（Ｏ）Ｒｂ４、Ｃ（Ｏ）ＮＲｃ４Ｒｄ４、Ｃ（Ｏ）ＮＲｃ４（ＯＲａ４）、Ｃ（Ｏ）ＯＲａ４、ＯＣ（Ｏ）Ｒｂ４、ＯＣ（Ｏ）ＮＲｃ４Ｒｄ４、ＮＲｃ４Ｒｄ４、ＮＲｃ４ＮＲｃ４Ｒｄ４、ＮＲｃ４Ｃ（Ｏ）Ｒｂ４、ＮＲｃ４Ｃ（Ｏ）ＯＲａ４、ＮＲｃ４Ｃ（Ｏ）ＮＲｃ４Ｒｄ４、Ｃ（＝ＮＲｅ４）Ｒｂ４、Ｃ（＝ＮＯＨ）Ｒｂ４、Ｃ（＝ＮＣＮ）Ｒｂ４、Ｃ（＝ＮＲｅ４）ＮＲｃ４Ｒｄ４、ＮＲｃ４Ｃ（＝ＮＲｅ４）ＮＲｃ４Ｒｄ４、ＮＲｃ４Ｃ（＝ＮＯＨ）ＮＲｃ４Ｒｄ４、ＮＲｃ４Ｃ（＝ＮＣＮ）ＮＲｃ４Ｒｄ４、ＮＲｃ４Ｃ（＝ＮＲｅ４）Ｒｂ４、ＮＲｃ４Ｓ（Ｏ）ＮＲｃ４Ｒｄ４、ＮＲｃ４Ｓ（Ｏ）Ｒｂ４、ＮＲｃ４Ｓ（Ｏ）２Ｒｂ４、ＮＲｃ４Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲｅ４）Ｒｂ４、ＮＲｃ４Ｓ（Ｏ）２ＮＲｃ４Ｒｄ４、Ｓ（Ｏ）Ｒｂ４、Ｓ（Ｏ）ＮＲｃ４Ｒｄ４、Ｓ（Ｏ）２Ｒｂ４、Ｓ（Ｏ）２ＮＲｃ４Ｒｄ４、ＯＳ（Ｏ）（＝ＮＲｅ４）Ｒｂ４、ＯＳ（Ｏ）２Ｒｂ４、ＳＦ５、Ｐ（Ｏ）Ｒｆ４Ｒｇ４、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲｈ４）（ＯＲｉ４）、Ｐ（Ｏ）（ＯＲｈ４）（ＯＲｉ４）、及びＢＲｊ４Ｒｋ４から選択され、Ｒ４のＣ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ３－１０シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール－Ｃ１－６アルキル－、Ｃ３－１０シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ１－６アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ１－６アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるＲ４Ａ置換基で置換されている。

【００８９】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｃｙ１は、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ７置換基で任意選択的に置換されたＣ６－１０アリールである。

【００９０】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｃｙ１は、１個または２個の独立し

て選択されるＲ^{7}置換基で任意選択的に置換されたフェニルである。
【００９１】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、各Ｒ^{7}は、ハロ、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、ＣＮ、及びＮＯ$_{2}$から独立して選択される。
【００９２】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｃｙ^{1}は、１個または２個の独立して選択されるＲ^{7}置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり、
各Ｒ^{7}は、ハロ、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、ＣＮ、及びＮＯ$_{2}$から独立して選択される。
【００９３】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｃｙ^{1}は、１個または２個の独立して選択されるＲ^{7}置換基で置換されたフェニルであり、
各Ｒ^{7}は、ハロ及びＣＮから独立して選択される。
【００９４】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｃｙ^{1}は、非置換のフェニルである。
【００９５】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｃｙ^{1}はシアノフェニルである。
【００９６】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｃｙ^{1}は３－シアノフェニルである。
【００９７】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｃｙ^{1}は３－シアノフェニルまたは３－シアノ－２－フルオロフェニルである。
【００９８】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｃｙ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c7}Ｒ^{d7}で置換されたフェニルであり、Ｒ^{c7}及びＲ^{d7}はそれぞれ、Ｈ及びＣ$_{1-6}$アルキルから独立して選択される。
【００９９】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｃｙ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$で置換されたフェニルである。
【０１００】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｃｙ^{1}は３－ホルミルフェニルである。
【０１０１】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、
Ｒ^{1}はＨであり；
Ｃｙ^{1}は、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{7}置換基で任意選択的に置換されたＣ$_{6-10}$アリールであり；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}のＣ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{2A}置換基で置換されている。
【０１０２】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、
Ｒ^{1}はＨであり；
Ｃｙ^{1}は、１個または２個の独立して選択されるＲ^{7}置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}のＣ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シク

ロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている。

【０１０３】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、

R^{1}は、H、C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、及びC$_{1-6}$ハロアルキルから選択され；

R^{2}は、C$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^{2}のC$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

R^{4}は、H、D、ハロ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－、CN、NO$_{2}$、OR^{a4}、SR^{a4}、NHOR^{a4}、C（O）R^{b4}、C（O）NR^{c4}R^{d4}、C（O）OR^{a4}、OC（O）R^{b4}、OC（O）NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C（O）R^{b4}、NR^{c4}C（O）OR^{a4}、NR^{c4}C（O）NR^{c4}R^{d4}、S（O）R^{b4}、及びS（O）$_{2}$R^{b4}から選択され、R^{4}のC$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、C$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

各R^{2A}は、D、ハロ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、CN、NO$_{2}$、OR^{a21}、SR^{a21}、NHOR^{a21}、C（O）R^{b21}、C（O）NR^{c21}R^{d21}、C（O）OR^{a21}、OC（O）R^{b21}、OC（O）NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C（O）R^{b21}、NR^{c21}C（O）OR^{a21}、NR^{c21}C（O）NR^{c21}R^{d21}、S（O）R^{b21}、及びS（O）$_{2}$R^{b21}から独立して選択され、

R^{c21}及びR^{d21}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され；

各R^{4A}は、D、ハロ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、CN、NO$_{2}$、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}、S（O）R^{b41}、及びS（O）$_{2}$R^{b41}から独立して選択され；

Cy^{1}は、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{7}置換基で任意選択的に置換されたC$_{6-10}$アリールであり；

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{4}はそれぞれ、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、及びC$_{2-6}$アルキニルから独立して選択されるか、

あるいは、任意のR^{c4}及びR^{d4}が同じN原子に結合し、それらが結合するN原子とともに、４～６員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；
各R^7は、ハロ、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、ＣＮ、及びNO_2から独立して選択される。
【０１０４】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、
R^1は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され；
R^2は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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、ＣＮ、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、及び$S(O)_2R^{b2}$から選択され；
R^4は、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4のC_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、及び$S(O)_2R^{b41}$から独立して選択され；
Cy^1は、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^7置換基で任意選択的に置換されたC_{6-10}アリールであり；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^4はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択されるか、
あるいは、任意のR^{c4}及びR^{d4}が同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４～６員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；
R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；
各R^7は、ハロ、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、ＣＮ、及びNO_2から独立して選択される。
【０１０５】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、
R^1はＨであり；
R^2は、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
R^4は、C_{1-6}アルキル、フェニル－C_{1-6}アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、及び$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$から選択され、R^4のC_{1-6}アルキル、フェニル－C_{1-6}アルキル－、及び（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択され

るR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{2A}は、D、ハロ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、CN、NO$_2$、OR^{a21}、SR^{a21}、NHOR^{a21}、C（O）R^{b21}、C（O）NR^{c21}R^{d21}、C（O）OR^{a21}、OC（O）R^{b21}、OC（O）NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}R^{d21}、NR^{c21}C（O）R^{b21}、NR^{c21}C（O）OR^{a21}、NR^{c21}C（O）NR^{c21}R^{d21}、及びS（O）R^{b21}から独立して選択され、
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、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、及びC$_{2-6}$アルキニルから独立して選択され；
各R^{4A}は、D、ハロ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、CN、NO$_2$、及びOR^{a41}から独立して選択され；
Cy^{1}は、１個または２個の独立して選択されるR^{7}置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；
R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、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、及びC$_{2-6}$アルキニルから独立して選択されるか、
あるいは、任意のR^{c4}及びR^{d4}が同じN原子に結合し、それらが結合するN原子とともに、４～６員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；
各R^{a41}は、H、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{2-6}$アルケニル、及びC$_{2-6}$アルキニルから独立して選択され；
各R^{7}は、ハロ、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、CN、及びNO$_2$から独立して選択される。
【０１０６】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、
R^{1}はHであり；
R^{2}は、H、D、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、及びCNから選択され；
R^{4}は、フェニル－C$_{1-6}$アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、C（O）NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C（O）OR^{a4}から選択され、各C$_{1-6}$アルキルは任意選択的に１個または２個のOH基で置換されており；フェニル－C$_{1-6}$アルキル－は任意選択的に１個または２個の独立して選択されるハロ基で置換されており；
Cy^{1}は、１個または２個の独立して選択されるR^{7}置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；
R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、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、及びC$_{2-6}$アルキニルから独立して選択されるか、
あるいは、任意のR^{c4}及びR^{d4}が同じN原子に結合し、それらが結合するN原子とともに、４～６員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
各R^{7}は、ハロ、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、CN、及びNO$_2$から独立して選択される。
【０１０７】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、
R^{1}はHであり；
R^{2}は、シクロプロピル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ジヒドロピリジン－（２H）－イル、及びピリジノニルから選択され、そのそれぞれが任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
R^{4}は、C（O）NHC$_{1-6}$アルキル、C（O）－アゼチジニル、C（O）－ピロリジニル、C（O）－ピペリジニル、C（O）N（C$_{1-6}$アルキル）$_2$、NHC（O）OC$_{1-6}$アルキル、（アゼチジニル）－C$_{1-6}$アルキル、（ピリジル）－C$_{1-6}$アルキル、（

フェニル）－C_{1-6}アルキル、（フルオロフェニル）－C_{1-6}アルキル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、ＮＨ－（フェニル）、及びピリジルから選択され、各C_{1-6}アルキル及びアゼチジニル基は任意選択的に１個または２個のＯＨ基で置換され、各ピリジルは任意選択的にメチルピペラジニル基で置換されており；
各R^{2A}は、Ｄ、ハロ、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、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、及び$S(O)R^{b21}$から独立して選択され；
Cy^1はシアノフェニルであり；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択される。

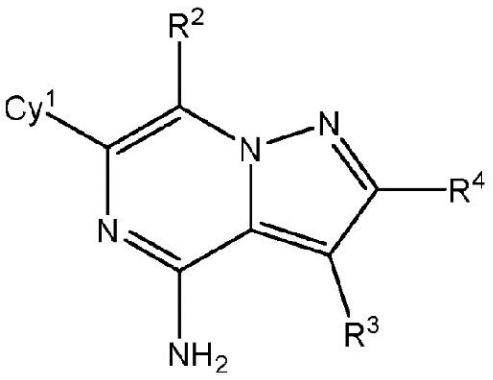
【０１０８】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、
R^1はＨであり；
R^2は、Ｈ、ジフルオロエチル、ブロモ、及びＣＮから選択され；
R^4は、フェニル－C_{1-6}アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$から選択され、各C_{1-6}アルキルは任意選択的に１個または２個のＯＨ基で置換されており；フェニル－C_{1-6}アルキル－は任意選択的に１個または２個の独立して選択されるハロ基で置換されており；
Cy^1はシアノフェニルであり；
R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される。

【０１０９】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩａ）：

【化４】



(IIa)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数R^2、R^3、R^4、及びCy^1は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）の化合物について本明細書に示した定義に従って規定される。

【０１１０】

式（ＩＩａ）のいくつかの実施形態では、
R^3はＨまたはＣＮであり；
Cy^1は、１個または２個の独立して選択されるR^7置換基で置換されたフェニルであり；
各R^7は、ハロ及びＣＮから独立して選択され；
R^2は、フェニル、C_{3-7}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から選択され、R^2のフェニル、C_{3-7}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はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}は、Ｄ、ハロ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、４～７

員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、及び$S(O)_2R^{b21}$から独立して選択され、$R^{2A}$の上記フェニル、$C_{3-7}$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は任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；

R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、Ｈ、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；

各R^{2B}は、ハロ、ＯＨ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから独立して選択され；

R^4は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、C_{3-7}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から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の上記C_{1-6}アルキル、フェニル、C_{3-7}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はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

各R^{4A}は、Ｄ、ハロ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、及び$S(O)_2R^{b41}$から独立して選択され、$R^{4A}$の上記$C_{1-6}$アルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{2-6}$アルキニル、フェニル、$C_{3-7}$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はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

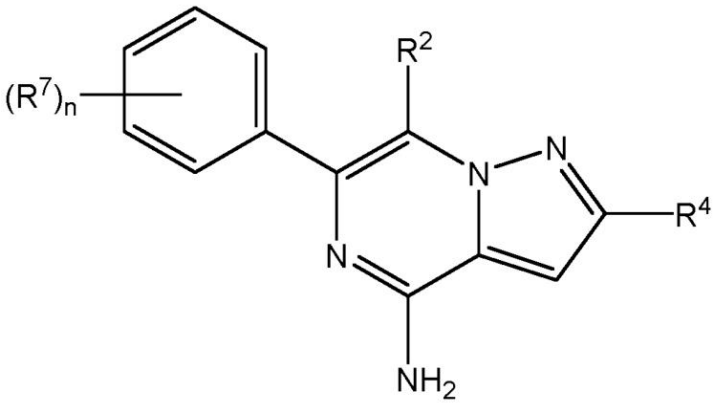
R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}はそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択され、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}の上記C_{1-6}アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

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

【０１１１】

式（ＩＩａ）のいくつかの実施形態では、
R^3はＨまたはＣＮであり；
Cy^1は、３－シアノフェニルまたは３－シアノ－２－フルオロフェニルであり；
R^2は、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}は、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、及びＣ（Ｏ）ＮＲ^{c21}Ｒ^{d21}から独立して選択され、R^{2A}の上記C_{1-4}アルキルは、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意選択的に置換されており；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、Ｈ、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；
各R^{2B}は、ハロ及びＯＨから独立して選択される。
R^4は、フェニル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C_{1-3}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－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－、Ｃ（Ｏ）R^{b4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、及びＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}から選択され、R^4のフェニル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C_{1-3}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、及び（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、フェニル、及び４～７員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の上記C_{1-6}アルキル、フェニル、及び４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}は、ハロ、４～７員ヘテロシクロアルキル、及びＯＨから独立して選択され、R^{4A}の上記４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；
各R^{4B}は、ハロ、ＯＨ、及びC_{1-4}アルキルから独立して選択される。
【０１１２】
式（ＩＩａ）のいくつかの実施形態では、
R^3はＨまたはＣＮであり；
Cy^1は、１個または２個の独立して選択されるR^7置換基で置換されたフェニルであり；
各R^7は、ハロ及びＣＮから独立して選択され；
R^2は、Ｈ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びＣＮから選択され；
R^4は、フェニル－C_{1-6}アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及びＣ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}から選択され、R^4のフェニル－C_{1-6}アルキル－及び（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、ＯＨ及びハロから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される。
【０１１３】
式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩｂ）：

【化５】



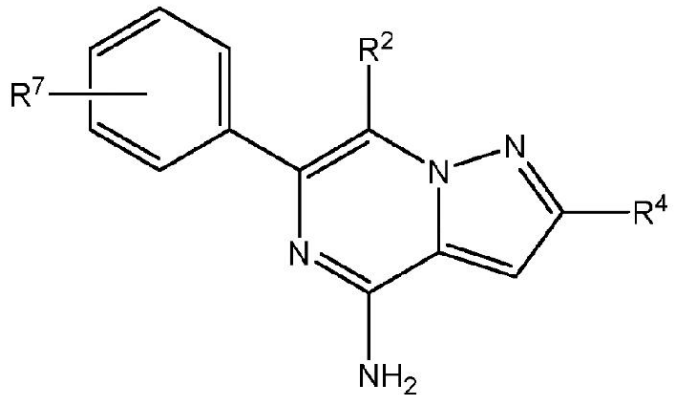
(IIb)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、ｎは０～４の整数であり、変数Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、及びＲ^{7}は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）の化合物について本明細書に示した定義に従って規定される。

【０１１４】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩｃ）：

【化６】



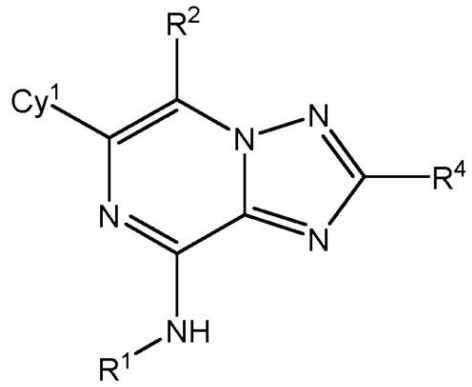
(IIc)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、及びＲ^{7}は、式（Ｉ）及び（ＩＩ）の化合物について本明細書に示した定義に従って規定される。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩は、式（ＩＩＩ）：

【化７】



(III)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【０１１６】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^1は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、R^1のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、及びC_{1-6}ハロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{1A}置換基で置換されている。

【０１１７】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^1は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択される。

【０１１８】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^1は、ＨまたはC_{1-6}アルキルである。

【０１１９】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^1はＨである。

【０１２０】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている。

【０１２１】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている。

【０１２２】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^{2A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、及び$S(O)_2R^{b21}$から独立して選択される。

【０１２３】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、及び$S(O)_2R^{b21}$から独立して選択され、$R^{2A}$の上記$C_{1-6}$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、$C_{6-10}$アリール、$C_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置

換されており；
R^{a21}、R^{241}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、H、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、R^{a21}、R^{241}、R^{c21}、及びR^{d21}の上記C_{1-6}アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2B}は、D、ハロ、OH、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから独立して選択される。
【０１２４】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}は、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、及び$S(O)_2R^{b21}$から独立して選択される。
【０１２５】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、５～１０員ヘテロアリール及び４～７員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の５～１０員ヘテロアリール及び４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}は、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びOHから独立して選択され、R^{2A}の上記C_{1-6}アルキルは、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意選択的に置換されており；
各R^{2B}は、D、ハロ、及びOHから独立して選択される。
【０１２６】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、５～６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の５～６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている。
【０１２７】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^{2A}は、D、ハロ、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、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、及び$S(O)R^{b21}$から独立して選択される。
【０１２８】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択される。
【０１２９】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、５～６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の５～６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択さ

れるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}は、D、ハロ、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、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、及び$S(O)R^{b21}$から独立して選択され；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択される。

【０１３０】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で任意選択的に置換された５～６員ヘテロアリールである。

【０１３１】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は５～６員ヘテロアリールである。

【０１３２】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は５～６員ヘテロシクロアルキルである。

【０１３３】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル、４－メチルオキサゾール－５－イル、４－エチルオキサゾール－５－イル、３－メチルピリジン－４－イル、４－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル、２－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）オキサゾール－５－イル、１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、６－ヒドロキシピリジン－３－イル、２，６－ジメチルピリジン－４－イル、３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、オキサゾール－５－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、３－フルオロピリジン－４－イル、及び１－（メチル－ｄ３）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イルから選択される。

【０１３４】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル、４－メチルオキサゾール－５－イル、４－エチルオキサゾール－５－イル、及び３－メチルピリジン－４－イルから選択される。

【０１３５】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2はピリジノニルである。

【０１３６】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イルである。

【０１３７】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2はピリミジン－４－イルである。

【０１３８】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、及び２，６－ジメチルピリジン－４－イルからなる群より選択される。

【０１３９】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から選択され、R^4のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されている。
【０１４０】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^{4A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、及び$S(O)_2R^{b41}$から独立して選択され、$R^{4A}$の$C_{1-6}$アルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{2-6}$アルキニル、$C_{6-10}$アリール、$C_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されている。
【０１４１】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、Ｈ、Ｄ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、及びC_{2-6}アルキニルから選択される。
【０１４２】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4はＨである。
【０１４３】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、Ｄ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、及びC_{2-6}アルキニルから選択される。
【０１４４】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2はＨである。
【０１４５】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2は、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イルまたはイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イルであり；R^4はＨである。
【０１４６】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^2はＨであり；R^4は、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯC_{1-6}アルキルである。
【０１４７】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}$

R^{d4}、S（O）R^{b4}、及びS（O）$_2R^{b4}$から選択される。
【０１４８】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択される。
【０１４９】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、C（O）R^{b4}、C（O）$NR^{c4}R^{d4}$、C（O）OR^{a4}、OC（O）R^{b4}、OC（O）$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、NR^{c4}C（O）R^{b4}、NR^{c4}C（O）OR^{a4}、NR^{c4}C（O）$NR^{c4}R^{d4}$、S（O）R^{b4}、及びS（O）$_2R^{b4}$から選択され；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択される。
【０１５０】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、C（O）$NR^{c4}R^{d4}$及びNR^{c4}C（O）OR^{a4}から選択される。
【０１５１】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、NR^{c4}C（O）OR^{a4}である。
【０１５２】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される。
【０１５３】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、C（O）$NR^{c4}R^{d4}$及びNR^{c4}C（O）OR^{a4}から選択され；
R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される。
【０１５４】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、－ＮＨC（O）OC_{1-6}アルキルである。
【０１５５】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、－ＮＨC（O）OCH_2CH_3である。
【０１５６】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、OR^{a4}、C（O）R^{b4}、C（O）$NR^{c4}R^{d4}$、C（O）OR^{a4}、$NR^{c4}R^{d4}$、S（O）$_2NR^{c4}R^{d4}$、及びS（O）$_2R^{b4}$から選択され、R^4のC_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}のC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、

または３個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基で置換されており；
各Ｒ^{4A}は、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、ＣＮ、ＯＲ^{a41}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b41}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a41}、ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b41}から独立して選択され、Ｒ^{4A}のＣ$_{1-6}$アルキル、５Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で置換されており；
Ｒ^{a41}、Ｒ^{b41}、Ｒ^{c41}、及びＲ^{d41}はそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、フェニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、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独立して選択され、Ｒ^{a41}、Ｒ^{b41}、Ｒ^{c41}、及びＲ^{d41}のＣ$_{1-6}$アルキル、フェニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、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それぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で置換されており；
各Ｒ^{4B}は、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、フェニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、フェニル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－、（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）－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－、ＣＮ、ＯＲ^{a42}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b42}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c42}Ｒ^{d42}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a42}、ＮＲ^{c42}Ｒ^{d42}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c42}Ｒ^{d42}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b42}から独立して選択され、Ｒ^{4B}のＣ$_{1-6}$アルキル、フェニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、フェニル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－、（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）－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－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4C}置換基で置換されており；
Ｒ^{a42}、Ｒ^{b42}、Ｒ^{c42}、及びＲ^{d42}はそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、フェニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、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独立して選択され、Ｒ^{a42}、Ｒ^{b42}、Ｒ^{c42}、及びＲ^{d42}のＣ$_{1-6}$アルキル、フェニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、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それぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4C}置換基で置換されており；
各Ｒ^{4C}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、ＣＮ、ＯＲ^{a43}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b43}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a43}、ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b43}から独立して選択され、Ｒ^{4C}のＣ$_{1-6}$アルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されており；
Ｒ^{a43}、Ｒ^{b43}、Ｒ^{c43}、及びＲ^{d43}はそれぞれ、Ｈ、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、Ｒ^{a43}、Ｒ^{b43}、Ｒ^{c43}、及びＲ^{d43}のＣ$_{1-6}$アルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されているか、
あるいは、任意のＲ^{c43}及びＲ^{d43}は同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されており；
各Ｒ^{4D}は、Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＯＨから独立して選択される。
【０１５７】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、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－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、OR^{a4}、Ｃ（Ｏ）R^{b4}、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4のフェニル－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（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、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）－C_{1-3}アルキル－から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}のフェニル、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）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}は、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、５～６員ヘテロアリール、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、OR^{a41}、$S(O)_2R^{b41}$、及び$NR^{c41}R^{d41}$から独立して選択され、R^{4A}のC_{1-6}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_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；
R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}はそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及び５～６員ヘテロアリールから独立して選択され、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}のC_{1-6}アルキル及び５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；
各R^{4B}は、ハロ、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、４～７員ヘテロシクロアルキル、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、ＣＮ、OR^{a42}、Ｃ（Ｏ）R^{b42}、Ｃ（Ｏ）OR^{a42}、及び$NR^{c42}R^{d42}$から独立して選択され、R^{4B}の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、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）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；
R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}はそれぞれ、Ｈ、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５～７員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}の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５～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；
各R^{4C}は、C_{1-6}アルキル、ＣＮ、Ｃ（Ｏ）$NR^{c43}R^{d43}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a43}、$NR^{c43}R^{d43}$、及び$S(O)_2R^{b43}$から独立して選択され、R^{4C}のC_{1-6}アルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；
R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}はそれぞれ、Ｈ、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、R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}のC_{1-6}アルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されているか、
あるいは、任意のR^{c43}及びR^{d43}は同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；
各R^{4D}は、C_{1-3}アルキル及びＯＨから独立して選択される。

【０１５８】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、OR^{a4}、Ｃ（Ｏ

）R^{b4}、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4のC_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－及び（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}は、Ｄ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、OR^{a41}、SR^{a41}、及び$NR^{c41}R^{d41}$から独立して選択され、R^{4A}のC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されている。

【０１５９】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、C_{6-10}アリール－C_{1-3}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4のC_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－及び（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}は、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-3}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-3}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、ＣＮ、OR^{a41}、SR^{a41}、及び$NR^{c41}R^{d41}$から独立して選択され、R^{4A}のC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-3}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-3}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；
各R^{4B}は、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、OR^{a42}、$COOR^{a42}$、及び$NR^{c42}R^{d42}$から独立して選択され；
R^{a4}及びR^{b4}はそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、及びアゼチジニルから独立して選択され、フェニルは、ハロ、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１個または２個の基で任意選択的に置換されており；
R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択され；
R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される。

【０１６０】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、C_{6-10}アリール－C_{1-3}アルキル－及び（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－から選択され、R^4のC_{6-10}アリール－C_{1-3}アルキル－及び（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}は、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びOR^{a41}から独立して選択され；
各R^{a41}は、Ｈ及びC_{1-3}アルキルから独立して選択される。

【０１６１】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、ＯＨ及びハロから独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で任意選択的に置換されたC_6アリール－C_{1-3}アルキル－である。

【０１６２】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、ピリジン－２－イルメチル、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル、７Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル、２－フルオロフェノキシ、ヒドロキシ（ピリジン－２－イル）メチル、２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－８－イル）メチル、（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）メチル、（２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル、（１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル、（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２，３－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、ヒドロキシ（フェニル）メチル、フェニルスルホニル、アゼチジン－１－カルボニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イルメチル、２－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（６－メチル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（６－オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（（２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（３－オキソピペラジン－１－イル）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（（２－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）アミノ）メチル）ベンジル、２－（（（２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル、アミノ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル、（２，６－ジフルオロフェニル）（メチルアミノ）メチル、（２，６－ジフルオロフェニル）（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル、アミノ（２－フルオロフェニル）メチル、アミノ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル、（３－（オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル、２－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピロリジン－２－イル）メチル、２－（（１－アセチルピペリジン－４－イル）メチル）－６－フルオロベンジル、（２－（ジフルオロメトキシ）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、２－フルオロ－６－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、２－フルオロ－６－（１－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（２－フルオロ－６－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル、２－フルオロ－６－（１－（２－（メチルスルホニル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（６－オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル、２－フルオロ－６－（１－（（ｔｒａｎｓ）－３－（メチルアミノ）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、２－（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－フルオロベンジル、２－フルオロ－６－（１－（２－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ、（３－（（１－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）メチル、（３－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）メチル、（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）メチル、２－（（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）ベンジル、及び（６－メトキシピリジン－２－イル）メチルから選択される。

【０１６３】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、R^4は、ピリジン－２－イルメチル、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル、７Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル、２－フルオロフェノキシ、ヒドロキシ（ピリジン－２－イル）メチル、２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－８－イルメチル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イルメチル、（２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル、１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル、（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２，３－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、ヒドロキシ（フェニル）メチル、フェニルスルホニル、及びアゼチジン－１－カルボニルから選択される。

【０１６４】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Cy^1は、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^7置換基で任意選択的に置換されたC_{6-10}アリールである。

【０１６５】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Cy^1は、１個または２個の独立して選択されるR^7置換基で任意選択的に置換されたフェニルである。

【０１６６】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、各R^7は、ハロ、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、ＣＮ、及びNO_2から独立して選択される。

【０１６７】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Cy^1は、１個または２個の独立して選択されるR^7置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり、
各R^7は、ハロ、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、ＣＮ、及びNO_2から独立して選択される。

【０１６８】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Cy^1は、１個または２個の独立して選択されるR^7置換基で置換されたフェニルであり、
各R^7は、ハロ及びＣＮから独立して選択される。

【０１６９】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Cy^1は、C_{1-6}アルキル、ハロ、及びＣＮから独立して選択される１個または２個の置換基で任意選択的に置換されたフェニルである。

【０１７０】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Cy^1は、C_{1-6}アルキル及びＣＮから独立して選択される１個または２個の置換基で任意選択的に置換されたフェニルである。

【０１７１】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Cy^1は、非置換のフェニルである。

【０１７２】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Cy^1はシアノフェニルまたはシアノフルオロフェニルである。

【０１７３】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Cy^1はシアノフェニルである。

【０１７４】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Cy^1は３－シアノフェニルまたは３－シアノ－２－フルオロフェニルである。

【０１７５】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、
R^1はＨであり；
Cy^1は、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^7置換基で任意選択的に置換されたC_{6-10}アリールであり；
R^2は、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている。
【０１７６】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、
R^1はＨであり；
Cy^1は、１個または２個の独立して選択されるR^7置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；
R^2は、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている。
【０１７７】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、
R^1は、ＨまたはC_{1-6}アルキルであり；
R^2は、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で任意選択的に置換された５～６員ヘテロアリールであり；
R^4は、C_{6-10}アリール－C_{1-3}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4のC_{6-10}アリール－C_{1-3}アルキル－及び（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}は、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-3}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-3}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、ＣＮ、OR^{a41}、SR^{a41}、及び$NR^{c41}R^{d41}$から独立して選択され、R^{4A}のC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-3}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-3}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；
各R^{4B}は、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、OR^{a42}、$COOR^{a42}$、及び$NR^{c42}R^{d42}$から独立して選択されており；
Cy^1は、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^7置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；
R^{a4}及びR^{b4}はそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、及びアゼチジニルから独立して選択され、フェニルは、ハロ、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１個または２個の基で任意選択的に置換されており；
R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択され；

R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}はそれぞれ、H及びC_{1-6}アルキルから独立して選択され；
各R^{7}は、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びCNから独立して選択される。
【０１７８】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、
R^{1}は、ＨまたはC_{1-6}アルキルであり；
R^{2}は、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で任意選択的に置換された５～６員ヘテロアリールであり；
R^{4}は、C_{6-10}アリール－C_{1-3}アルキル－及び（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－から選択され、R^{4}のC_{6-10}アリール－C_{1-3}アルキル－及び（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}は、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びOR^{a41}から独立して選択され；
Cy^{1}は、C_{1-6}アルキル及びCNから独立して選択される１個または２個の置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；
各R^{a41}は、H及びC_{1-3}アルキルから独立して選択される。
【０１７９】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、
R^{1}は、H、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され；
R^{2}は、H、D、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、及びC_{2-6}アルキニルから選択され；
R^{4}は、C（O）R^{b4}、C（O）$NR^{c4}R^{d4}$、C（O）OR^{a4}、OC（O）R^{b4}、OC（O）$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C$（O）R^{b4}、$NR^{c4}C$（O）OR^{a4}、$NR^{c4}C$（O）$NR^{c4}R^{d4}$、S（O）R^{b4}、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され；
Cy^{1}は、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{7}置換基で任意選択的に置換されたC_{6-10}アリールであり；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；
各R^{7}は、ハロ、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、CN、及びNO_2から独立して選択される。
【０１８０】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、
R^{1}は、H、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され；
R^{2}は、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^{2}のC_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
R^{4}は、H、D、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、及びC_{2-6}アルキニルから選択され；
各R^{2A}は、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、C（O）R^{b21}、C（O）$NR^{c21}R^{d21}$、C（O）OR^{a21}、OC（O）R^{b21}、OC（O）$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C$（O）R^{b2}

^{1}、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、及び$S(O)_2R^{b21}$から独立して選択され；
Cy^{1}は、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{7}置換基で任意選択的に置換されたC_{6-10}アリールであり；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；
各R^{7}は、ハロ、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、ＣＮ、及びNO_2から独立して選択される。

【０１８１】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、
R^{1}はＨであり；
R^{2}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、及びC_{2-6}アルキニルから選択され；
R^{4}は、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$及び$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$から選択され；
Cy^{1}は、１個または２個の独立して選択されるR^{7}置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；
R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択され；
各R^{7}は、ハロ、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、ＣＮ、及びNO_2から独立して選択される。

【０１８２】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、
R^{1}はＨであり；
R^{2}は、５～６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^{2}の５～６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
R^{4}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、及びC_{2-6}アルキニルから選択され；
各R^{2A}は、Ｄ、ハロ、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、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、及び$S(O)R^{b21}$から独立して選択され；
Cy^{1}は、１個または２個の独立して選択されるR^{7}置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択され；
各R^{7}は、ハロ、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、ＣＮ、及びNO_2から独立して選択される。

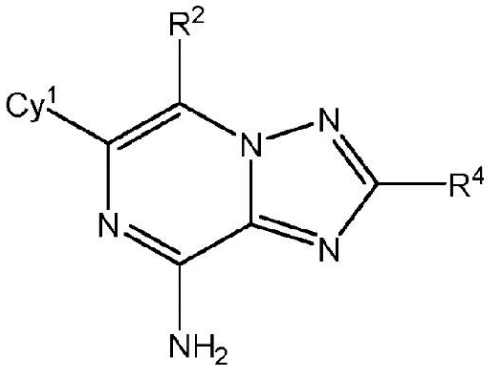
【０１８３】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、
R^{1}はＨであり；
R^{2}はＨであり；
R^{4}は$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$であり；
Cy^{1}はシアノフェニルであり；
R^{a4}及びR^{c4}はそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される。

【０１８４】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、
R^{1}はＨであり；
R^{2}は、５～６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され；

R^4はＨであり；
Cy^1はシアノフェニルである。
【０１８５】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、
R^1はＨであり；
R^2は、５～６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、５～６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個のC_{1-3}アルキル基で置換されており；
R^4は、フェニル－C_{1-3}アルキル－またはピリジル－C_{1-3}アルキル－であり、フェニル－C_{1-3}アルキル－及びピリジル－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、ＯＨ及びハロから独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で置換されており；
Cy^1はシアノフェニルである。
【０１８６】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、
R^1はＨであり；
R^2は、５～６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され；
R^4は、ＯＨ及びハロから独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で任意選択的に置換されたフェニル－C_{1-3}アルキル－であり；
Cy^1はシアノフェニルである。
【０１８７】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、
R^1はＨであり；
R^2はピリミジン－４－イルであり；
R^4は、ＯＨ及びハロから独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で任意選択的に置換されたフェニル－C_{1-3}アルキル－であり；
Cy^1はシアノフェニルである。
【０１８８】
式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩＩａ）：
【化８】



(IIIa)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数R^2、R^4、及びCy^1は、式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）の化合物について本明細書に示した定義に従って規定される。
【０１８９】
式（ＩＩＩａ）のいくつかの実施形態では、
Cy^1は、１個または２個の独立して選択されるR^7置換基で置換されたフェニルであり；
各R^7は、ハロ及びＣＮから独立して選択され；
R^2は、Ｈ、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2のC_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置

換基で置換されており；
各R^{2A}は、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、CN、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、及び$S(O)_2R^{b21}$から独立して選択され、$R^{2A}$の上記$C_{1-6}$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、$C_{6-10}$アリール、$C_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；
R^{a21}、R^{241}、R^{c21}、及びR^{d21}はそれぞれ、H、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、R^{a21}、R^{241}、R^{c21}、及びR^{d21}の上記C_{1-6}アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2B}は、D、ハロ、OH、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから独立して選択される。

【０１９０】

R^4は、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4のC_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}のC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}は、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、CN、OR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、及び$S(O)_2R^{b41}$から独立して選択され、R^{4A}のC_{1-6}アルキル、５C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選

択されるR^{4B}置換基で置換されており；
R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}はそれぞれ、H、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、フェニル、C$_{3-6}$シクロアルキル、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独立して選択され、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}のC$_{1-6}$アルキル、フェニル、C$_{3-6}$シクロアルキル、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それぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；
各R^{4B}は、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、フェニル、C$_{3-6}$シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、フェニル－C$_{1-3}$アルキル－、（C$_{3-6}$シクロアルキル）－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－、CN、OR^{a42}、C（O）R^{b42}、C（O）NR^{c42}R^{d42}、C（O）OR^{a42}、NR^{c42}R^{d42}、S（O）$_2$NR^{c42}R^{d42}、及びS（O）$_2$R^{b42}から独立して選択され、R^{4B}のC$_{1-6}$アルキル、フェニル、C$_{3-6}$シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、フェニル－C$_{1-3}$アルキル－、（C$_{3-6}$シクロアルキル）－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－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；
R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}はそれぞれ、H、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、フェニル、C$_{3-6}$シクロアルキル、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独立して選択され、R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}のC$_{1-6}$アルキル、フェニル、C$_{3-6}$シクロアルキル、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それぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；
各R^{4C}は、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、CN、OR^{a43}、C（O）R^{b43}、C（O）NR^{c43}R^{d43}、C（O）OR^{a43}、NR^{c43}R^{d43}、S（O）$_2$NR^{c43}R^{d43}、及びS（O）$_2$R^{b43}から独立して選択され、R^{4C}のC$_{1-6}$アルキル、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）－C$_{1-3}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；
R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}はそれぞれ、H、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、R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}のC$_{1-6}$アルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されているか、
あるいは、任意のR^{c43}及びR^{d43}は同じN原子に結合し、それらが結合するN原子とともに、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；
各R^{4D}は、C$_{1-3}$アルキル及びOHから独立して選択される。

【０１９１】

式（ＩＩＩａ）のいくつかの実施形態では、
Cy^{1}は３－シアノフェニルまたは３－シアノ－２－フルオロフェニルであり；
R^{2}は、H、５～１０員ヘテロアリール、及び４～７員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^{2}の５～１０員ヘテロアリール及び４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}は、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、及びOHから独立して選択され、R^{2A}の上記C$_{1-6}$アルキルは、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意選択的に置換されており；
各R^{2B}は、D、ハロ、及びOHから独立して選択され；
R^{4}は、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－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－、ＯＲ^{a4}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b4}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b4}から選択され、Ｒ^{4}のフェニル－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（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基で置換されており；

Ｒ^{a4}、Ｒ^{b4}、Ｒ^{c4}、及びＲ^{d4}はそれぞれ、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）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－から独立して選択され、Ｒ^{a4}、Ｒ^{b4}、Ｒ^{c4}、及びＲ^{d4}のフェニル、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）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基で置換されており；

各Ｒ^{4A}は、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、５～６員ヘテロアリール、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－、ＯＲ^{a41}、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b41}、及びＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}から独立して選択され、Ｒ^{4A}のＣ$_{1-6}$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$_{1-3}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で置換されており；

Ｒ^{a41}、Ｒ^{b41}、Ｒ^{c41}、及びＲ^{d41}はそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及び５～６員ヘテロアリールから独立して選択され、Ｒ^{a41}、Ｒ^{b41}、Ｒ^{c41}、及びＲ^{d41}のＣ$_{1-6}$アルキル及び５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で置換されており；

各Ｒ^{4B}は、ハロ、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、４～７員ヘテロシクロアルキル、（５～６員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－、ＣＮ、ＯＲ^{a42}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b42}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a42}、及びＮＲ^{c42}Ｒ^{d42}から独立して選択され、Ｒ^{4B}の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、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）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4C}置換基で置換されており；

Ｒ^{a42}、Ｒ^{b42}、Ｒ^{c42}、及びＲ^{d42}はそれぞれ、Ｈ、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５～７員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、Ｒ^{a42}、Ｒ^{b42}、Ｒ^{c42}、及びＲ^{d42}の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５～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4C}置換基で置換されており；

各Ｒ^{4C}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＣＮ、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a43}、ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b43}から独立して選択され、Ｒ^{4C}のＣ$_{1-6}$アルキル、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）－Ｃ$_{1-3}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されており；

Ｒ^{a43}、Ｒ^{b43}、Ｒ^{c43}、及びＲ^{d43}はそれぞれ、Ｈ、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、Ｒ^{a43}、Ｒ^{b43}、Ｒ^{c43}、及びＲ^{d43}のＣ$_{1-6}$アルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されるか、

あるいは、任意のＲ^{c43}及びＲ^{d43}は同じＮ原子に結合し、それらが結合するＮ原子とともに、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4D}置換基で置換されており；

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

【０１９２】

式（ＩＩＩａ）のいくつかの実施形態では、

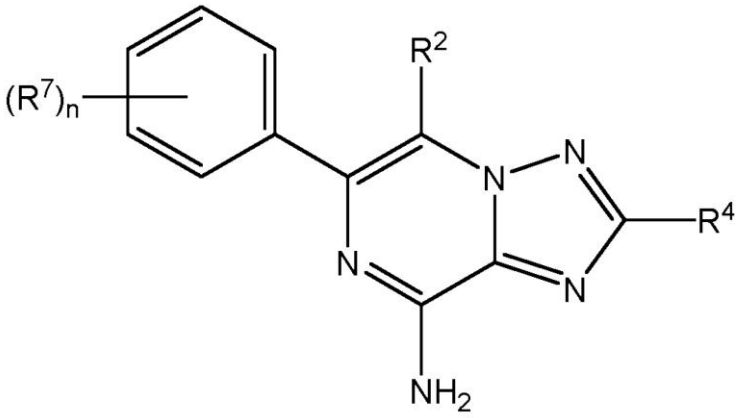
Ｒ^{2}は、５～６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、５～

６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個のＣ$_{1-3}$アルキル基で置換されており；
Ｒ^{4}は、フェニル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－またはピリジル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－であり、フェニル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－及びピリジル－Ｃ$_{1-3}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、ＯＨ及びハロから独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で置換されており；
Ｃｙ^{1}は３－シアノフェニルである。

【０１９３】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩＩｂ）：

【化９】



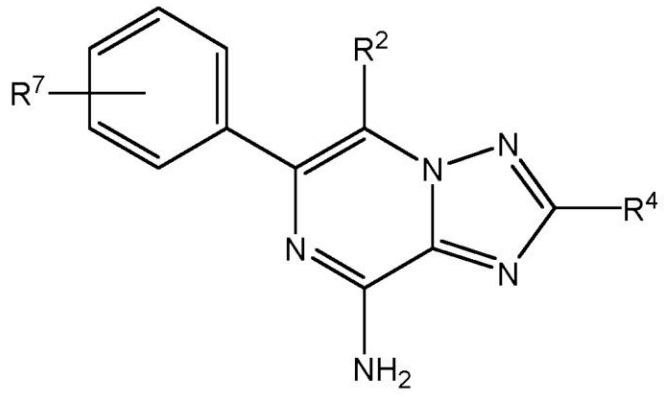
(IIIb)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、ｎは０～４の整数であり、変数Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、及びＲ^{7}は、式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）の化合物について本明細書に示した定義に従って規定される。

【０１９４】

式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩＩｃ）：

【化１０】



(IIIc)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、及びＲ^{7}は、式（Ｉ）及び（ＩＩＩ）の化合物について本明細書に示した定義に従って規定される。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、化合物は、前述の化合物のうち１つの（Ｓ）－エナンチオマー、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、化合物は、前述の化合物のうち１つの（Ｒ）－エナンチオマー、またはその薬学的に許容される塩である。

【０１９６】

さらに、明確性を目的として個々の実施形態に関連して記載される本発明の特定の特徴は、組み合わせることで単一の実施形態としても提供され得るものと理解される。逆に、簡潔性を目的として単一の実施形態に関連して記載される本発明の種々の特徴は、個別に提供することも、または任意の好適なサブコンビネーションで提供することもできる。

【０１９７】
本明細書の様々な箇所で、二価結合置換基が記載されている。具体的には、各二価結合置換基には、順方向形態及び逆方向形態両方の結合置換基を含むことが意図される。例えば、－ＮＲ（ＣＲ’Ｒ’）－は、－ＮＲ（ＣＲ’Ｒ’）－と－（ＣＲ’Ｒ’）－ＮＲ－の両方を含む。構造が明確に結合基を必要とする場合、その基について列挙されるマーカッシュ変数は結合基であると理解される。
【０１９８】
「ｎ員」（ｎは整数）という用語は、通常、ある部分における環形成原子の数を表し、この場合の環形成原子の数は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員ヘテロアリール環の例であり、ピリジルは６員ヘテロアリール環の例であり、１，２，３，４－テトラヒドロ－ナフタレンは１０員シクロアルキル基の例である。
【０１９９】
本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換される」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、置換は化学的に接近可能な任意の位置で起こり得る。本明細書で使用される場合、「置換される」という用語は、水素原子が除去され、置換基で置き換えられることを意味する。単一の二価置換基、例えばオキソは、２個の水素原子を置換することができる。所与の原子での置換は価数によって制限されると理解すべきである。
【０２００】
本明細書で使用される場合、「各『変数』は独立して選択される」という語句は、「出現ごとに『変数』が選択される」と実質的に同じことを意味する。
【０２０１】
定義全体を通じて、「Ｃ$_{ｎ－ｍ}$」という用語は、端点を含む範囲を示し、この場合、ｎ及びｍは整数であり、炭素数を示す。例として、Ｃ$_{１－３}$、Ｃ$_{１－４}$、Ｃ$_{１－６}$などが挙げられる。
【０２０２】
本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「Ｃ$_{ｎ－ｍ}$アルキル」という用語は、ｎ～ｍ個の炭素を有する直鎖または分枝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、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、ｎ－プロピル（ｎ－Ｐｒ）、イソプロピル（ｉＰｒ）、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルなどの化学基；２－メチル－１－ブチル、ｎ－ペンチル、３－ペンチル、ｎ－ヘキシル、１，２，２－トリメチルプロピルなどのような高級同族体が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個の炭素原子、１～４個の炭素原子、１～３個の炭素原子、または１～２個の炭素原子を含有する。
【０２０３】
本明細書で使用される「Ｃ$_{ｎ－ｍ}$アルケニル」は、１つ以上の二重炭素－炭素結合とｎ～ｍ個の炭素を有するアルキル基を指す。アルケニル基の例として、エテニル、ｎ－プロペニル、イソプロペニル、ｎ－ブテニル、ｓｅｃ－ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルケニル部分は、２～６個、２～４個、または２～３個の炭素原子を含有する。
【０２０４】
本明細書で使用される「Ｃ$_{ｎ－ｍ}$アルケニル」は、１つ以上の三重炭素－炭素結合とｎ～ｍ個の炭素を有するアルキル基を指す。アルキニル基の例として、エチニル、プロピン－１－イル、プロピン－２－イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキニル部分は、２～６個、２～４個、または２～３個の炭素原子を含有する。
【０２０５】
本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「Ｃ$_{ｎ－ｍ}$アルコキシ」という用語は、式－Ｏ－アルキルの基であって、式中のアルキル基がｎ～ｍ

個の炭素を有する基を指す。アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、ｎ－プロポキシ及びイソプロポキシ）、ブトキシ（例えば、ｎ－ブトキシ及びｔｅｒｔ－ブトキシ）などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。

【０２０６】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は、式－ＮＨ$_2$の基を指す。

【０２０７】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アリール」という用語は、単環式または多環式（例えば、２個、３個、または４個の縮合環を有する）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～ｍ個の環炭素原子を有するアリール基を指す。アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、アリール基は５～１０個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基はフェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。

【０２０８】

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

【０２０９】

本明細書で使用される場合、「Ｃ$_{n-m}$ハロアルコキシ」は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する、式－Ｏ－ハロアルキルの基を指す。ハロアルコキシ基の例として、ＯＣＦ$_3$及びＯＣＨＦ$_2$が挙げられる。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシ基はフッ素化のみされている。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。

【０２１０】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「Ｃ$_{n-m}$ハロアルキル」という用語は、１個のハロゲン原子から２ｓ＋１個のハロゲン原子までを有するアルキル基を指し、この場合、ハロゲン原子は同じであっても異なっていてもよく、「ｓ」はアルキル基にある炭素原子の数であり、アルキル基はｎ～ｍ個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基はフッ素化のみされている。いくつかの実施形態では、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。ハロアルキル基の例として、ＣＦ$_3$、Ｃ$_2$Ｆ$_5$、ＣＨＦ$_2$、ＣＨ$_2$Ｆ、ＣＣｌ$_3$、ＣＨＣｌ$_2$、Ｃ$_2$Ｃｌ$_5$などが挙げられる。

【０２１１】

本明細書で使用される「チオ」という用語は、式－ＳＨの基を指す。

【０２１２】

本明細書で使用される「カルボニル」という用語は、式－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$の基を指す。

【０２１３】

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

【０２１４】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「Ｃ$_{n-m}$アルキルアミノ」という用語は、式－ＮＨ（アルキル）の基であって、式中のアルキル基がｎ～ｍ個の炭素原子を有する基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。

【０２１５】

本明細書で使用される「Ｃ$_{n-m}$アルコキシカルボニル」という用語は、式－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキルの基であって、式中のアルキル基がｎ～ｍ個の炭素原子を有する基を指す。い

くつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。

【０２１６】

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

【０２１７】

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

【０２１８】

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

【０２１９】

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

【０２２０】

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

【０２２１】

本明細書で使用される「ジ（C_{n-m}アルキル）アミノスルホニル」という用語は、式－$S(O)_2N$（アルキル）$_2$の基であって、式中の各アルキル基がｎ～ｍ個の炭素原子を独立して有する基を指す。いくつかの実施形態では、各アルキル基は独立して、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。

【０２２２】

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

【０２２３】

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

【０２２４】

本明細書で使用される「ジ（C_{n-m}アルキル）アミノスルホニルアミノ」という用語は、式－$NHS(O)_2N$（アルキル）$_2$の基であって、式中の各アルキル基がｎ～ｍ個の炭素原子を独立して有する基を指す。いくつかの実施形態では、各アルキル基は独立して、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。

【０２２５】

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

【０２２６】

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

１～３個の炭素原子を有する。
【０２２７】
本明細書で使用される「ジ（Ｃ$_{n-m}$アルキル）アミノカルボニルアミノ」という用語は、式－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（アルキル）$_2$の基であって、式中の各アルキル基がｎ～ｍ個の炭素原子を独立して有する基を指す。いくつかの実施形態では、各アルキル基は独立して、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０２２８】
本明細書で使用される「Ｃ$_{n-m}$アルキルカルバミル」という用語は、式－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（アルキル）の基であって、式中のアルキル基がｎ～ｍ個の炭素原子を有する基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０２２９】
本明細書で使用される「Ｃ$_{n-m}$アルキルチオ」という用語は、式－Ｓ－アルキルの基であって、式中のアルキル基がｎ～ｍ個の炭素原子を有する基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０２３０】
本明細書で使用される「Ｃ$_{n-m}$アルキルスルフィニル」という用語は、式－Ｓ（Ｏ）－アルキルの基であって、式中のアルキル基がｎ～ｍ個の炭素原子を有する基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０２３１】
本明細書で使用される「Ｃ$_{n-m}$アルキルスルホニル」という用語は、式－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキルの基であって、式中のアルキル基がｎ～ｍ個の炭素原子を有する基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０２３２】
本明細書で使用される「シアノ－Ｃ$_{1-n}$アルキル」という用語は、式－（Ｃ$_{1-n}$アルキレン）－ＣＮの基であって、式中のアルキル基が１～ｎ個の炭素原子を有する基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有し、例えば－（Ｃ$_{1-3}$アルキレン）－ＣＮである。
【０２３３】
本明細書で使用される「ＨＯ－Ｃ$_{1-n}$アルキル」という用語は、式－（Ｃ$_{1-n}$アルキレン）－ＯＨの基であって、式中のアルキル基が１～ｎ個の炭素原子を有する基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有し、例えば－（Ｃ$_{1-3}$アルキレン）－ＯＨである。
【０２３４】
本明細書で使用される「Ｃ$_{1-n}$アルコキシ－Ｃ$_{1-n}$アルキル」という用語は、式－（Ｃ$_{1-n}$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_{1-n}$アルキル）の基であって、式中のアルキル基が１～ｎ個の炭素原子を有する基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有し、例えば－（Ｃ$_{1-6}$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）である。
【０２３５】
本明細書で使用される「カルボキシ」という用語は、式－Ｃ（Ｏ）ＯＨの基を指す。
【０２３６】
本明細書で使用される「ジ（Ｃ$_{n-m}$－アルキル）アミノ」という用語は、式－Ｎ（アルキル）$_2$の基であって、２つのアルキル基がそれぞれ独立してｎ～ｍ個の炭素原子を有する基を指す。いくつかの実施形態では、各アルキル基は独立して、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０２３７】
本明細書で使用される「ジ（Ｃ$_{n-m}$－アルキル）カルバミル」という用語は、式－Ｃ（

Ｏ）Ｎ（アルキル）$_2$の基であって、式中の２つのアルキル基がそれぞれ独立してｎ～ｍ個の炭素原子を有する基を指す。いくつかの実施形態では、各アルキル基は独立して、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。

【０２３８】

本明細書で使用される「Ｃ$_{ｎ－ｍ}$アルキルカルボニルオキシ」という用語は、式－ＯＣ（Ｏ）－アルキルの基であって、式中のアルキル基がｎ～ｍ個の炭素原子を有する基である。

【０２３９】

本明細書で使用される場合、「アミノカルボニルオキシ」は、式－ＯＣ（Ｏ）－ＮＨ$_2$の基である。

【０２４０】

本明細書で使用される場合、「Ｃ$_{ｎ－ｍ}$アルキルアミノカルボニルオキシ」は、式－ＯＣ（Ｏ）－ＮＨ－アルキルの基であって、式中のアルキル基がｎ～ｍ個の炭素原子を有する基である。

【０２４１】

本明細書で使用される場合、「ジ（Ｃ$_{ｎ－ｍ}$アルキル）アミノカルボニルオキシ」は、式－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（アルキル）$_2$の基であって、式中の各アルキル基が独立してｎ～ｍ個の炭素原子を有する基である。

【０２４２】

本明細書で使用される場合、「Ｃ$_{ｎ－ｍ}$アルコキシカルボニルアミノ」は、式－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{ｎ－ｍ}$アルキル）の基であって、式中のアルキル基がｎ～ｍ個の炭素原子を有する基を指す。

【０２４３】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、環状アルキル基及び環状アルケニル基を含む非芳香族環状炭化水素を指す。シクロアルキル基は、単環式または多環式の（例えば、２個の縮合環を有する）基、スピロ環、及び架橋環（例えば、架橋ビシクロアルキル基）を含み得る。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソまたはスルフィドで任意選択的に置換されていてもよい（例えば、Ｃ（Ｏ）またはＣ（Ｓ））。また、シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環と縮合された（すなわち、共通する結合を有する）１つ以上の芳香族環を有する部分、例えばシクロペンタン、シクロヘキサンなどのベンゾ誘導体またはチエニル誘導体が含まれる。縮合芳香族環を含有するシクロアルキル基は、縮合芳香族環の環形成原子を含め、任意の環形成原子を介して結合することができる。シクロアルキル基は、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個の環形成炭素（すなわちＣ$_{3－10}$）を有し得る。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは単環式または二環式のＣ$_{3－10}$シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルはＣ$_{3－7}$単環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルはＣ$_{4－7}$単環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルはＣ$_{4－10}$のスピロ環式または架橋式シクロアルキル（例えば、架橋ビシクロアルキル基）である。シクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、キュバン、アダマンタン、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、ビシクロ［２．２．２］オクタニル、スピロ［３．３］ヘプタニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【０２４４】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから選択される少なくとも１個のヘテロ原子環員を有する単環式または多環式の（例えば、２個の縮合環を有する）芳香族複素環を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから独立して選択される１個、２個、３個、または４個のヘテロ原子環員

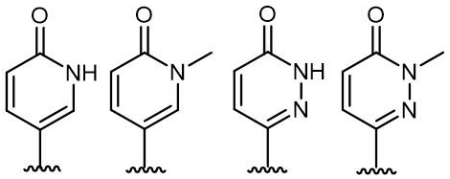
を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール部分において環を形成する任意のＮは、Ｎ－オキシドであり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから独立して選択される１個、２個、３個、または４個のヘテロ原子環員を有する、５～１０員の単環式または二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１個、２個、３個、または４個のヘテロ原子環員を有する、５～１０員の単環式または二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから独立して選択される１個または２個のヘテロ原子環員を有する、５～６員の単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１個または２個のヘテロ原子環員を有する、５～６員の単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、３～１０個、４～１０個、５～１０個、５～７個、３～７個、または５～６個の環形成原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、１～４個の環形成ヘテロ原子、１～３個の環形成ヘテロ原子、１～２個の環形成ヘテロ原子、または１個の環形成ヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基に複数のヘテロ原子環員が含まれる場合、ヘテロ原子は同じであっても異なっていてもよい。ヘテロアリール基の例として、チエニル（またはチオフェニル）、フリル（またはフラニル）、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、１，２，３－トリアゾリル、テトラゾリル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－トリアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル及び１，２－ジヒドロ－１，２－アザボリン、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、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、トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、インダゾリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２４５】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも１つの非芳香族環（飽和環または部分不飽和環）を有する単環式または多環式の複素環を指し、ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子の１つ以上が、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから選択されるヘテロ原子で置換され、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、１つ以上のオキソまたはスルフィドで任意選択的に置換されていてもよい（例えば、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、Ｃ（Ｓ）、またはＳ（Ｏ）$_2$など）。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子が任意選択的に１つ以上のオキソまたはスルフィドで置換される場合、上記基のＯまたはＳは、本明細書で指定される環形成原子の数に追加される（例えば、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イルは６員ヘテロシクロアルキル基であり、環形成炭素原子がオキソ基で置換されており、６員ヘテロシクロアルキル基がさらにメチル基で置換されている）。ヘテロシクロアルキル基には、単環式及び多環式の（例えば、２個の縮合環を有する）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３～１０員、４～１０員、５～１０員、４～７員、５～７員、または５～６員のヘテロシクロアルキル基が含まれる。ヘテロシクロアルキル基にはまた、スピロ環及び架橋環も含まれ得る（例えば、環形成炭素原子の１つ以上が、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから独立して選択されるヘテロ原子で置換された５～１０員の架橋ビヘテロシクロアルキル環）。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合することができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、０～３個の二重結合を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、０～２個の二重結合を含む。

【０２４６】
また、ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族複素環と縮合された（すなわち、共通する結合を有する）１つ以上の芳香族環を有する部分、例えばピペリジン、モルホリン、アゼピンなどのベンゾ誘導体またはチエニル誘導体が含まれる。縮合芳香族環を含有するヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香族環の環形成原子を含め、任意の環形成原子を介して結合することができる。
【０２４７】
いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、３～１０個の環形成原子、４～１０個の環形成原子、３～７個の環形成原子、または５～６個の環形成原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、１～４個のヘテロ原子、１～３個のヘテロ原子、１～２個のヘテロ原子、または１個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから独立して選択される１個または２個のヘテロ原子を有し、１つ以上の酸化環員を有する単環式４～６員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから独立して選択される１個、２個、３個、または４個のヘテロ原子を有し、１つ以上の酸化環員を有する、単環式または二環式の５～１０員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１個、２個、３個、または４個のヘテロ原子を有し、１つ以上の酸化環員を有する、単環式または二環式の５～１０員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１個、２個、３個、または４個のヘテロ原子を有し、１つ以上の酸化環員を有する、単環式５～６員ヘテロシクロアルキルである。
【０２４８】
ヘテロシクロアルキル基の例として、ピロリジン－２－オン（または２－オキソピロリジニル）、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、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、ベンザザペン、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、オキソビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、ジアザビシクロ［３．２．１］オクタニル、オキソビシクロ［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、オキソ－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、オキソ－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、オキソ－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、オキソ－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、オキソ－ジアザスピロ［４．４］ノナニル、オキソ－ジヒドロピリダジニル、オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタニル、オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジニル、３－オキソピペラジニル、オキソ－ピロリジニル、オキソ－ピリジニルなどが挙げられる。例えば、ヘテロシクロアルキル基として、以下の基（Ｎ－メチル置換があるものとないもの）が挙げられる：

【化１１】



。

【０２４９】

本明細書で使用される場合、「Ｃｏ－ｐシクロアルキル－Ｃｎ－ｍアルキル－」は、シクロアルキルがｏ～ｐ個の炭素原子を有し、アルキレン結合基がｎ～ｍ個の炭素原子を有する、式シクロアルキル－アルキレン－の基を指す。

【０２５０】

本明細書で使用される場合、「Ｃｏ－ｐアリール－Ｃｎ－ｍアルキル－」は、アリールがｏ～ｐ個の炭素原子を有し、アルキレン結合基がｎ～ｍ個の炭素原子を有する、式アリール－アルキレン－の基を指す。

【０２５１】

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

【０２５２】

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

【０２５３】

本明細書で使用される場合、「アルキル結合基」は、二価の直鎖または分枝状アルキル結合基（「アルキレン基」）である。例えば、「Ｃｏ－ｐシクロアルキル－Ｃｎ－ｍアルキル－」、「Ｃｏ－ｐアリール－Ｃｎ－ｍアルキル－」、「フェニル－Ｃｎ－ｍアルキル－」、「ヘテロアリール－Ｃｎ－ｍアルキル－」、及び「ヘテロシクロアルキル－Ｃｎ－ｍアルキル－」は、アルキル結合基を含有する。「アルキル結合基」または「アルキレン基」の例として、メチレン、エタン－１，１－ジイル、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジリル、プロパン－１，２－ジイル、プロパン－１，１－ジイルなどが挙げられる。

【０２５４】

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、ピリジン環など）を指す。特に記載のない限り、これらの環は、その原子の価数を超えないという条件で任意の環員に結合することができる。例えば、アゼチジン環は、その環のどの位置で結合してもよく、ゆえにピリジン－３－イル環は３位で結合している。

【０２５５】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、二価の置換基である酸素原子（すなわち、＝Ｏ）を指し、炭素に結合したときにカルボニル基（例えば、Ｃ＝ＯまたはＣ（Ｏ））を形成するか、またはヘテロ原子である窒素もしくは硫黄に結合してニトロソ基、スルフィニル基、もしくはスルホニル基を形成する。

【０２５６】

本明細書で使用される「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、例えば、R^7またはR^{2A}の各出現が、出現ごとに、該当する一覧から独立して選択されることを意味する。

【０２５７】

本明細書に記載の化合物は、非対称（例えば、１つ以上の立体中心を有する）であり得る。特に記載のない限り、エナンチオマー及びジアステレオマーなどの立体異性体すべてを意図する。不斉置換された炭素原子が含まれる本開示の化合物は、光学活性体またはラセミ体の形態で単離されていてもよい。光学不活性の出発物質から光学活性形態をどのよ

うに調製するかに関する方法は、当技術分野において公知であり、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成によるものなどがある。オレフィン、Ｃ＝Ｎ二重結合などの多くの幾何異性体もまた、本明細書に記載の化合物に存在し得るが、本発明ではそのような安定な異性体のすべてを企図する。本開示の化合物のシス幾何異性体及びトランス幾何異性体が記載されているが、これらは異性体の混合物として単離されていても、分離された異性体形態として単離されていてもよい。いくつかの実施形態では、化合物は（Ｒ）－配置を有する。いくつかの実施形態では、化合物は（Ｓ）－配置を有する。本明細書で提供される式（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）など）は、化合物の立体異性体を含む。

【０２５８】

化合物のラセミ混合物の分割は、当技術分野において公知である多数の方法のいずれかによって実施することができる。例示的な方法として、光学活性な塩生成有機酸である酸性キラル分割剤を使用する分別再結晶法が挙げられる。分別再結晶法に適した分割剤は、例えば光学活性酸、例えば、Ｄ体及びＬ体の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、またはβ－カンファースルホン酸などの種々の光学活性カンファースルホン酸である。分別結晶化法に適した他の分割剤としては、立体異性的に純粋な形態のα－メチルベンジルアミン（例えば、Ｓ体及びＲ体、またはジアステレオマー的に純粋な形態）、２－フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、Ｎ－メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、１，２－ジアミノシクロヘキサンなどが挙げられる。

【０２５９】

ラセミ混合物の分割はまた、光学活性分割剤（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行うこともできる。好適な溶出溶媒組成を当業者は判断することができる。

【０２６０】

本明細書で提供される化合物には互変異性体も含まれる。互変異性体は、プロトンの移動に伴った、単結合と隣接する二重結合との交換により生じる。互変異性体は、同じ実験式及び同じ全電荷を有するプロトン化状態の異性体であるプロトトロピー互変異性体を含む。例示的なプロトトロピー互変異性体して、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つ以上の位置を占有し得る環状形態、例えば１Ｈ－及び３Ｈ－イミダゾール、１Ｈ－、２Ｈ－、及び４Ｈ－１，２，４－トリアゾール、１Ｈ－及び２Ｈ－イソインドール、２－ヒドロキシピリジン及び２－ピリドン、ならびに１Ｈ－及び２Ｈ－ピラゾールが挙げられる。互変異性体は、平衡状態であっても、または適切な置換によって一方の形態に立体的に固定されたものでもよい。

【０２６１】

すべての化合物及びその薬学的に許容される塩は、水及び溶媒などの他の物質とともに存在していても（例えば、水和物及び溶媒和物）、または単離されていてもよい。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、化合物の調製は、例えば、目的とする反応の触媒作用、または酸付加塩などの塩形態の形成に影響を及ぼす、酸または塩基の添加を伴ってもよい。

【０２６３】

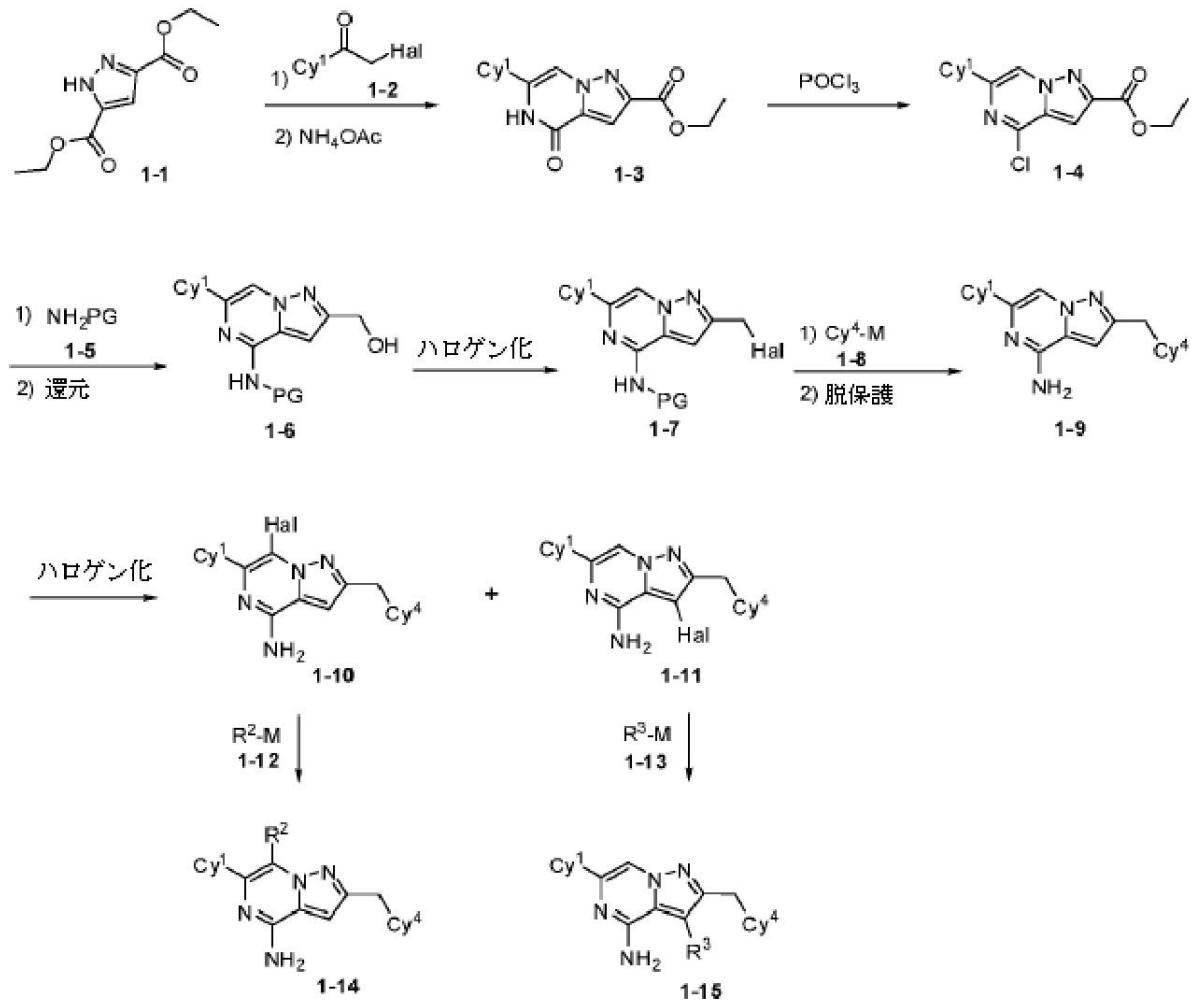
いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物またはその塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離される」とは、化合物が形成または検出された環境から少なくとも部分的にまたは実質的に化合物が分離されていることを意味する。部分的分離物には、例えば、本明細書で提供される化合物の濃縮された組成物を含み得る。実質的な分離物には、本明細書で提供される化合物またはその塩を少なくとも約５０重量％、少なくとも約６０重量％、少なくとも約７０重量％、少なくとも約８０重量％、少なくとも約９０重量％、少なくとも約９５重量％、少なくとも約９７重量％、または少なくとも約９９重量％含有する組成物を含み得る。化合物及びその塩の単離方法は、当技術分野において日常的なものである。

【０２６４】
本明細書で使用される「化合物」という用語は、図示された構造の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体すべてを含むことを意味する。ある特定の互変異性体であることが名称または構造によって特定される本明細書の化合物は、特に指定のない限り、他の互変異性体を含むことを意図する。
【０２６５】
「薬学的に許容される」という語句は、このような化合物、物質、組成物、及び／または剤形が、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴うことなく、堅実な医学的判断の範囲内で、ヒト及び動物の組織に接触させて使用するのに適しており、妥当なベネフィット／リスク比に見合うことを指して本明細書で使用される。
【０２６６】
本出願は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩も含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」とは、既存の酸部分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、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の薬学的に許容される塩には、例えば非毒性の無機酸または有機酸から形成された親化合物の従来的な非毒性塩が含まれる。本開示の薬学的に許容される塩は、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から、従来の化学的方法によって合成することができる。一般に、そのような塩は、遊離酸形態または遊離塩基形態のこれらの化合物を化学量論量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中、またはその２種の混合媒中で反応させることにより調製することができ、一般に、溶媒は、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、またはブタノール）、またはアセトニトリル（ＡＣＮ）などの非水性媒が好ましい。好適な塩の一覧は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８５，ｐ．１４１８及びＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，６６，２（１９７７）に記載されており、それぞれが全体として参照により本明細書に組み込まれる。
【０２６７】
合成
当業者であれば理解されるだろうが、本明細書で提供される化合物は、その塩及び立体異性体を含め、公知の有機合成技術を使用して調製することができ、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。
【０２６８】
式１－１４及び１－１５の化合物は、スキーム１に概要を示す合成経路を経由して調製することができる。カルボニル付加体１－２（ＨａｌはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩなどのハロゲン化物）による市販の出発物質１－１のアルキル化と、それに続く酢酸アンモニウムなどの適切な試薬を使用した、高温での縮合反応により二環式化合物１－３を生成する。次に、化合物１－３を塩化ホスホリル（$POCl_3$）などの試薬と反応させると、中間体１－４を得ることができる。中間体１－４とアミン付加体１－５（ＰＧは２，４－ジメトキシベンジルなどの好適な保護基）との芳香族求核置換（S_NAr）反応と、それに続く好適な還元剤（例えばＤＩＢＡＬ－Ｈ）でのエステル官能基の還元によりアルコール１－６を得る。三臭化リン（PBr_3）などの適切な試薬による１－６のハロゲン化により中間体１－７を生成する。次に、標準的な鈴木クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）、または標準的なスティルクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）、または標準的な根岸クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）で、化合物１－７を式１－８の付加体とクロスカップリングして、クロスカップリング生成物を得ることで、保護基の除去を行い、中間体１－９を生成することができる。式中、Ｍはボロン酸、ボロン酸エステル、または適切に置

換された金属である［例えば、ＭはＢ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］。いくつかの実施形態では、Ｃｙ^{4}は、Ｒ^{4}またはＲ^4－Ｒ^{4a}であり得る。Ｎ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）などの適切な試薬で１－９をハロゲン化すると、２つの異性体１－１０及び１－１１が得られる。次に、１－７からの１－９の調製について記載したものと同様の反応条件を用いて、２つの異性体１－１０及び１－１１を付加体１－１２または１－１３のいずれかと反応させることにより最終生成物１－１４及び１－１５を調製することができる。

スキーム１．

【化１２】



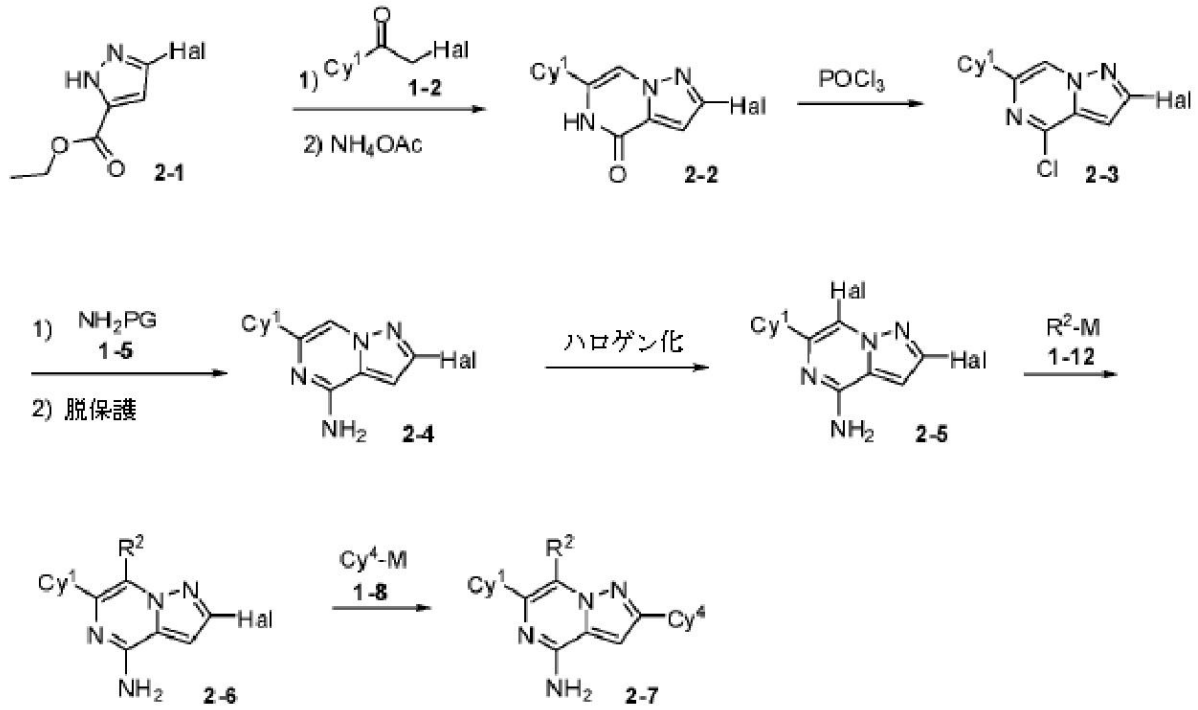
【０２６９】

式２－７の化合物は、スキーム２に概要を示す合成経路を経由して調製することができる。カルボニル付加体１－２による市販の出発物質２－１（ＨａｌはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩなどのハロゲン化物）のアルキル化と、それに続く酢酸アンモニウムなどの適切な試薬を使用した、高温での縮合により二環式化合物２－２を生成する。次に、化合物２－２を塩化ホスホリル（ＰＯＣｌ$_3$）などの好適な試薬と反応させると、中間体２－３を得ることができる。中間体２－３とアミン付加体１－５（ＰＧは２，４－ジメトキシベンジルなどの好適な保護基）との芳香族求核置換（Ｓ$_N$Ａｒ）反応と、それに続く保護基の除去により化合物２－４を得る。Ｎ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）などの好適な試薬で２－４をハロゲン化すると、化合物２－５が得られる。次に、標準的な鈴木クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）、または標準的なスティルクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）、または標準的な根岸クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）で、中間体２－５を式１－１２の付加体とクロスカップリングして、化合物２－６を得ることができる。式中、

Ｍはボロン酸、ボロン酸エステル、または適切に置換された金属である［例えば、ＭはＢ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］。次に、２－５からの２－６の調製についての記載と同様の手順を用いて、化合物１－８による２回目のクロスカップリング反応を中間体２－６に行い、生成物２－７を得る。

スキーム２．

【化１３】

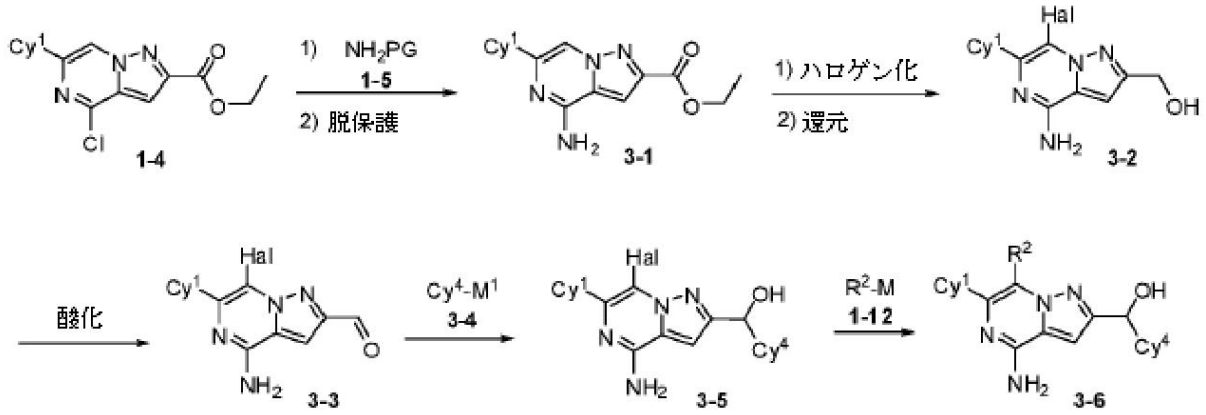


【０２７０】

式３－６の化合物は、スキーム３に概要を示す合成経路を経由して調製することができる。化合物１－４（スキーム１に記載の手順を使用して調製）とアミン付加体１－５（ＰＧは２，４－ジメトキシベンジルなどの好適な保護基）との芳香族求核置換（Ｓ$_N$Ａｒ）反応と、それに続く保護基の除去により中間体３－１を得る。Ｎ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）などの適切な試薬による３－１のハロゲン化と、それに続く好適な還元剤（例えばＤＩＢＡＬ－Ｈ）でのエステル官能基の還元により、アルコール３－２を生成する。次に、中間体３－２を適切な酸化剤（例えば、デス・マーチンペルヨージナン）で酸化すると、アルデヒド３－３を得ることができる。次に、３－３と３－４（Ｍ^{1}は、ＭｇＢｒまたはＬｉなどの金属基）との付加反応により、２級アルコール３－５を得る。標準的な鈴木クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）、または標準的なスティルクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）、または標準的な根岸クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）での、中間体３－５と式１－１２の付加体とのクロスカップリング反応により、最終生成物３－６を調製することができる。式中、Ｍはボロン酸、ボロン酸エステル、または適切に置換された金属である［例えば、ＭはＢ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］。

スキーム３．

【化１４】

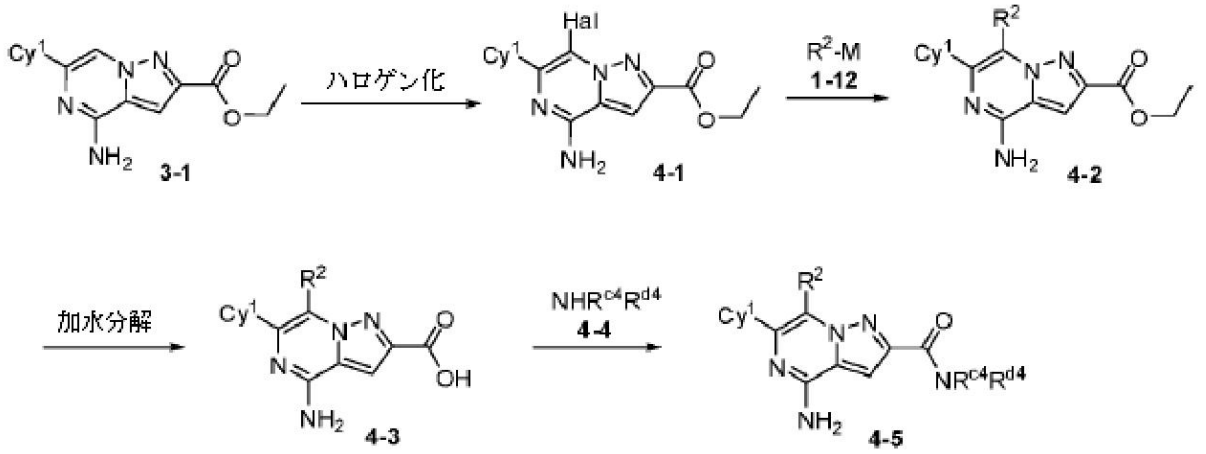


【０２７１】

式４－５の化合物は、スキーム４に概要を示す合成経路を経由して調製することができる。Ｎ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）などの適切な試薬と化合物３－１（スキーム３の手順を使用して調製）とのハロゲン化反応により、化合物４－１（ＨａｌはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩなどのハロゲン化物）を得る。次に、標準的な鈴木クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）、または標準的なスティルクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）、または標準的な根岸クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）で、化合物４－１を式１－１２の付加体とクロスカップリングして、中間体４－２を生成することができる。式中、Ｍはボロン酸、ボロン酸エステル、または適切に置換された金属である［例えば、ＭはＢ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］。水酸化ナトリウムなどの好適な試薬による４－２の加水分解により、カルボン酸４－３を得る。次に、カップリング試薬としてＨＡＴＵを、塩基としてＤＩＰＥＡを使用するなどの標準的なアミドカップリング条件下で、化合物４－３をアミン４－４と反応させ、生成物４－５を生成することができる。

スキーム４．

【化１５】



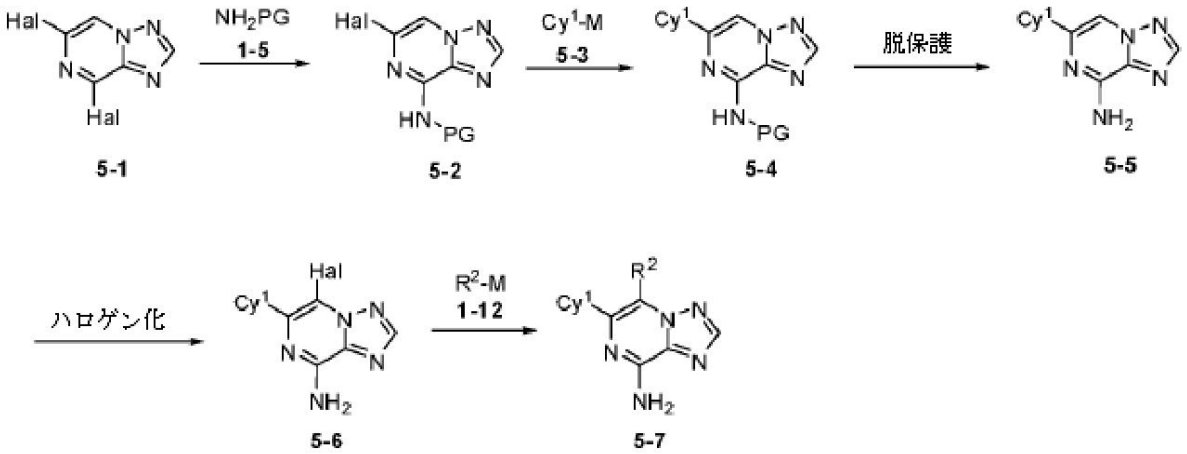
【０２７２】

式５－７の化合物は、スキーム５に概要を示す合成経路を経由して調製することができる。市販の出発物質５－１（ＨａｌはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩなどのハロゲン化物）とアミン１－５（ＰＧは２，４－ジメトキシベンジルなどの好適な保護基）との芳香族求核置換（S_NAr）反応により化合物５－２を得る。次に、標準的な鈴木クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）、または標準的なスティルクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）、または標準的な根岸ク

ロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）で、化合物５－２を式５－３の付加体とクロスカップリングして、中間体５－４を生成することができる。式中、Ｍはボロン酸、ボロン酸エステル、または適切に置換された金属である［例えば、ＭはＢ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］。５－４の保護基を除去して化合物５－５を得ることができる。Ｎ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）などの適切な試薬で５－５をハロゲン化すると、中間体５－６が得られる。次に、５－２からの５－４の調製について記載したものと同様の手順を用いて、化合物５－６を式１－１２の付加体とクロスカップリングすると、生成物５－７を得ることができる。

スキーム５．

【化１６】

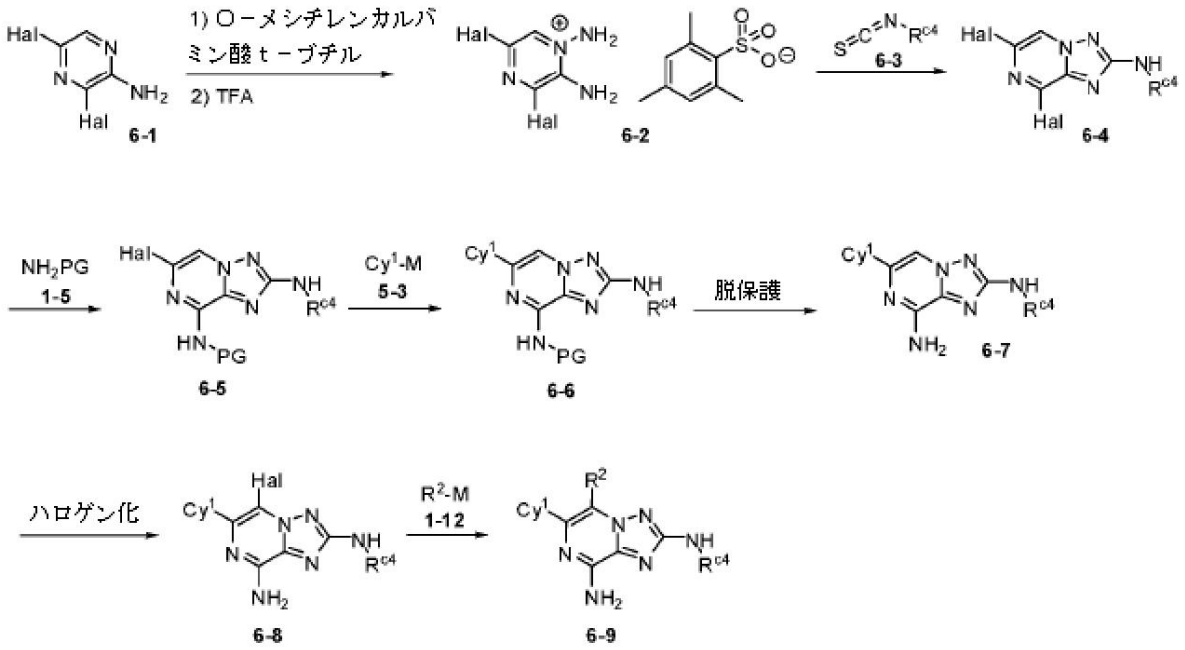


【０２７３】

式６－９の化合物は、スキーム６に概要を示す合成経路を経由して調製することができる。市販の出発物質６－１（ＨａｌはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩなどのハロゲン化物）をＯ－メシチレンカルバミン酸ｔ－ブチル（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９７５，１２，１０７）などの適切な試薬と反応させて、ピラジニウム塩６－２を形成することができる。次に、中間体６－２を式６－３の付加体と縮合反応させて、化合物６－４を形成することができる。６－４とアミン１－５（ＰＧは２，４－ジメトキシベンジルなどの好適な保護基）との芳香族求核置換（S_NAr）反応により化合物６－５を得る。標準的な鈴木クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）、または標準的なスティルクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）、または標準的な根岸クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）での、中間体６－５と式５－３の付加体とのクロスカップリング反応により、化合物６－６を調製することができる。式中、Ｍはボロン酸、ボロン酸エステル、または適切に置換された金属である［例えば、ＭはＢ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］。６－６の保護基を除去して化合物６－７を得、Ｎ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）などの適切な試薬を使用してこれにハロゲン化反応を行い、化合物６－８を形成することができる。６－５からの化合物６－６の調製についての記載と同様の手順を用いて、６－８を式１－１２の付加体とカップリングすることにより最終生成物６－９を合成することができる。

スキーム６．

【化１７】

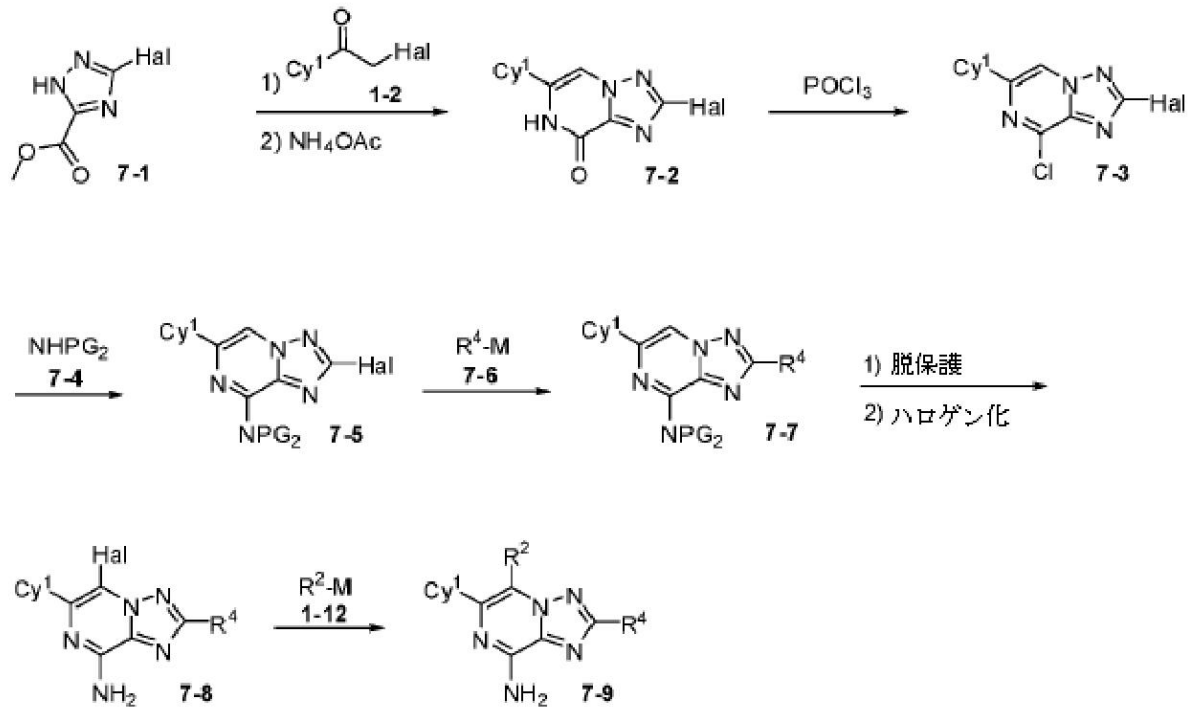


【０２７４】

式７－９の化合物は、スキーム７に概要を示す合成経路を経由して調製することができる。カルボニル付加体１－２による市販の出発物質７－１（ＨａｌはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩなどのハロゲン化物）のアルキル化と、それに続く酢酸アンモニウムなどの適切な試薬を使用した、高温での縮合反応により二環式化合物７－２を生成する。次に、化合物７－２を塩化ホスホリル（ＰＯＣｌ$_3$）などの試薬と反応させると、中間体７－３を得ることができる。中間体７－３とアミン付加体７－４（ＰＧは４－メトキシベンジルなどの好適な保護基）との芳香族求核置換（Ｓ$_N$Ａｒ）反応により中間体７－５を得る。次に、標準的な鈴木クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）、または標準的なスティルクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）、または標準的な根岸クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）で、化合物７－５を式７－６の付加体とクロスカップリングして、化合物７－７を生成することができる。式中、Ｍはボロン酸、ボロン酸エステル、または適切に置換された金属である［例えば、ＭはＢ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］。７－７の保護基を除去して得られる中間体に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）などの適切な試薬によるハロゲン化反応を行い、付加体７－８を得る。次に、７－５からの化合物７－７の調製についての記載と同様の手順を用いて、７－８を式１－１２の付加体とカップリングすることにより最終生成物７－９を合成することができる。

スキーム７

【化１８】



【０２７５】

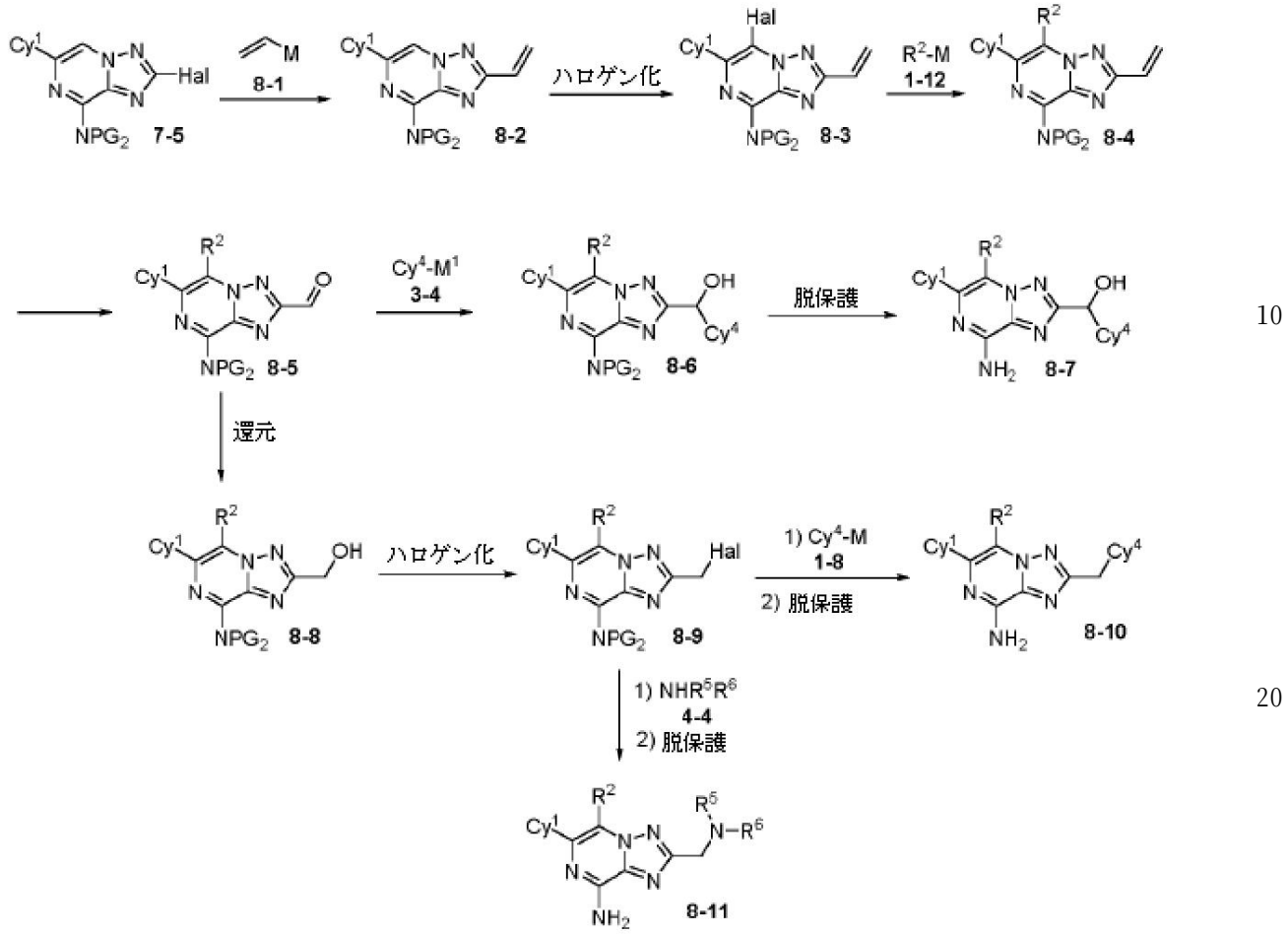
式８－７、８－１０、及び８－１１の化合物は、スキーム８に概要を示す合成経路を経由して調製することができる。最初に、標準的な鈴木クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）、または標準的なスティルクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）、または標準的な根岸クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）で、化合物７－５（スキーム７に記載のように調製できる）を式８－１の試薬とクロスカップリングして、化合物８－２を生成することができる。式中、Ｍはボロン酸、ボロン酸エステル、または適切に置換された金属である［例えば、ＭはＢ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］。次に、１－ブロモピロリジン－２，５－ジオンなどの適切な試薬を使用して８－２のハロゲン化反応を実施して、中間体８－３を得ることができる。次に、７－５から８－２への変換についての記載と同様の条件を用いて、８－３と試薬１－１２との別のクロスカップリング反応を実施し、化合物８－４を得ることができる。酸化オスミウム（ＶＩＩＩ）及び過ヨウ素酸ナトリウムを使用するなどの好適な条件下で８－４のビニル基を切断し、得られるアルデヒド８－５を１，２－付加反応で３－４（Ｍ^{1}は、ＭｇＣｌまたはＬｉなどの金属基）と反応させ、アルコール８－６を生成する。次に、８－６の保護基（ＰＧ）を除去して、目的生成物８－７を生成することができる。

【０２７６】

他方、ＮａＢＨ$_4$などの適切な試薬を使用してアルデヒド８－５に還元反応を行うと、アルコール８－８を得ることができる。次に、ＰＢｒ$_3$などの試薬を使用して、８－８にハロゲン化反応を行うと、中間体８－９が得られる。８－９と１－８とのクロスカップリング反応（７－５からの８－２の合成について記載した条件を使用）と、それに続く保護基（ＰＧ）の除去により、生成物８－１０が生成される。あるいは、８－９をアミン４－４と求核置換（S_N2）反応で反応させた後、保護基（ＰＧ）の除去により、生成物８－１１を得ることができる。このスキームに記載される反応順序は、必要とされる各類似体の合成に適合するように、それに応じて並び替え及び調整することができる。

スキーム８

【化１９】

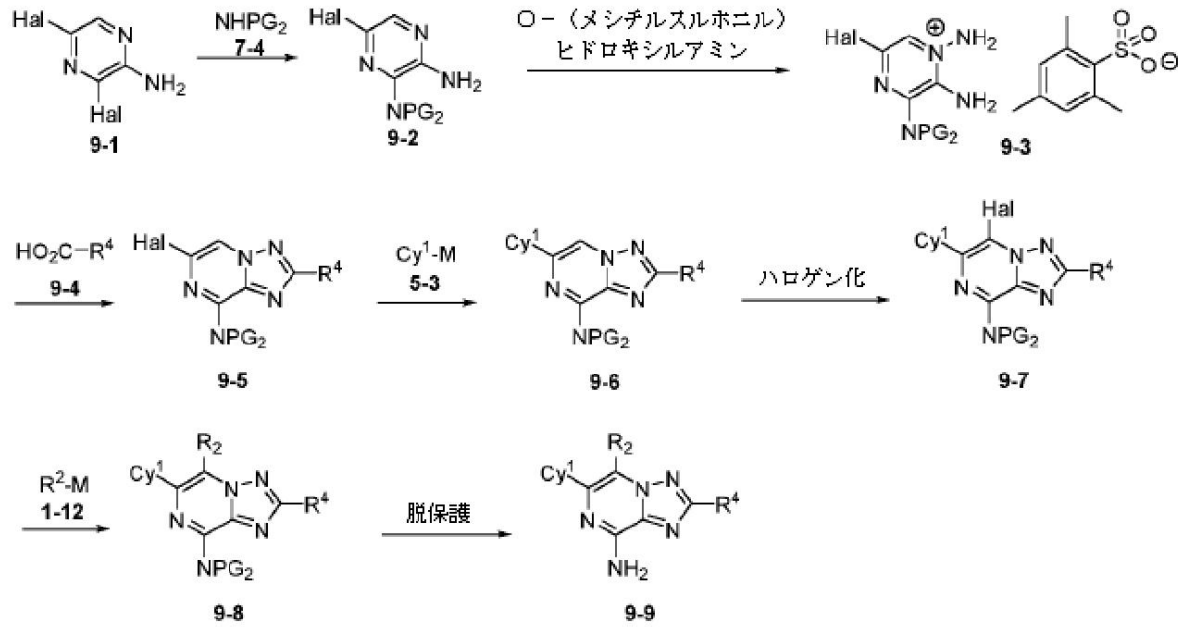


【０２７７】

式９－９の化合物は、スキーム９に概要を示す合成経路を用いて調製することができる。市販の出発物質９－１（ＨａｌはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩなどのハロゲン化物）に、アミン７－４（ＰＧは４－メトキシベンジルなどの好適な保護基）による芳香族求核置換（S_NAr）を行い、化合物９－２を得ることができる。中間体９－２をＯ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９７５，１２，１０７）などの適切な試薬と反応させて、ピラジニウム塩９－３を形成することができる。次に、中間体９－３を式９－４の中間体と縮合反応させて、化合物９－５を形成することができる。標準的な鈴木クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）、または標準的なスティルクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）、または標準的な根岸クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）での、中間体９－５と式５－３の中間体とのクロスカップリング反応を使用して、化合物９－６を調製することができる。式中、Ｍはボロン酸、ボロン酸エステル、または適切に置換された金属である［例えば、ＭはＢ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］。Ｎ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）などの適切な試薬を使用して化合物９－６にハロゲン化を行い、化合物９－７を形成することができる。９－５からの化合物９－６の調製についての記載と同様の手順を用いて、９－７を式１－１２の中間体とカップリングすることにより化合物９－８を合成することができる。中間体９－８の保護基を除去すると、最終生成物９－９を形成することができる。本明細書に記載の特定の合成段階を並べ替え及び／または省略して、異なる類似体を調製することができる。

スキーム９．

【化２０】



【０２７８】

使用方法

本開示の化合物は、サブタイプＡ２Ａ受容体及びＡ２Ｂ受容体などのアデノシン受容体の活性を調節することができる。それによれば、本明細書に記載の化合物、塩、または組成物のいずれか１つ以上と受容体を接触させることにより、アデノシン受容体（例えば、Ａ２Ａ受容体及び／またはＡ２Ｂ受容体）を阻害する方法に本明細書に記載の化合物、塩、または立体異性体を使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物または塩を有効量で投与することにより、阻害を必要とする個体／患者においてアデノシン受容体の活性を阻害する方法に当該化合物または塩を使用することができる。いくつかの実施形態では、調節とは阻害である。いくつかの実施形態では、接触はｉｎ　ｖｉｖｏである。いくつかの実施形態では、接触はｅｘ　ｖｉｖｏまたはｉｎ　ｖｉｔｒｏである。

【０２７９】

本明細書に記載の化合物または塩は選択的であり得る。「選択的」とは、化合物が、キナーゼなどの他の少なくとも１種の受容体と比較して、高い親和性でアデノシン受容体と結合するか、または高い効力でアデノシン受容体を阻害することを意味する。本開示の化合物は、アデノシン受容体、例えばＡ２Ａ及びＡ２Ｂアデノシン受容体の二重アンタゴニスト（すなわち阻害剤）であり得る。

【０２８０】

本開示の別の態様は、個体（例えば患者）において、アデノシン受容体関連の疾患または障害を治療する方法に関し、そのような治療を必要とする個体に、本開示の１種以上の化合物またはその医薬組成物を治療有効量または治療有効用量で投与することによる方法に関する。アデノシン受容体関連の疾患または障害は、アデノシン受容体の過剰発現及び／または活性レベルの異常を含めた発現または活性に直接的または間接的に関連する任意の疾患、障害、または病態を含み得る。

【０２８１】

本開示の化合物は、例えば、がん、炎症性疾患、心血管疾患、神経変性疾患、免疫調節不全、中枢神経系疾患、及び糖尿病を含め、アデノシン受容体の活性に関連する疾患の治療に有用である。

【０２８２】

複数の免疫抑制機構におけるアデノシン（例えば、Ａ２Ａ、Ａ２Ｂ）受容体の注目すべ

き役割に基づいて開発される阻害剤は、免疫系を増強して腫瘍の進行を抑制することができる。アデノシン受容体阻害剤を単独でまたは他の治療法と組み合わせて使用し、膀胱癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、肺転移）、黒色腫（例えば、転移性黒色腫）、乳癌、子宮頸癌、卵巣癌、結腸直腸癌、膵癌、食道癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、甲状腺癌、肝臓癌、子宮癌、頭頸部癌、及び腎細胞癌を治療することができる（Ａｎｔｏｎｉｏｌｉ，Ｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃａｎｃｅｒ，２０１３，１３，８４２－８５７）。ｈｔｔｐｓ：／／ｇｌｏｂｅｎｅｗｓｗｉｒｅ．ｃｏｍ／ｎｅｗｓ－ｒｅｌｅａｓｅ／２０１７／０４／０４／９５４１９２／０／ｅｎ／Ｃｏｒｖｕｓ－Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ－Ａｎｎｏｕｎｃｅｓ－Ｉｎｔｅｒｉｍ－Ｒｅｓｕｌｔｓ－ｆｒｏｍ－Ｏｎｇｏｉｎｇ－Ｐｈａｓｅ－１－１ｂ－Ｓｔｕｄｙ－Ｄｅｍｏｎｓｔｒａｔｉｎｇ－Ｓａｆｅｔｙ－ａｎｄ－Ｃｌｉｎｉｃａｌ－Ａｃｔｉｖｉｔｙ－ｏｆ－Ｌｅａｄ－Ｃｈｅｃｋｐｏｉｎｔ－Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ－ＣＰＩ－４４４－ｉｎ－Ｐａｔｉｅｎｔｓ－ｗｉｔｈ－Ａｄｖａ．ｈｔｍｌ；Ｃｅｋｉｃ Ｃ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，２０１２，１８８：１９８－２０５；Ｉａｎｎｏｎｅ，Ｒ．ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１４，４：１７２－１８１（試験は、Ｂ１６Ｆ１０マウス黒色腫モデルにおいて、Ａ２ＡとＣＤ７３両方の遮断が抗ＣＴＬＡ－４ ｍＡｂ療法の抗腫瘍活性を増強することを示している）；Ｉａｎｎｏｎｅ，Ｒ．ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｏｐｌａｓｉａ，２０１３，１５：１４００－１４１０、及びＢｅａｖｉｓ ＰＡ．，ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ．ＵＳＡ，２０１３，１１０：１４７１１－１４７１６（試験は、Ａ２Ａ及びＣＤ７３の遮断により、ＣＤ７３が高発現する４Ｔ１乳房腫瘍モデルの転移が減少したことを示している）も参照のこと。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性去勢抵抗性前立腺癌（ｍＣＲＰＣ）である。いくつかの実施形態では、結腸直腸癌は大腸癌（ＣＲＣ）である。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、黒色腫、膵癌、乳癌、頭頸部扁平上皮癌、前立腺癌、肝臓癌、結腸癌、子宮体癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、腎臓癌、胃癌、または肉腫である。いくつかの実施形態では、肉腫は、アスキン腫瘍、ボトリオイド肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性血管内皮腫、悪性シュワン細胞腫、骨肉腫、肺胞軟部肉腫、血管肉腫、葉状嚢胞肉腫、隆起性皮膚線維肉腫、デスモイド腫瘍、線維形成性小円形細胞腫瘍、類上皮肉腫、骨外性軟骨腫、骨外性骨肉腫、線維肉腫、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、血管周皮腫、血管肉腫、カポシ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、リンパ肉腫、悪性末梢神経鞘腫（ＭＰＮＳＴ）、神経線維肉腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、または未分化多形肉腫である。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は中皮腫である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は中皮腫である。

【０２８５】

ＭＤＳＣ（骨髄由来抑制細胞）は、骨髄系譜（骨髄幹細胞に由来する細胞系統）に由来する異種免疫細胞群である。ＭＤＳＣは、慢性感染症及びがんなどの病理学的状況において、造血の変化の結果として著しく増大する。ＭＤＳＣは、免疫刺激特性ではなく強力な免疫抑制作用を有する点で他の骨髄細胞型とは区別される。他の骨髄細胞と同様に、ＭＤＳＣはＴ細胞、樹状細胞、マクロファージ、及びナチュラルキラー細胞などの他の免疫細胞型と相互作用して、それらの機能を調節する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物などを、高基底レベルのマクロファージ及び／またはＭＤＳＣの浸潤を有する固形腫瘍を含め、ＭＤＳＣが高浸潤するがん組織（例えば腫瘍）に関連する方法に使用することができる。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、ブレオマイシン誘発性肺線維症及びアデノシンデアミナーゼ欠損症に関連する損傷を含めた肺炎症の治療に本開示の化合物を使用することができる（Ｂａｒａｌｄｉ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．，２００８，１０８，２３８－２６

３）。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、アレルギー反応（例えば、Ａ２Ｂアデノシン受容体依存性アレルギー反応）及び他のアデノシン受容体依存性免疫反応などの炎症性疾患の治療薬として本開示の化合物を使用することができる。本開示の化合物によって治療することができる、それ以外の炎症性疾患として、呼吸器障害、敗血症、再灌流傷害、及び血栓症が挙げられる。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症、心不全）、脳血管疾患（脳卒中、一過性虚血性発作）、末梢動脈疾患、ならびに大動脈硬化症及び大動脈瘤などの心血管疾患の治療薬として本開示の化合物を使用することができる。アテローム性動脈硬化症は、多種の心血管疾患の根源的病因である。アテローム性動脈硬化症は青年期に脂肪線条で始まり、成人期にプラークに進行し、最終的に血管閉塞の原因となる血栓性イベントを引き起こし、臨床的に重大な罹患率及び死亡率をもたらす。Ａ２Ｂアデノシン受容体及びＡ２Ａアデノシン受容体に対するアンタゴニストは、アテローム性動脈硬化症のプラーク形成の予防に有益である可能性がある（Ｅｉｓｅｎｓｔｅｉｎ，Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｅｌｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ．，２０１５，２３０（１２），２８９１－２８９７）。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、運動活動の障害；線条体黒質ドーパミン系の変性を原因とする欠乏症；及びパーキンソン病；うつ病を誘因する症状の一部の治療薬として、本開示の化合物を使用することができる（Ｃｏｌｌｉｎｓ，Ｌ．Ｅ．ｅｔ ａｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｅｈａｖ．，２０１２，１００，４９８－５０５．）。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、糖尿病及び関連障害、例えばインスリン抵抗性などの治療薬として本開示の化合物を使用することができる。糖尿病は、アデノシンの産生、ＩＬ－６及びＣＲＰの産生を刺激するＡ２Ｂアデノシン受容体（Ａ２ＢＲ）の発現、インスリン抵抗性、ならびに$A_{2B}R$遺伝子一塩基多型（ＡＤＯＲＡ２Ｂ　ＳＮＰ）と炎症マーカーとの関連性に影響を及ぼす。糖尿病におけるＡ２ＢＲシグナル伝達の増加は、炎症誘発性メディエーターの上昇により、インスリン抵抗性を部分的に増加させる可能性がある。選択的Ａ２ＢＲ遮断薬は、インスリン抵抗性の治療に有用である可能性がある（Ｆｉｇｌｅｒ，Ｒ．Ａ．ｅｔ ａｌ．Ｄｉａｂｅｔｅｓ，２０１１，６０（２），６６９－６７９）。

【０２９１】

本明細書で提供される化合物、例えば、式（Ｉ）の化合物、またはその実施形態のいずれかは、良好な薬理学的プロファイル及び有望な生物薬剤学的特性、例えば毒性プロファイル、代謝及び薬物動態特性、溶解性、ならびに透過性などを有し得ると考えられる。適切な生物薬剤学的特性の決定は、当業者の知見の範囲内であることが理解されよう。例えば、細胞における細胞毒性の決定、または潜在的な毒性を決定するための特定の標的またはチャネルの阻害である。

【０２９２】

同義に使用される「個体」または「患者」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、及び最も好ましくはヒトを指す。

【０２９３】

「治療有効量」という語句は、研究者、獣医、医師、またはその他の臨床医が探求している組織、系、動物、個体、またはヒトにおける生物学的反応または薬効反応を誘発する活性化合物または医薬品の量を指す。

【０２９４】

本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療」という用語は、（１）疾患を抑制すること、例えば、疾患、病態、または障害の病変または症候が生じているかまたは発症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、病変及び

／または症候のさらなる発現を阻止すること）；及び（２）疾患を改善すること、例えば、疾患、病態、または障害の病変または症候が生じているかまたは発症している個体において、疾患、病態、または障害を改善すること（すなわち、病変及び／または症候を逆転させること）、例えば疾患の重篤度を低下させることのうち１つ以上を指す。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書で参照する疾患のいずれかを発現するリスクを予防または軽減する、例えば、疾患、病態、または障害に罹患しやすい可能性があるが、疾患の病変または症候がまだ生じていないか、または発症していない個体において、疾患、病態、または障害を発現するリスクを予防または軽減するのに有用である。

【０２９６】

併用療法

Ｉ．免疫チェックポイント療法

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるＡ２Ａ及びＡ２Ｂの二重阻害剤は、本明細書に記載のがんの治療のために、１種以上の免疫チェックポイント阻害剤と併用することができる。いくつかの実施形態では、黒色腫の治療のために、本明細書に記載の１種以上の免疫チェックポイント阻害剤と併用することができる。本開示の化合物を１種以上の免疫チェックポイント阻害剤と併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として、ＣＤ２０、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ１２２、ＣＤ９６、ＣＤ７３、ＣＤ４７、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、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＶＩＳＴＡ、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、及びＰＤ－Ｌ２などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、及びＣＤ１３７から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、Ａ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＩＤＯ、ＫＩＲ、ＬＡＧ３、ＰＤ－１、ＴＩＭ３、ＴＩＧＩＴ、及びＶＩＳＴＡから選択される抑制性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書に示す本開示の化合物は、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種以上の薬剤と併用することができる。

【０２９７】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるＡ２Ａ及びＡ２Ｂの二重阻害剤は、免疫チェックポイント分子、例えば、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、及びＣＤ１３７（別名４－１ＢＢ）の１種以上のアゴニストと併用することができる。

【０２９８】

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

【０２９９】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ（別名ＭＫ－３４７５）、デュルバルマブ（Ｉｍｆｉｎｚｉ（登録商標））、ピジリズマブ、ＳＨＲ－１２１０、ＰＤＲ００１、ＭＧＡ０１２、ＰＤＲ００１、ＡＢ１２２、またはＡＭＰ－２２４である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペムブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ１抗体はペムブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体はＭＧＡ０１２である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ１抗体はＳＨＲ－１２１０である。他の抗がん剤（複数可）として、４－１ＢＢ（例えば、ウレルマブまたはウトミルマブ）などの抗体治療薬が挙げられる。

【０３００】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体は、ＢＭＳ－９３５５５９、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（別名ＲＧ７４４６）、またはＭＳＢ００１０７１８Ｃである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体は、ＭＰＤＬ３２８０ＡまたはＭＥＤＩ４７３６である。

【０３０１】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１は、ＭＣＬＡ－１３６である。

【０３０２】

いくつかの実施形態では、阻害剤はＩＮＣＢ０８６５５０である。

【０３０３】

いくつかの実施形態では、阻害剤はＭＣＬＡ－１４５である。

【０３０４】

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

【０３０５】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＬＡＧ３の阻害剤、例えば、抗ＬＡＧ３抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＬＡＧ３抗体は、ＢＭＳ－９８６０１６、ＬＡＧ５２５、またはＩＮＣＡＧＮ２３８５である。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＴＩＭ３の阻害剤、例えば、抗ＴＩＭ３抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＴＩＭ３抗体は、ＩＮＣＡＧＮ２３９０、ＭＢＧ４５３、またはＴＳＲ－０２２である。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＧＩＴＲの阻害剤、例えば、抗ＧＩＴＲ抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＧＩＴＲ抗体は、ＴＲＸ５１８、ＭＫ－４１６６、ＩＮＣＡＧＮ１８７６、ＭＫ－１２４８、ＡＭＧ２２８、ＢＭＳ－９８６１５６、ＧＷＮ３２３、またはＭＥＤＩ１８７３である。

【０３０８】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＯＸ４０のアゴニスト、例えば、ＯＸ４０アゴニスト抗体またはＯＸ４０Ｌ融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗ＯＸ４０抗体は、ＭＥＤＩ０５６２、ＭＯＸＲ－０９１６、ＰＦ－０４５１８６００、ＧＳＫ３１７４９９８、またはＢＭＳ－９８６１７８である。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０Ｌ融合タンパク質はＭＥＤＩ６３８３である。

【０３０９】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＤ２０の阻害剤、例えば、抗ＣＤ２０抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ２０抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。

【０３１０】

本開示の化合物を二重特異性抗体と併用することができる。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体のドメインのうち１つは、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＧＩＴＲ、ＯＸ４０、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＤ１３７、ＩＣＯＳ、ＣＤ３、腫瘍特異的抗原（例えば、ＣＤ７０）、またはＴＧＦβ受容体を標的とする。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を１種以上の代謝酵素阻害剤と併用することができる。いくつかの実施形態では、代謝酵素阻害剤は、ＩＤＯ１、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、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。

【０３１２】

全体を通して示されるように、追加の化合物、阻害剤、薬剤などは本発明の化合物と合剤にして単一剤形または持続性剤形にすることも、個別の剤形として同時投与または連続投与することもできる。

【０３１３】

ＩＩ．がん治療

がん細胞の成長及び生存は、複数のシグナル伝達経路によって影響を受ける可能性がある。したがって、活性を調節する標的について異なった選択性を示す、異なる酵素／タンパク質／受容体の阻害剤を組み合わせることは、そのような病態の治療に有用である。複数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複数の生物学的分子）を標的とすることで、細胞集団に生じる薬物耐性の可能性を低減する、及び／または治療の毒性を緩和することができる。

【０３１４】

本開示の化合物は、がんなどの疾患の治療のために、１種以上の他の酵素／タンパク質／受容体の阻害剤または１種以上の療法と併用することができる。併用療法で治療可能な疾患及び適応症の例として、本明細書に記載されているものが挙げられる。

【０３１５】

本開示の化合物は、例えば、化学療法剤、免疫腫瘍薬、代謝酵素阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤、及びホスファターゼ阻害剤などの１種以上の追加の医薬品、ならびにＢｃｒ－Ａｂｌ、Ｆｌｔ－３、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＪＡＫ、ｃ－ＭＥＴ、ＶＥＧＦＲ、ＰＤＧＦＲ、ｃ－Ｋｉｔ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＲＡＦ、及びＦＡＫキナーゼ阻害剤などの標的療法と併用することができる。１種以上の追加の医薬品を同時にまたは連続して患者に投与することができる。

【０３１６】

例えば、本明細書に開示される化合物は、がん及び本明細書に記載の他の疾患または障害の治療のために、以下のキナーゼの１種以上の阻害剤と併用することができる：Ａｋｔ１、Ａｋｔ２、Ａｋｔ３、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、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＲ－Ｒ、ＰＤＧＦαＲ、ＰＤＧＦβＲ、ＣＳＦＩＲ、ＫＩＴ、ＦＬＫ－ＩＩ、ＫＤＲ／ＦＬＫ－１、ＦＬＫ－４、ｆｌｔ－１、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ｃ－Ｍｅｔ、Ｒｏｎ、Ｓｅａ、ＴＲＫＡ、ＴＲＫＢ、ＴＲＫＣ、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。がん、ならびに本明細書に記載の他の疾患及び障害の治療を目的として、本開示の化合物と併用できる阻害剤の非限定的な例として、ＦＧＦＲ阻害剤（ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４、例えばＩＮＣＢ５４８２８、ＩＮＣＢ６２０７９、及びＩＮＣＢ６３９０４）、ＪＡＫ阻害剤（ＪＡＫ１及び／またはＪＡＫ２、例えばルキソリチニブ、バリシチニブ、またはＩＮＣＢ３９１１０）、ＩＤＯ阻害剤（例えば、エパカドスタット、ＮＬＧ９１９、またはＢＭＳ－９８６２０５）、ＬＳＤ１阻害剤（例えば、ＩＮＣＢ５９８７２及びＩＮＣＢ６０００３）、ＴＤＯ阻害剤、ＰＩ３Ｋデルタ阻害剤（例えば、ＩＮＣＢ５０７９７及びＩＮＣＢ５０４６５）、Ｐｉｍ阻害剤、ＣＳＦ１Ｒ阻害剤、ＴＡＭ受容体チロシンキナーゼ（Ｔｙｒｏ－３、Ａｘｌ、及びＭｅｒ）、ＨＤＡＣ８阻害剤などのヒストンデアセチラーゼ阻害剤（ＨＤＡＣ）、血管形成阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、ｂｒｏｍｏ ａｎｄ ｅｘｔｒａ ｔｅｒｍｉｎａｌファミリーメンバー阻害剤（例えば、ＩＮＣＢ５４３２９及びＩＮＣＢ５７６４３などの、ブロモドメイン阻害剤またはＢＥＴ阻害剤）、及びアデノシン受容体アンタゴニスト、またはそれら

の組み合わせが挙げられる。

【０３１７】

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

【０３１８】

以下の薬剤のうち１種以上を本開示の化合物との併用に使用でき、これを非限定的な一覧として提示する：細胞静止剤、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソテール、タキソール、エトポシド、イリノテカン、カンプトスター、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－フルオロウラシル、メトトレキサート、テモゾロミド、シクロホスファミド、ＳＣＨ ６６３３６、Ｒ１１５７７７、Ｌ７７８，１２３、ＢＭＳ ２１４６６２、ＩＲＥＳＳＡ（商標）（ゲフィチニブ）、ＴＡＲＣＥＶＡ（商標）（エルロチニブ）、ＥＧＦＲに対する抗体、イントロン、ａｒａ－Ｃ、アドリアマイシン、ｃｙｔｏｘａｎ、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、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、酢酸メドロキシプロゲステロン、リュープロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルビン、アナストロゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、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）、ＺＥＶＡＬＩＮ（商標）（イブリツモマブチウキセタン）、ＴＲＩＳＥＮＯＸ（商標）（三酸化ヒ素）、ＸＥＬＯＤＡ（商標）（カペシタビン）、ビノレルビン、ポルフィマー、ＥＲＢＩＴＵＸ（商標）（セツキシマブ）、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ、レロゾール、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）、Ｃａｍｐａｔｈ（アレムツズマブ）、クロファラビン、クラドリビン、アフィジコリン、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。

【０３１９】

本開示の化合物はさらに、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、他のがん治療方法と併用することができる。免疫療法の例として、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、Ｔ細胞養子移入、Ｔｏｌｌ受容体アゴニスト、ＳＴＩＮＧ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阻害剤を含む免疫調節性小分子などが挙げられる。化合物は、化学療法剤などの１種以上の抗がん剤と組み合わせて投与することがで

きる。化学療法剤の例として、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、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ブレオマイシン、ボルテゾムビ、ボルテゾミブ、ブスルファン静注、ブスルファン経口、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダウノルビシン、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、ドロスタノロンプロピオン酸エステル、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、フェンタニルクエン酸塩、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、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、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、ラパチニブトシル酸塩水和物、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、リュープロレリン酢酸塩、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、オラパリブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、パニツムマブ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ルカパリブ、ストレプトゾシン、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、ニラパリブ、ベリパリブ、タラゾパリブ、及びゾレドロネートのいずれかが挙げられる。

【０３２０】

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

【０３２１】

例示的なＢｃｒ－Ａｂｌ阻害剤として、イマチニブメシル酸塩（ＧＬＥＥＶＡＣ（商標））、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、及びポナチニブ、ならびに薬学的に許容される塩が挙げられる。他の好適なＢｃｒ－Ａｂｌ阻害剤の例として、米国特許第５，５２１，１８４号、ＷＯ０４／００５２８１、及び米国出願第６０／５７８，４９１号に開示される属及び種の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０３２２】

好適なＦｌｔ－３阻害剤の例として、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、マレイン酸塩、ソラフェニブ、キザルチニブ、クレノラニブ、パクリチニブ、タンズチニブ、ＰＬＸ３３９７、及びＡＳＰ２２１５、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の好適なＦｌｔ－３阻害剤の例として、ＷＯ０３／０３７３４７、ＷＯ０３／０９９７７１、及びＷＯ０４／０４６１２０に開示される化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０３２３】

好適なＲＡＦ阻害剤の例として、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挙げられる。他の好適なＲＡＦ阻害剤の例として、ＷＯ００／０９４９５及びＷＯ０５／０２８４４４に開示される化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０３２４】

好適なＦＡＫ阻害剤の例として、ＶＳ－４７１８、ＶＳ－５０９５、ＶＳ－６０６２、

ＶＳ－６０６３、ＢＩ８５３５２０、及びＧＳＫ２２５６０９８、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の好適なＦＡＫ阻害剤の例として、ＷＯ０４／０８０９８０、ＷＯ０４／０５６７８６、ＷＯ０３／０２４９６７、ＷＯ０１／０６４６５５、ＷＯ００／０５３５９５、及びＷＯ０１／０１４４０２に開示される化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０３２５】

いくつかの実施形態では、特にイマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に抵抗性である患者を治療するために、本開示の化合物を、イマチニブを含む１種以上の他のキナーゼ阻害剤と併用することができる。

【０３２６】

いくつかの実施形態では、がんの治療において本開示の化合物は化学療法剤と併用することができ、かつ化学療法剤単独に対する応答と比較して、化学療法剤の毒性効果を悪化させることなく、治療応答を改善することができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物を本明細書に示す化学療法剤と併用することができる。例えば、多発性骨髄腫の治療に使用される追加の医薬品には、メルファラン、メルファラン＋プレドニゾン［ＭＰ］、ドキソルビシン、デキサメタゾン、及びベルケイド（ボルテゾミブ）を含み得るが、これらに限定されない。多発性骨髄腫の治療に使用されるさらなる追加の薬剤として、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、Ｆｌｔ－３、ＲＡＦ、及びＦＡＫキナーゼ阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、副腎皮質ステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例として、シクロホスファミド（ＣＹ）、メルファラン（ＭＥＬ）、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤はカルフィルゾミブである。いくつかの実施形態では、副腎皮質ステロイドはデキサメタゾン（ＤＥＸ）である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドミド（ＬＥＮ）またはポマリドミド（ＰＯＭ）である。本開示のＰＩ３Ｋ阻害剤と追加薬剤との併用の望ましい結果は、相加効果または相乗効果である。

【０３２７】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物をＪＡＫまたはＰＩ３Ｋδの阻害剤と併用することができる。

【０３２８】

薬剤は本発明の化合物と合剤にして単一剤形または持続性剤形にすることも、各薬剤を個別の剤形として同時投与または連続投与することもできる。

【０３２９】

本開示の化合物は、感染症の治療のために、１種以上の他の阻害剤または１種以上の療法と併用することができる。感染症の例として、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。

【０３３０】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンなどの副腎皮質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る。その場合、デキサメタゾンは連続投与ではなく間欠投与される。

【０３３１】

式（Ｉ）もしくは本明細書に記載のいずれかの式の化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩を、がん細胞、精製された腫瘍抗原（組換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む）、細胞、及び免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子をトランスフェクトした細胞などの別の免疫原性作用物質と組み合わせることができる。使用できる腫瘍ワクチンの非限定的な例として、黒色腫抗原のペプチド、例えばｇｐ１００、ＭＡＧＥ抗原、Ｔｒｐ－２、ＭＡＲＴＩ、及び／またはチロシナーゼのペプチド、またはサイトカインＧＭ－ＣＳＦを発現するトランスフェクト腫瘍細胞が挙げられる。

【０３３２】

がん治療のために、式（Ｉ）もしくは本明細書に記載のいずれかの式の化合物、特許請

求の範囲のいずれかに列挙され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩をワクチン接種プロトコルと併用することができる。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞が形質導入され、ＧＭ－ＣＳＦを発現する。いくつかの実施形態では、腫瘍ワクチンとして、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、肝炎ウイルス（ＨＢＶ及びＨＣＶ）、及びカポジ病ヘルペス肉腫ウイルス（ＫＨＳＶ）などの、ヒトがんに関与するウイルス由来のタンパク質が挙げられる。いくつかの実施形態では、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質などの腫瘍特異的抗原と本開示の化合物を併用することができる。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）もしくは本明細書に記載のいずれかの式の化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩を樹状細胞免疫療法と組み合わせると、強力な抗腫瘍応答を活性化することができる。

【０３３３】

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

【０３３４】

いくつかのさらなる実施形態では、本開示の化合物と他の治療薬との合剤を、骨髄移植または幹細胞移植の前、移植時、及び／または移植後に患者に投与することができる。造血起源の様々な腫瘍の治療のために、本開示の化合物を骨髄移植と併用することができる。

【０３３５】

式（Ｉ）もしくは本明細書に記載のいずれかの式の化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩をワクチンと併用し、病原体、毒素、及び自己抗原に対する免疫応答を刺激することができる。この治療手法が特に有用であり得る病原体の例として、現在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が完全に有効であるとはいえない病原体が挙げられる。このような病原体として、ＨＩＶ、肝炎（Ａ型、Ｂ型、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が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３６】

本開示の方法によって治療可能である感染症を引き起こすウイルスとして、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザ、Ａ型、Ｂ型、Ｃ型またはＤ型肝炎ウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、エボラウイルス、麻疹ウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、ＶＺＶ、ＨＳＶ－１、ＨＡＶ－６、ＨＳＶ－ＩＩ、及びＣＭＶ、エプスタインバーウイルス）、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、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、ＨＴＬＶウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟疣ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ＪＣウイルス、及びアルボウイルス脳炎ウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３７】

本開示の方法によって治療可能である感染症を引き起こす病原菌として、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌及びコノコッカス、クレブシエラ菌、プロテウス菌、セラチア菌、シュードモナス菌、レジオネラ菌、ジフテリア菌、サルモネラ菌、桿菌、コレラ菌、破傷風菌、ボツリヌス菌、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ菌、ならびにライム病菌が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３８】

本開示の方法によって治療可能である感染症を引き起こす病原真菌として、Ｃａｎｄｉｄａ（ａｌｂｉｃａｎｓ、ｋｒｕｓｅｉ、ｇｌａｂｒａｔａ、ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓなど）、Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｎｅｏｆｏｒｍａｎｓ、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ（ｆｕｍｉｇａｔｕｓ、ｎｉｇｅｒなど）、Ｇｅｎｕｓ Ｍｕｃｏｒａｌｅｓ（ｍｕｃｏｒ、ａｂｓｉｄｉａ、ｒｈｉｚｏｐｈｕｓ）、Ｓｐｏｒｏｔｈｒｉｘ ｓｃｈｅｎｋｉｉ、Ｂｌ

ａｓｔｏｍｙｃｅｓ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｄｉｓ、Ｐａｒａｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ ｂｒａｓｉｌｉｅｎｓｉｓ、Ｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ ｉｍｍｉｔｉｓ、及びＨｉｓｔｏｐｌａｓｍａ ｃａｐｓｕｌａｔｕｍが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の方法によって治療可能である感染症を引き起こす病原寄生虫として、Ｅｎｔａｍｏｅｂａ ｈｉｓｔｏｌｙｔｉｃａ、Ｂａｌａｎｔｉｄｉｕｍ ｃｏｌｉ、Ｎａｅｇｌｅｒｉａ ｆｏｗｌｅｒｉ、Ａｃａｎｔｈａｍｏｅｂａ ｓｐ．、Ｇｉａｒｄｉａ ｌａｍｂｉａ、Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ ｓｐ．、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ ｃａｒｉｎｉｉ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ、Ｂａｂｅｓｉａ ｍｉｃｒｏｔｉ、Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ ｂｒｕｃｅｉ、Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ ｃｒｕｚｉ、Ｌｅｉｓｈｍａｎｉａ ｄｏｎｏｖａｎｉ、Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ ｇｏｎｄｉ、及びＮｉｐｐｏｓｔｒｏｎｇｙｌｕｓ ｂｒａｓｉｌｉｅｎｓｉｓが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３９】

このような大半の化学療法剤を安全かつ効果的に投与するための方法は当業者に公知である。加えて、それらの投与は標準的な文献に記載されている。例えば、多くの化学療法剤の投与が「Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ」（ＰＤＲ、例えば、１９９６ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍｅｄｉｃａｌ Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｍｏｎｔｖａｌｅ，ＮＪ）に記載されており、その開示内容は完全に記載されているものとして参照により本明細書に組み込まれる。

【０３４０】

医薬製剤及び剤形

医薬品として用いる場合、本開示の化合物を医薬組成物の形態で投与することができる。こうした組成物は、製薬分野において周知の方法で調製することができ、局所治療または全身治療いずれが望ましいかに応じて、及び治療する領域に応じて、様々な経路で投与することができる。投与は、局所（経皮、上皮、眼内、ならびに鼻腔内送達、膣送達、及び直腸送達を含む経粘膜を含む）、肺（例えば、ネブライザーを含む、粉末またはエアロゾルの吸引または吸入による；気管内または鼻腔内）、経口、または非経口であり得る。非経口投与として、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内への注射もしくは注入；または頭蓋内、例えば髄腔内もしくは心室内への投与が挙げられる。非経口投与は、単回ボーラス投与の形態であってもよく、または例えば、連続灌流ポンプによるものであってもよい。局所投与用の医薬組成物及び製剤は、経皮パッチ剤、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、滴剤、坐剤、スプレー剤、液剤、及び散剤を含み得る。従来の医薬担体、水性、粉末、または油性の基剤、粘稠剤などが必要とされる場合、または望ましい場合がある。

【０３４１】

本開示はまた、１種以上の薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩を活性成分として含有する医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、この組成物は局所投与に適している。本開示の組成物の製造において、活性成分は通常、賦形剤と混合されるか、賦形剤で希釈されるか、または例えばカプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態であるような担体内部に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、活性成分にとってビヒクル、担体、または媒体として作用する固体、半固体、または液体の物質であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル（固体として、または液体媒中）、例えば最大１０重量％の活性化合物を含有する軟膏剤、軟質及び硬質ゼラチンカプセル剤、坐剤、滅菌注射溶液、ならびに滅菌包装散剤の形態であり得る。

【０３４２】

製剤を調製する際、他の成分と合剤にする前に、活性化合物を粉砕して適切な粒径にすることができる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、２００メッシュ未満の粒径に粉砕してもよい。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粉砕により、例えば約４０メッシュに粒径を調整することで、製剤中でほぼ均一な分散を得ることができる。

【０３４３】
本開示の化合物を湿式粉砕などの公知の粉砕手順を使用して粉砕し、錠剤製剤及び他の製剤型に適した粒径を得ることができる。本開示の化合物の微粉化（ナノ粒子状）調製物は、当技術分野において公知の方法（例えば国際出願第ＷＯ２００２／０００１９６号を参照）によって調製することができる。
【０３４４】
好適な賦形剤のいくつかの例として、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、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤はさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱油などの滑沢剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁化剤；安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；甘味剤；ならびに着香剤を含み得る。本開示の組成物は、当技術分野において公知の手順を用いることにより、患者への投与後に活性成分の迅速な放出、持続放出、または遅延放出を得るように製剤化することができる。
【０３４５】
組成物は、各用量に約５～約１，０００ｍｇ（１ｇ）、より一般的には約１００～約５００ｍｇの活性成分を含有する単位剤形で製剤化することができる。「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用量として適した物理的な個別単位を指し、各単位に、好適な医薬賦形剤の下で望ましい治療効果を得るように計算された所定量の活性物質を含有するものである。
【０３４６】
いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約５～約５０ｍｇの活性成分を含有する。当業者であれば、これには、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が包含されることを理解されよう。
【０３４７】
いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約５０～約５００ｍｇの活性成分を含有する。当業者であれば、これには、約５０～約１００、約１００～約１５０、約１５０～約２００、約２００～約２５０、約２５０～約３００、約３５０～約４００、または約４５０～約５００ｍｇの活性成分を含有する組成物が包含されることを理解されよう。
【０３４８】
いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約５００～約１０００ｍｇの活性成分を含有する。当業者であれば、これには、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が包含されることを理解されよう。
【０３４９】
本開示の方法及び使用において、同様の投与量を本明細書に記載の化合物に使用することができる。
【０３５０】
活性化合物は、広い投与量範囲にわたって有効であり得るが、一般に薬学的有効量で投与される。ただし、実際に投与される化合物の量は通常、治療対象の病態、選択した投与経路、投与する実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び反応、患者の症状の重篤度などを含む関連する状況に応じて、医師が決定することになるものと理解される。
【０３５１】
錠剤などの固体組成物を調製する場合、主な活性成分を医薬賦形剤と混合して、本開示の化合物の均一な混合物を含有する固体の予備製剤組成物を形成する。このような予備製剤組成物を均一と称する場合、一般的に活性成分は、組成物を錠剤、丸剤、及びカプセル剤などの有効性の等しい単位剤形に容易に再分割できるように組成物全体に均一に分散さ

れている。この固体予備製剤はさらに、例えば約０．１～約１０００ｍｇの本開示の活性成分を含有する上記の種類の単位剤形に再分割される。

【０３５２】

本開示の錠剤または丸剤をコーティングまたは他の方法で複合剤化することで、作用持続性の利点をもたらす剤形を得ることができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部投与成分及び外部投与成分を含み、外部投与成分が内部投与成分を覆う外被の形態であり得る。胃で崩壊しにくい腸溶層によって２つの成分を隔てることで、内部成分を完全な状態で十二指腸に送ること、または放出を遅延させることが可能になる。そのような腸溶層または腸溶性コーティングには種々の材料を使用することができ、そのような材料として、多数のポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、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が挙げられる。

【０３５３】

経口投与または注射により投与する場合に本開示の化合物及び組成物を組み込むことができる液体形態として、水溶液、適切に着香されたシロップ、水性または油性懸濁液、及び食用油（綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油など）による着香乳濁液、ならびにエリキシル剤及び同様の医薬ビヒクルが挙げられる。

【０３５４】

吸引または吸入用の組成物として、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒、またはその混合媒と粉末との溶液及び懸濁液が挙げられる。液体組成物または固体組成物には、上記のような好適な薬学的に許容される賦形剤を含有することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、局所作用または全身作用を及ぼすために経口または経鼻の呼吸経路によって投与される。組成物は、不活性ガスを使用して噴霧することができる。噴霧される溶液は、噴霧装置から直接吸気されてもよく、または噴霧装置が顔面マスク、テント、または間欠的陽圧呼吸装置に取り付けられていてもよい。適切な方法で製剤を送達する装置から、溶液、懸濁液、または粉末の組成物を経口投与または経鼻投与することができる。

【０３５５】

局所製剤には、１種以上の従来の担体を含有することができる。いくつかの実施形態では、軟膏には、水、及び１種以上の疎水性担体（例えば流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリンなどから選択される）を含有することができる。クリーム剤の担体組成物は、グリセロール及び１種以上の他の成分、例えばグリセリンモノステアレート、ＰＥＧ－グリセリンモノステアレート、及びセチルステアリルアルコールと組み合わせた水系成分であり得る。ゲル剤は、イソプロピルアルコール及び水を用いて、例えばグリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどの他の成分と適切に組み合わせて製剤化することができる。いくつかの実施形態では、局所製剤は、本開示の化合物を少なくとも約０．１重量％、少なくとも約０．２５重量％、少なくとも約０．５重量％、少なくとも約１重量％、少なくとも約２重量％、または少なくとも約５重量％含有する。局所製剤は、好適には、例えば１００ｇのチューブに包装することができ、任意選択的に、選ばれた適応症、例えば乾癬または他の皮膚病態の治療に関する説明書が付属する。

【０３５６】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与物、予防または治療のような投与の目的、患者の状態、投与方法などに応じて変更されることになる。治療用途の場合、既に疾患に罹患している患者に、疾患及びその合併症の症状を治癒または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で組成物を投与することができる。有効量は、治療される疾患の病態、ならびに疾患の重篤度、患者の年齢、体重、及び全身状態などの要因に応じて、担当臨床医の判断によって決定されることになる。

【０３５７】

患者に投与される組成物は、上記の医薬組成物の形態であり得る。これらの組成物は従来の滅菌技術によって滅菌することができ、または滅菌濾過されていてもよい。水溶液は

、そのまま使用するため包装されていても、または凍結乾燥されていてもよく、この凍結乾燥製剤は投与前に滅菌水性担体と混合される。化合物製剤のｐＨは、一般的に３～１１、より好ましくは５～９、最も好ましくは７～８である。ある特定の前述の賦形剤、担体、または安定剤を使用すると、薬学的塩の形態になることが理解されよう。

【０３５８】

本開示の化合物の治療投与量は、例えば、治療を行う個々の用途、化合物の投与方法、患者の健康及び病態、ならびに処方する医師の判断に従って変更することができる。医薬組成物中の本開示の化合物の比率または濃度は、投与量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含むいくつかの要因に応じて変更することができる。例えば、本開示の化合物は、非経口投与の場合、約０．１～約１０ｗ／ｖ％の化合物を含有する水性生理緩衝溶液の形態で提供することができる。一定の一般的な用量範囲は、約１μｇ／ｋｇ体重／日～約１ｇ／ｋｇ体重／日である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重／日～約１００ｍｇ／ｋｇ体重／日である。投与量は、疾患または障害の進行型及び進行度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的生物学的有効性、賦形剤の配合、及びその投与経路のような変数に応じて決定される場合が多い。有効量は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたは動物モデルでの試験系から導出される用量反応曲線から推定することができる。

【０３５９】

本開示の組成物は、化学療法剤、ステロイド、抗炎症化合物、または免疫抑制剤などの１種以上の追加の医薬品をさらに含むことができ、その例は本明細書に列挙されている。

【０３６０】

標識化合物及びアッセイ方法

本開示の別の態様は、イメージング技術のみならず、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ及びｉｎ　ｖｉｖｏ両方のアッセイにおいて、ヒトを含め、組織サンプル中のＡ２Ａ受容体及び／またはＡ２Ｂ受容体を局在確認及び定量するため、ならびに標識化合物の結合阻害によりＡ２Ａアンタゴニスト及び／またはＡ２Ｂアンタゴニストを同定するために有用である本開示の標識化合物（放射性標識、蛍光標識など）に関する。本開示の化合物の１つ以上の原子の置換はまた、ＡＤＭＥ（吸着、分布、代謝、及び排泄）に差異を生じさせるのに有用であり得る。したがって、本開示には、そのような標識化合物または置換化合物を含有するアデノシン受容体（例えば、Ａ２Ａ及び／またはＡ２Ｂ）アッセイが含まれる。

【０３６１】

本開示はさらに、本開示の同位体標識化合物を含む。「同位体」化合物または「放射性標識」化合物とは、１つ以上の原子が、自然界に通常見られる（すなわち天然に存在する）原子質量または質量数とは相違する原子質量または質量数を有する原子によって置換（ｒｅｐｌａｃｅまたはｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅ）されている本開示の化合物である。本開示の化合物に組み込むことができる好適な放射性核種として、^{2}Ｈ（重水素についてはＤとも表記）、^{3}Ｈ（三重水素についてはＴとも表記）、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{18}Ｆ、^{35}Ｓ、^{36}Ｃｌ、^{82}Ｂｒ、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、及び^{131}Ｉが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物中の１つ以上の水素原子を重水素原子で置換することができる（例えば、式（Ｉ）のＣ$_{1-6}$アルキル基の１つ以上の水素原子を、－ＣＨ$_{3}$の代わりに－ＣＤ$_{3}$のように、重水素原子で任意選択的に置換することができる）。いくつかの実施形態では、開示される式のいずれか、例えば式（Ｉ）のアルキル基を過重水素化することができる。

【０３６２】

本明細書で提示する化合物の１つ以上の構成原子を、天然存在量または非天然存在量の原子の同位体で置換することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも１つの重水素原子を含む。例えば、本明細書で提示する化合物中の１つ以上の水素原子を重水素で置換することができる（例えば、Ｃ$_{1-6}$アルキル基の１つ以上の水素原子を、－ＣＨ$_{3}$の代わりに－ＣＤ$_{3}$のように、重水素原子で置換することができる）。いくつかの

実施形態では、化合物は、２つ以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、１～２個、１～３個、１～４個、１～５個、または１～６個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物中の水素原子すべてを重水素原子で置換することができる。

【０３６３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される任意の「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、「フェニル」「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、もしくは「ヘテロアリール」置換基、または「－Ｃ$_{1-6}$アルキル－」、「アルキレン」、「アルケニレン」、及び「アルキニレン」結合基の炭素原子に結合した１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、または８個の水素原子がそれぞれ任意選択的に重水素原子で置換される。

【０３６４】

同位体を有機化合物に組み込むための合成方法は、当技術分野において公知である（Ｄｅｕｔｅｒｉｕｍ Ｌａｂｅｌｉｎｇ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｂｙ Ａｌａｎ Ｆ．Ｔｈｏｍａｓ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，Ａｐｐｌｅｔｏｎ－Ｃｅｎｔｕｒｙ－Ｃｒｏｆｔｓ，１９７１；Ｔｈｅ Ｒｅｎａｉｓｓａｎｃｅ ｏｆ Ｈ／Ｄ Ｅｘｃｈａｎｇｅ ｂｙ Ｊｅｎｓ Ａｔｚｒｏｄｔ，Ｖｏｌｋｅｒ Ｄｅｒｄａｕ，Ｔｈｏｒｓｔｅｎ Ｆｅｙ ａｎｄ Ｊｏｃｈｅｎ Ｚｉｍｍｅｒｍａｎｎ，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２００７，７７４４－７７６５；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／またはアッセイなどの様々な試験に使用することができる。

【０３６５】

重水素などのより重い同位体による置換は、代謝安定性の増加により得られる、ある種の治療上の利点、例えばｉｎ ｖｉｖｏ半減期の増加、または必要投与量の低減をもたらすことができるため、状況によっては好ましい場合がある（例えば、Ａ．Ｋｅｒｅｋｅｓ ｅｔ．ａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１１，５４，２０１－２１０；Ｒ．Ｘｕ ｅｔ．ａｌ．Ｊ．Ｌａｂｅｌ Ｃｏｍｐｄ．Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．２０１５，５８，３０８－３１２を参照）。特に、１つ以上の代謝部位での置換は、１つ以上の治療上の利点をもたらすことができる。

【０３６６】

本発明の放射性標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射性標識化合物の具体的な用途に応じて決定されることになる。例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏでのアデノシン受容体の標識アッセイ及び競合アッセイでは、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{82}Ｂｒ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、または^{35}Ｓを組み込む化合物が有用であり得る。放射性イメージング用途では、^{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。

【０３６７】

「放射性標識」また「標識化合物」は、少なくとも１種の放射性核種を組み込んだ化合物であると理解される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{125}Ｉ、^{35}Ｓ、及び^{82}Ｂｒからなる群より選択される。

【０３６８】

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み得る。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、当技術分野において周知されており、当業者は、開示化合物に適用可能な方法を容易に認識することになる。

【０３６９】

本開示の標識化合物は、化合物を同定及び／または評価するためのスクリーニングアッセイに使用することができる。例えば、新たに合成または同定された化合物（すなわち試験化合物）を標識し、その標識を追跡して、アデノシン受容体との接触時の濃度変化をモ

ニターすることによって、試験化合物がアデノシン受容体と結合する能力を評価することができる。例えば、アデノシン受容体に結合することが公知である別の化合物（すなわち標準化合物）の結合を試験化合物（標識済み）が低減させる能力について評価することができる。したがって、試験化合物がアデノシン受容体への結合を標準化合物と競合する能力は、試験化合物の結合親和性と直接相関する。逆に、いくつかの他のスクリーニングアッセイでは、標準化合物を標識し、試験化合物を標識しない。その場合、標識した標準化合物の濃度をモニターして、標準化合物と試験化合物との間の競合を評価し、それによって試験化合物の相対的結合親和性を確認する。

【０３７０】

キット

本開示はまた、例えば、アデノシン受容体関連疾患または障害（例えば、がん、炎症性疾患、心血管疾患、または神経変性疾患など）の治療または予防に有用な医薬キットを含み、これには、治療有効量の本開示の化合物を含む医薬組成物が収容されている１つ以上の容器が含まれる。そのようなキットはさらに、望ましい場合、例えば、当業者にとっては自明であるような、１種以上の薬学的に許容される担体の入った容器、追加の容器などのように様々な従来の医薬キット構成品のうち１つ以上を含み得る。投与すべき成分の量、投与のためのガイドライン、及び／または成分を混合するためのガイドラインを示す、添付文書またはラベルのいずれかの形態の説明書もまたキットに含めることができる。

【０３７１】

具体的な実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。以下の実施例は例示目的で記載するものであり、いかなる方法によっても本発明を限定することを意図しない。様々な重大でないパラメーターを変更または修正しても本質的に同じ結果が得られることを当業者は容易に理解するであろう。本明細書に記載の少なくとも１つのアッセイによれば、各実施例の化合物はアデノシン受容体（例えば、Ａ２Ａ及び／またはＡ２Ｂ）の活性を阻害することが見出されている。

【実施例】

【０３７２】

一部の調製化合物の分取ＬＣ－ＭＳ精製は、Ｗａｔｅｒｓ製の質量主導型分画システムで行った。このシステムの動作に適した基本的な機器設定、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．Ｃｏｍｂｉ．Ｃｈｅｍ．，４，２９５（２００２）；“Ｏｐｔｉｍｉｚｉｎｇ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ ＬＣ－ＭＳ Ｃｏｎｆｉｇｕｒａｔｉｏｎｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｐａｒａｌｌｅｌ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ”，Ｋ．Ｂｌｏｍ，Ｒ．Ｓｐａｒｋｓ，Ｊ．Ｄｏｕｇｈｔｙ，Ｇ．Ｅｖｅｒｌｏｆ，Ｔ．Ｈａｑｕｅ，Ａ．Ｃｏｍｂｓ，Ｊ．Ｃｏｍｂｉ．Ｃｈｅｍ．，５，６７０（２００３）；及び“Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ ＬＣ－ＭＳ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：Ｉｍｐｒｏｖｅｄ Ｃｏｍｐｏｕｎｄ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｍｅｔｈｏｄ Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ”，Ｋ．Ｂｌｏｍ，Ｂ．Ｇｌａｓｓ，Ｒ．Ｓｐａｒｋｓ，Ａ．Ｃｏｍｂｓ，Ｊ．Ｃｏｍｂｉ．Ｃｈｅｍ．，６，８７４－８８３（２００４）を参照）。分離された化合物は通常、以下の条件下で分析用の液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣＭＳ）にかけ純度分析を行った：機器；Ａｇｉｌｅｎｔ １１００シリーズ，ＬＣ／ＭＳＤ、カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ（商標）C_{18} ５μｍ，２．１×５０ｍｍ、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；Ｂの勾配２％～８０％、流量２．０ｍＬ／分で３分間。

【０３７３】

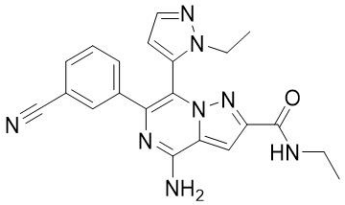
調製された化合物のいくつかはまた、各実施例に示す通り、ＭＳ検出器搭載の逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）またはフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）によって分取スケールでも分離した。典型的な分取逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）のカラム条件は次の通りである：

【０３７４】
ｐＨ＝２の精製：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ（商標）Ｃ$_{18}$　５μｍ、３０×１００ｍｍカラム、またはＷａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｃ$_{18}$　５μｍ、３０×１００ｍｍ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６０ｍＬ／分、分離勾配は、文献に記載のＣｏｍｐｏｕｎｄ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎプロトコルを用い、各化合物について最適化した（例えば、“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）。

【０３７５】
ｐＨ＝１０の精製：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｃ$_{18}$　５μｍ、３０×１００ｍｍカラム、移動相Ａ：０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ水溶液及び移動相Ｂ：アセトニトリルで溶出；流量は６０ｍＬ／分、分離勾配は、文献に記載のＣｏｍｐｏｕｎｄ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎプロトコルを用い、各化合物について最適化した（例えば、“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）。

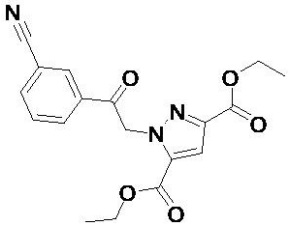
【０３７６】
実施例１．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチル－７－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド

【化２１】



ステップ１：１－（２－（３－シアノフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３，５－ジカルボン酸ジエチル

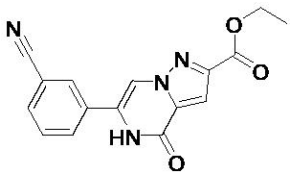
【化２２】



１Ｈ－ピラゾール－３，５－ジカルボン酸ジエチル（１２．９ｇ、６０．８ｍｍｏｌ）、３－（２－ブロモアセチル）ベンゾニトリル（１３．６２ｇ、６０．８ｍｍｏｌ）のアセトン（２５３ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（９．２４ｇ、６６．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温（ｒｔまたはＲＴ）で１２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水及びジクロロメタン（ＤＣＭ）に溶解した。有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（２１．６ｇ、１００％）。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{18}$Ｈ$_{18}$Ｎ$_3$Ｏ$_5$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３５６．１；実測値３５６．１．

【０３７７】
ステップ２：６－（３－シアノフェニル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸エチル

【化２３】

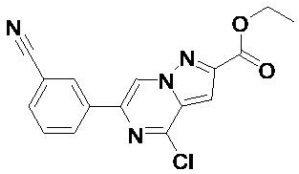


１－（２－（３－シアノフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３，５－ジカルボン酸ジエチル（２１．６ｇ、６０．８ｍｍｏｌ）を酢酸（２６０ｍＬ）に溶解し、酢酸アンモニウム（４６．９ｇ、６０８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で３６時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を水で希釈し、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥させて生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{16}H_{13}N_4O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３０９．１；実測値３０９．１．

【０３７８】

ステップ３：４－クロロ－６－（３－シアノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸エチル

【化２４】

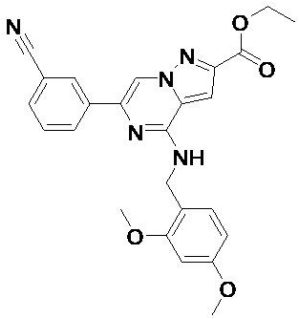


６－（３－シアノフェニル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸エチル（１５．８ｇ、５１．２ｍｍｏｌ）と$POCl_3$（９６ｍＬ、１０２５ｍｍｏｌ）との混合物を１１０℃で４時間加熱した。室温に冷却した後、氷と重炭酸ナトリウムを入れたフラスコに混合物をゆっくり添加した。得られた沈殿物を回収し、水で洗浄し、乾燥させて生成物を得た（１５．８ｇ、９４％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{16}H_{12}ClN_4O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３２７．１；実測値３２７．１．

【０３７９】

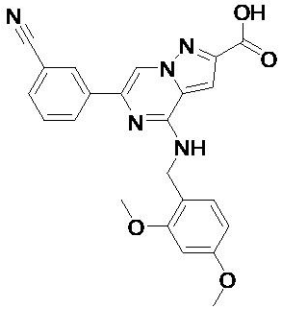
ステップ４．６－（３－シアノフェニル）－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸エチル

【化２５】



４－クロロ－６－（３－シアノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸エチル（１．２２ｇ、３．７３ｍｍｏｌ）、（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（０．７４９ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ、１．３０４ｍＬ、７．４７ｍｍｏｌ）、及びブタン－１－オール（１３．０ｍＬ）をマイクロ波バイアルに入れた。マイクロ波反応器内で混合物を１８０℃で３０分間加熱した。混合物を水で希釈し、得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥させて生成物を得た（１．５ｇ、８８％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{25}H_{24}N_5O_4$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する

計算値：ｍ／ｚ＝４５８．２；実測値４５８．２．
【０３８０】
ステップ５：６－（３－シアノフェニル）－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸
【化２６】



６－（３－シアノフェニル）－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸エチル（１．３５ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム（５．９０ｍＬ、５．９０ｍｍｏｌ）、及びアセトニトリル（２０ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌し、反応物を１Ｎ　ＨＣｌ（６ｍＬ）で希釈した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥させて生成物を得た（１．０ｇ、７９％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{20}N_5O_4$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３０．１；実測値４３０．１．
【０３８１】
ステップ６．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド
【化２７】

６－（３－シアノフェニル）－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸（０．５ｇ、１．１６４ｍｍｏｌ）、ＰｙＢＯＰ（０．７２７ｇ、１．３９７ｍｍｏｌ）、及びジメチルホルムアミド（ＤＭＦ、１．０ｍＬ）、続いて２．０Ｍエタンアミンのテトラヒドロフラン溶液（ＴＨＦ、１．１６４ｍＬ、２．３２９ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．０１７ｍＬ、５．８２ｍｍｏｌ）をバイアルに加えた。室温（ｒｔ）で２時間撹拌した後、反応混合物を水とＤＣＭで希釈した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ、０．５ｍＬ）で処理し、９０℃で３０分間加熱した。溶媒を除去した後、得られた沈殿物を水及び酢酸エチルで洗浄し、目的生成物を白色固体として得た（０．３２ｇ、９０％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{16}H_{15}N_6O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３０７．１；実測値３０７．１．
【０３８２】
ステップ７．４－アミノ－７－ブロモ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド
【化２８】

４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジ

ン－２－カルボキサミド（７４７ｍｇ、２．４３９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）とＤＭＦ（１．２５０ｍＬ）の溶液にＮ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ、４２１ｍｇ、２．３６５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭと水で希釈した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。沈殿物を回収し、酢酸エチルで洗浄し、目的生成物を白色固体として得た（０．７５ｇ、８０％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{16}H_{14}BrN_6O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３８５．０，３８７．０；実測値３８５．０，３８７．０．

【０３８３】

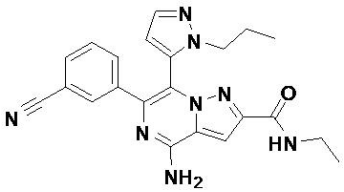
ステップ８．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチル－７－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド

１，４－ジオキサン（０．６ｍＬ）／水（０．２００ｍＬ）中の４－アミノ－７－ブロモ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド（１４ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）、１－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（９．６９ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（２．８６ｍｇ、３．６３μｍｏｌ）、及びリン酸三カリウム水和物（１８．４１ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１時間撹拌した。残渣をメタノール及び１Ｎ　ＨＣｌに溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ-ＭＳ $C_{21}H_{21}N_8O$ $(M+H)^+$に対する計算値：m/z = ４０１．２;実測値４０１．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ） δ ８．０７ （ｔ，Ｊ = ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０ - ７．７３ （ｍ，３Ｈ），７．７３ - ７．７０ （ｍ，１Ｈ），７．５６ - ７．４６ （ｍ，４Ｈ），６．３２ （ｄ，Ｊ = １．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．８７ （ｍ，１Ｈ），３．７５ （ｍ，１Ｈ），３．２７ （ｍ，２Ｈ），１．１６ （ｔ，Ｊ = ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．０８ （ｔ，Ｊ = ７．１ Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３８４】

実施例２．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチル－７－（１－プロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド

【化２９】

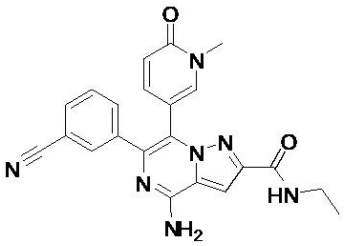


実施例１の記載と同様の手順を使用し、ステップ８の１－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールの代わりに１－プロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{22}H_{23}N_8O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１５．２；実測値４１５．２．

【０３８５】

実施例３．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチル－７－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド

【化３０】

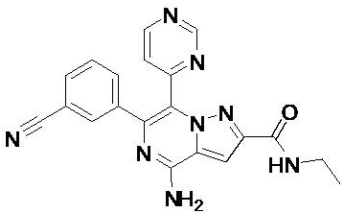


実施例１の記載と同様の手順を使用し、ステップ８の１－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールの代わりに１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{22}H_{20}N_7O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１４．２；実測値４１４．２．

【０３８６】

実施例４．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチル－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド

【化３１】

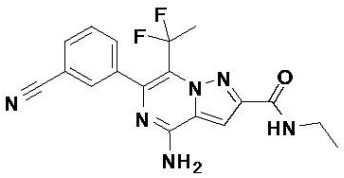


４－アミノ－７－ブロモ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド（実施例１、ステップ７；１０ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（１４．４ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）と、ＴＨＦ（１．０ｍＬ）中の塩化銅（Ｉ）（３．１ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（１．３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３．０ｍｇ、２．６０μｍｏｌ）との混合物を最初にN_2でパージした後、加熱して９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た（４．２ｍｇ、４２％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{20}H_{17}N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３８５．１；実測値３８５．１．

【０３８７】

実施例５．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－７－（１，１－ジフルオロエチル）－Ｎ－エチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド

【化３２】



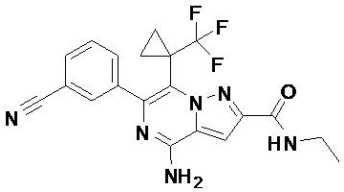
４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド（実施例１、ステップ６；２０．０ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）、１，１－ジフルオロエタン－１－スルフィン酸ナトリウム（５９．６ｍｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）、炭酸ジエチル（２．０ｍＬ）、水（１．３ｍＬ）、及びｔｅｒｔ－ブチルヒ

ドロペルオキシド（０．０９０ｍＬ、０．６５３ｍｍｏｌ）をバイアルに加えた。得られた混合物を９０℃で３時間加熱した。反応混合物を分取ＬＣＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た（５．６ｍｇ、２３％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{18}H_{17}F_2N_6O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３７１．１；実測値３７１．１．

【０３８８】

実施例６．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチル－７－（１－トリフルオロメチル）シクロプロピル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド

【化３３】

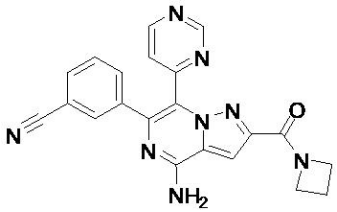


実施例５の記載と同様の手順を使用し、１，１－ジフルオロエタン－１－スルフィン酸ナトリウムの代わりに１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン－１－スルフィン酸ナトリウムを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＬＣＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{20}H_{18}F_3N_6O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１５．１；実測値４１５．１．

【０３８９】

実施例７．３－（４－アミノ－２－（アゼチジン－１－カルボニル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化３４】



ステップ１．４－アミノ－７－ブロモ－６－（３－シアノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸エチル

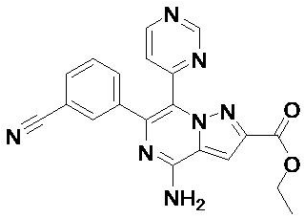
【化３５】

６－（３－シアノフェニル）－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸エチル（実施例１、ステップ４；８．３５ｇ、１８．２６ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（２０ｍＬ）で処理し、９０℃で３０分間加熱した。溶媒を除去した後、得られた沈殿物を水と酢酸エチルで洗浄した。粗生成物をＤＣＭ（７３．０ｍＬ）及びＤＭＦ（１８．２６ｍＬ）に溶解し、この溶液にＮＢＳ（３．１５ｇ、１７．７１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭと水で希釈した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、目的生成物を白色固体として得た（５．６ｇ、７９％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{16}H_{13}BrN_5O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３８６．０；実測値３８６．０．

【０３９０】

ステップ２．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸エチル

【化３６】

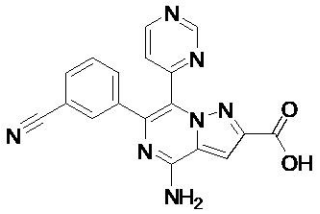


ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の４－アミノ－７－ブロモ－６－（３－シアノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸エチル（９０４ｍｇ、２．３４１ｍｍｏｌ）、４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（１．３ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）、塩化銅（Ｉ）（２７８ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（１１９ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２７０ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）の混合物を最初にN_2でパージした後、加熱し、９０℃で２時間撹拌した。反応物を酢酸エチルと水で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。合一した有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た（０．３４ｇ、３８％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{20}H_{16}N_7O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３８６．１；実測値３８６．２．

【０３９１】

ステップ３．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸

【化３７】



４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸エチル（３４０ｍｇ、０．８８２ｍｍｏｌ）、１．０Ｍ水酸化ナトリウム（４．４１ｍＬ、４．４１ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）、及びＴＨＦ（５．００ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ４になるように反応をクエンチした。大半の有機溶媒を除去した後、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥させ、目的生成物を白色固体として得た（２９５ｍｇ、９４％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{18}H_{12}N_7O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３５８．１；実測値３５８．１．

【０３９２】

ステップ４．３－（４－アミノ－２－（アゼチジン－１－カルボニル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

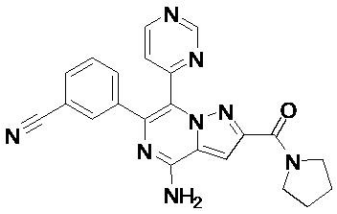
４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸（８．０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（８．５１ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液に、アゼチジン（３．０２μｌ、０．０４５ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（７．８２μｌ、０．０４５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た（２．５ｍｇ、２８％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{21}H_{17}N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計

算値：ｍ／ｚ＝３９７．１；実測値３９７．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ９．１１ （ｍ，１Ｈ），８．９４ （ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－７．９０ （ｍ，２Ｈ），７．７９－７．７３ （ｍ，３Ｈ），７．５５ （ｍ，２Ｈ），７．４７ （ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．２９ （ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，２Ｈ），４．０３ （ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，２Ｈ），２．２４ （ｍ，２Ｈ）．

【０３９３】

実施例８．３－（４－アミノ－７－（ピリミジン－４－イル）－２－（ピロリジン－１－カルボニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化３８】

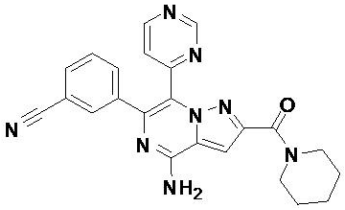


実施例７の記載と同様の手順を使用し、ステップ４のアゼチジンの代わりにピロリジンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{22}H_{19}N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１１．２；実測値４１１．２．

【０３９４】

実施例９．３－（４－アミノ－２－（ピペリジン－１－カルボニル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化３９】

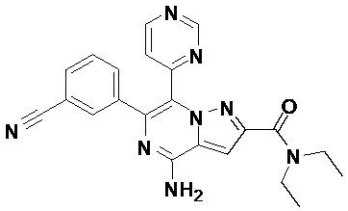


実施例７の記載と同様の手順を使用し、ステップ４のアゼチジンの代わりにピペリジンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{21}N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２５．２；実測値４２５．３．

【０３９５】

実施例１０．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジエチル－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド

【化４０】



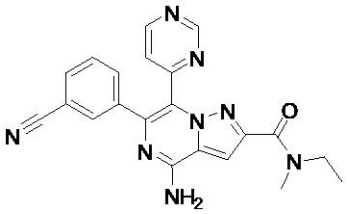
実施例７の記載と同様の手順を使用し、ステップ４のアゼチジンの代わりにジエチルアミンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{22}H_{21}N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１３．２；実測値４１３．２．^{1}Ｈ

ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．９３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０２-７．９５（ｍ，２Ｈ），７．８７（ｍ，１Ｈ），７．８３-７．７５（ｍ，２Ｈ），７．５８-７．３８（ｍ，３Ｈ），３．５０（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４１（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３９６】

実施例１１．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチル－Ｎ－メチル－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド

【化４１】

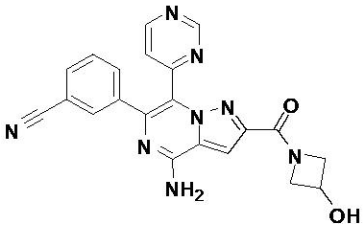


実施例７の記載と同様の手順を使用し、ステップ４のアゼチジンの代わりにＮ－メチルエタンアミンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_{8}$Ｏ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３９９．２；実測値３９９．２．

【０３９７】

実施例１２．３－（４－アミノ－２－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボニル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化４２】

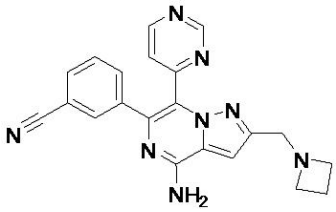


実施例７の記載と同様の手順を使用し、ステップ４のアゼチジンの代わりにアゼチジン－３－オールを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{17}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{2}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１３．１；実測値４１３．１．

【０３９８】

実施例１３．３－（４－アミノ－２－（アゼチジン－１－イルメチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

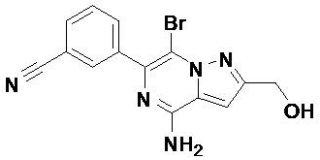
【化４３】



ステップ１．３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）ピラゾロ［１

，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化４４】

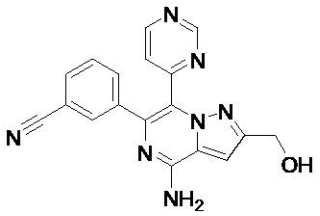


４－アミノ－７－ブロモ－６－（３－シアノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸エチル（実施例７、ステップ１；０．５４７ｇ、１．４１６ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（７．０８ｍＬ）とＴＨＦ（７．０８ｍＬ）の溶液に、ＴＨＦ中１．０ＭＤＩＢＡＬ－Ｈ（４．２５ｍＬ、４．２５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応物をＤＣＭと１Ｎ　ＮａＯＨ溶液で希釈した。有機層を分離して、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を精製せずに次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ　Ｃ$_{14}$Ｈ$_{11}$ＢｒＮ$_5$Ｏ　（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３４４．０；実測値３４４．０．

【０３９９】

ステップ２．３－（４－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化４５】

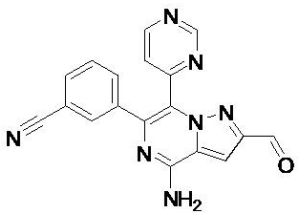


ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（４８７ｍｇ、１．４１５ｍｍｏｌ）、４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（５７５ｍｇ、１．５５６ｍｍｏｌ）、塩化銅（Ｉ）（１６８ｍｇ、１．６９８ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（７２．０ｍｇ、１．６９８ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１６４ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）の混合物を最初にＮ$_2$でパージした後、加熱し、９０℃で２時間撹拌した。反応物を酢酸エチルと水で希釈し、水層を酢酸エチルで１回抽出した。合一した有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物を得た（０．１６ｇ、２段階で３４％）。ＬＣ－ＭＳ　Ｃ$_{18}$Ｈ$_{14}$Ｎ$_7$Ｏ　（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３４４．１；実測値３４４．１．

【０４００】

ステップ３．３－（４－アミノ－２－ホルミル－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化４６】



３－（４－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１６０ｍｇ、０．４６６ｍｍｏｌ

）、デス・マーチンペルヨージナン（２３７ｍｇ、０．５５９ｍｍｏｌ）、及びCH_2Cl_2（４６６０μＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。反応物をＤＣＭと飽和$NaHCO_3$溶液で希釈した。３０分間撹拌した後、有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を精製せずに次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ $C_{18}H_{12}N_7O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３４２．１；実測値３４２．１．

【０４０１】

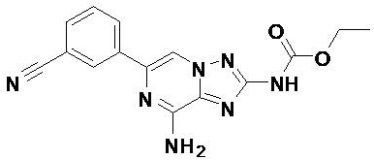
ステップ４．３－（４－アミノ－２－（アゼチジン－１－イルメチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の３－（４－アミノ－２－ホルミル－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）及びアゼチジン（３．３５ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）の混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１２．４ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２．５時間撹拌した後、溶媒を真空除去した。得られた残渣をメタノール及び１Ｎ　ＨＣｌ（１Ｎ）に溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{21}H_{19}N_8$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３８３．２；実測値３８３．２．

【０４０２】

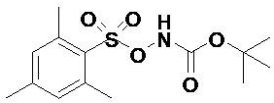
実施例１４．（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）カルバミン酸エチル

【化４７】



ステップ１．（（メシチルスルホニル）オキシ）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４８】

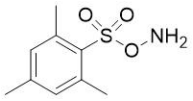


２，４，６－トリメチルベンゼンスルホニルクロリド（９．１０ｇ、４１．６ｍｍｏｌ）及びＮ－ヒドロキシカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．５４ｇ、４１．６ｍｍｏｌ）のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ、９０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（ＴＥＡ、６．０９ｍＬ、４３．７ｍｍｏｌ）を０℃で撹拌しながら滴下した。得られた懸濁液を０℃でさらに３０分間撹拌した後、周囲温度に温めた。次に、反応物を水（９０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ４に調整した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して目的生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{14}H_{22}NO_5S$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３１６．１；実測値３１６．１．

【０４０３】

ステップ２．Ｏ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン

【化４９】



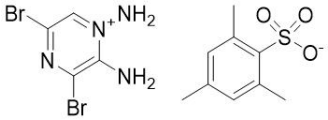
０℃のＴＦＡ（３７．７ｍＬ、４９０ｍｍｏｌ）に、（（メシチルスルホニル）オキシ）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２．５６ｇ、３９．８ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。反応混合物を０℃で１．５時間撹拌した後、砕氷と水を順次添加してクエンチした。得られた白色懸濁液を周囲温度で５分間激しく撹拌した。フィルターケーキが完全に乾燥

しないように、慎重に真空濾過して固形物を回収した後、濾液がｐＨ６に達するまで水ですすいだ。湿った濾過物をＤＣＭに溶解させ、得られた二相溶液を分離した。ＤＣＭ層を$MgSO_4$で３０分間乾燥させた後、濾過し、ＤＣＭですすいで、化合物を溶液として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_9H_{14}NO_3S$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２１６．１；実測値２１６．１．

【０４０４】

ステップ３．１，２－ジアミノ－３，５－ジブロモピラジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート

【化５０】

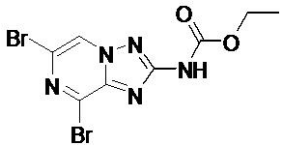


Ｏ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（２．４６８ｇ、１１．４７ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（５０ｍＬ）溶液に、３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（２．９０ｇ、１１．４７ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を周囲温度で一晩撹拌した。沈殿物を濾取し、真空乾燥させた。ＬＣ－ＭＳ $C_4H_5Br_2N_4$ （Ｍ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２６６．９；実測値２６６．９．

【０４０５】

ステップ４．（６，８－ジブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）カルバミン酸エチル

【化５１】

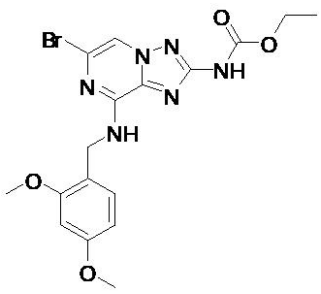


１，２－ジアミノ－３，５－ジブロモピラジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート（１９０ｍｇ、０．４０６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）の懸濁液にＯ－エチルカルボンイソチオシアナチデート（５２．７μｌ、０．４４６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭと水で希釈した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た（１０ｍｇ、８％）。ＬＣ－ＭＳ $C_8H_8Br_2N_5O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３６５．９；実測値３６５．８．

【０４０６】

ステップ５．（６－ブロモ－８－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）カルバミン酸エチル

【化５２】



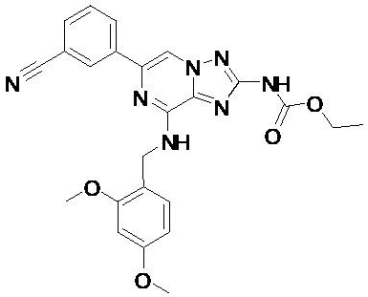
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の（６，８－ジブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）カルバミン酸エチル（１０ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）及び（２，

４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（４．５８ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（９．５７μｌ、０．０５５ｍｍｏｌ）を添加した。４０℃で２．５時間撹拌した後、溶媒を真空除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、目的生成物を得た（６．０ｍｇ、４９％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{17}H_{20}BrN_6O_4$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５１．１，４５３．１；実測値４５１．１，４５３．１．

【０４０７】

ステップ６．（６－（３－シアノフェニル）－８－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）カルバミン酸エチル

【化５３】



１，４－ジオキサン（０．６ｍＬ）／水（０．２００ｍＬ）中の、（６－ブロモ－８－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）カルバミン酸エチル（６．０ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、（３－シアノフェニル）ボロン酸（１．９５４ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（１．０４６ｍｇ、１．３３０μｍｏｌ）、及びリン酸三カリウム水和物（６．７４ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）の混合物を７０℃で１時間撹拌した。得られた残渣をメタノール及び１Ｎ　ＨＣｌに溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２）で精製し、目的生成物を白色固体として得た（４．２ｍｇ、６６％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{24}N_7O_4$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７４．２；実測値４７４．２．

【０４０８】

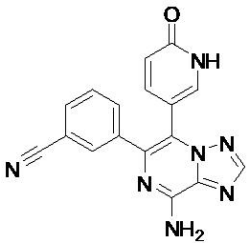
ステップ７．（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）カルバミン酸エチル

（６－（３－シアノフェニル）－８－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）カルバミン酸エチル（６．３ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）及びトリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）の混合物を９０℃で３０分間撹拌した。揮発性物質を除去し、得られた残渣をメタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）で精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た（０．３ｍｇ、７％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{15}H_{14}N_7O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３２４．１；実測値３２４．１．

【０４０９】

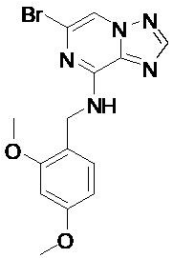
実施例１５．３－（８－アミノ－５－（６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化５４】



ステップ１．６－ブロモ－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン

【化５５】

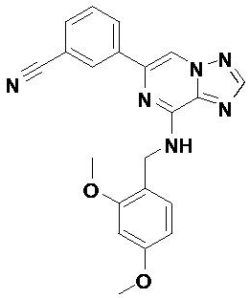


６，８－ジブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン（７２０ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）、（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（４３３ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（６７９μｌ、３．８９ｍｍｏｌ）、２－プロパノール（６ｍＬ）、及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）をバイアルに入れた。混合物を９０℃で２時間加熱した後、水で希釈した。得られた沈殿物を濾取した（０．９４ｇ、１００％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{14}H_{15}BrN_5O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３６４．０，３６６．０；実測値３６４．０，３６６．０

【０４１０】

ステップ２．３－（８－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化５６】

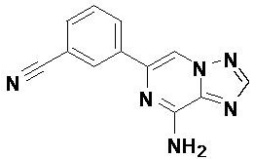


１，４－ジオキサン（９．６８ｍＬ）／水（３．２３ｍＬ）中の、６－ブロモ－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン（０．９４ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、（３－シアノフェニル）ボロン酸（０．４１７ｇ、２．８４ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．２０３ｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）、及びリン酸三カリウム水和物（１．４８６ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）の混合物を７０℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を水で希釈した。得られた沈殿物を濾取した（０．７ｇ、７０％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{21}H_{19}N_6O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３８７．１；実測値３８７．１．

【０４１１】

ステップ３．３－（８－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化５７】

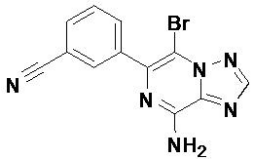


３－（８－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．７０ｇ、１．８１２ｍｍｏｌ）及びトリフルオロ酢酸（４．１９ｍＬ、５４．３ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で３０分間加熱した。揮発性物質を真空除去した。得られた固体を水と酢酸エチルで洗浄し、真空乾燥させた（０．３５ｇ、８２％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{12}H_9N_6$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２３７．１；実測値２３７．１．

【０４１２】

ステップ４．３－（８－アミノ－５－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化５８】

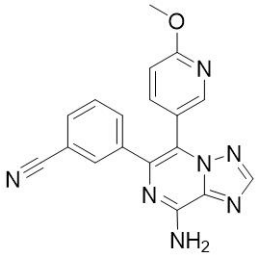


３－（８－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１２９ｍｇ、０．５４６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）とＤＭＦ（１．２５０ｍＬ）の溶液にＮＢＳ（９４ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭと水で希釈した。沈殿物を濾取し、水と酢酸エチルで洗浄した（１３５ｍｇ、７８％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{12}H_8BrN_6$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３１５．０，３１７．０；実測値３１５．０，３１７．０．

【０４１３】

ステップ５．３－（８－アミノ－５－（６－メトキシピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化５９】



１，４－ジオキサン（０．６ｍＬ）／水（０．２００ｍＬ）中の、３－（８－アミノ－５－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、（６－メトキシピリジン－３－イル）ボロン酸（９．７１ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（５．０ｍｇ、６．３５μｍｏｌ）、及びリン酸三カリウム水和物（３２．２ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）の混合物を７０℃で１時間撹拌した。残渣をメタノール及び１Ｎ　ＨＣｌに溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物を白色固体として得た（１２ｍｇ、５５％）。

ＬＣ－ＭＳ $C_{18}H_{14}N_7O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３４４．１；実測値３４４．１．

【０４１４】

ステップ６．３－（８－アミノ－５－（６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

３－（８－アミノ－５－（６－メトキシピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（１４．５０ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、及び酢酸（１．０ｍＬ）の混合物を９０℃で１時間加熱した。混合物をメタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た（３．５ｍｇ、３７％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{17}H_{12}N_7O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３３０．１；実測値３３０．１．

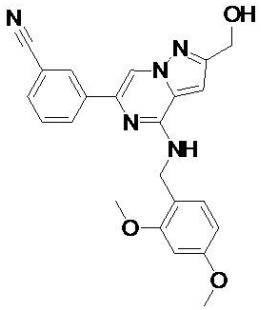
【０４１５】

実施例１６．３－（４－アミノ－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化６０】

ステップ１：３－（４－（２，４－ジメトキシベンジルアミノ）－２－（ヒドロキシメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化６１】

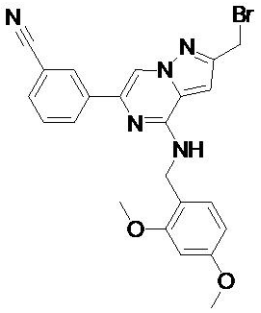


６－（３－シアノフェニル）－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸エチル（実施例１、ステップ４；４．００ｇ、８．７４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（１．０Ｍトルエン溶液、３５．０ｍＬ、３５．０ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を室温まで温め、室温で３０分間撹拌した。３００ｍＬの飽和ロッシェル塩水溶液を添加することにより反応混合物をクエンチした。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、さらにこれを濃縮し、残渣をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（２．１ｇ、５８％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{22}N_5O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１６．１；実測値４１６．２．

【０４１６】

ステップ２：３－（２－（ブロモメチル）－４－（２，４－ジメトキシベンジルアミノ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化６２】

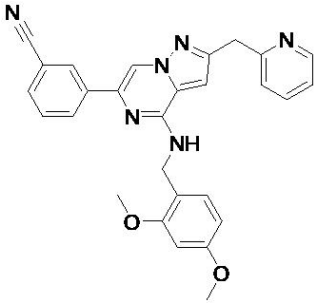


３－（４－（２，４－ジメトキシベンジルアミノ）－２－（ヒドロキシメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（３．０ｇ、７．２２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２００ｍＬ）に溶解し、PBr_3（１．４ｍＬ、１４．４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で５時間撹拌した。完了後、飽和$NaHCO_3$を添加することにより反応をクエンチした後、混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（２．４ｇ、６９％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{21}BrN_5O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７８．１；実測値４７８．１．

【０４１７】

ステップ３：３－（４－（２，４－ジメトキシベンジルアミノ）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化６３】



１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の、３－（２－（ブロモメチル）－４－（２，４－ジメトキシベンジルアミノ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（７００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（５５．７ｍｇ、０．２９３ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（４４５ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１６９ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）、及び２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（６４６ｍｇ、１．７５６ｍｍｏｌ）の混合物をマイクロ波反応器内にて１４０℃で１時間加熱した。反応物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（４２８ｍｇ、６２％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{28}H_{25}N_6O_2$（Ｍ＋Ｈ）＋に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７７．２；実測値４７７．２．

【０４１８】

ステップ４．３－（４－アミノ－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

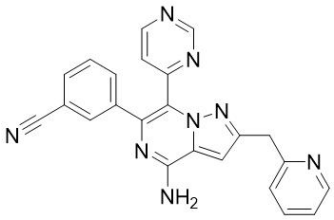
３－（４－（２，４－ジメトキシベンジルアミノ）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（４２８ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）を反応バイアルに入れた。混合物を７０℃で２０分間加熱した。混合物を水で希釈し、飽和$NaHCO_3$でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフ

ラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を淡黄色固体として得た（２６０ｍｇ、８９％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{19}H_{15}N_6$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３２７．１；実測値３２７．２．

【０４１９】

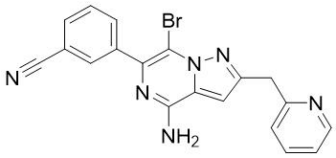
実施例１７．３－（４－アミノ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化６４】



ステップ１：３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化６５】



３－（４－アミノ－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例１６、ステップ４；２６０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液にＮ－ブロモスクシンイミド（１２２ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液を０℃で滴下した。得られた混合物を０℃で１０分間撹拌した。反応混合物を水で希釈した。混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を淡黄色油として得た（２０２ｍｇ、６２％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{19}H_{14}BrN_6$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０５．０；実測値４０５．１．

【０４２０】

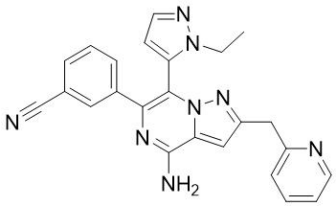
ステップ２．３－（４－アミノ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

１，４－ジオキサン中の、３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１５ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１．４ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（１１ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４．２ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）、及び４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（１６．４ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）の混合物をマイクロ波反応器内にて１４０℃で１時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をメタノールに溶解し、数滴のＴＦＡを加え、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{17}N_8$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０５．２ 実測値４０５．２．

【０４２１】

実施例１８．３－（４－アミノ－７－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化６６】

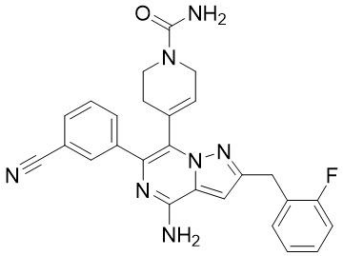


１，４－ジオキサン（１ｍＬ）／水（０．２００ｍＬ）中の、３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例１７、ステップ１；１５ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、１－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（９．６９ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（２．８６ｍｇ、３．６３μｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２３．２ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をメタノールに溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{21}N_8$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２１．２；実測値４２１．２．

【０４２２】

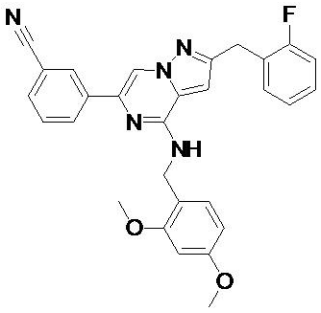
実施例１９．４－（４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－７－イル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド

【化６７】



ステップ１．３－（４－（２，４－ジメトキシベンジルアミノ）－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化６８】



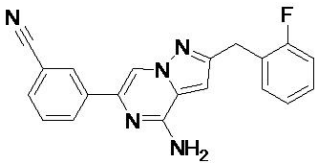
１，４－ジオキサン（２ｍＬ）／水（０．２ｍＬ）中の、３－（２－（ブロモメチル）－４－（２，４－ジメトキシベンジルアミノ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例１６、ステップ２；２００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、（２－フルオロフェニル）ボロン酸（７０．２ｍｇ、０．５０２ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（３２．９ｍｇ、０．０

４２ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２７２ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で３時間撹拌した。反応物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（１５７ｍｇ、７６％）。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{29}$Ｈ$_{25}$ＦＮ$_5$Ｏ$_2$ （Ｍ＋Ｈ）＋に対する計算値：ｍ／ｚ＝４９４．２；実測値４９４．１．

【０４２３】

ステップ２．３－（４－アミノ－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化６９】

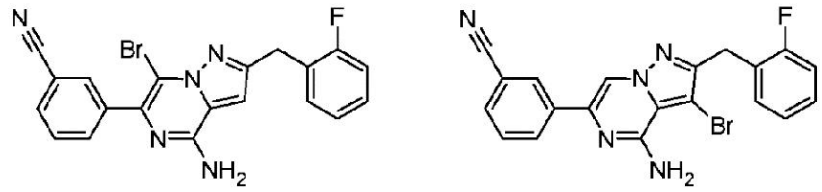


３－（４－（２，４－ジメトキシベンジルアミノ）－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１５７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）を反応バイアルに入れた。混合物を７０℃で２０分間加熱した。混合物を水で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（９６ｍｇ、８７％）。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{20}$Ｈ$_{15}$ＦＮ$_5$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３４４．１；実測値３４４．２．

【０４２４】

ステップ３．３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル及び３－（４－アミノ－３－ブロモ－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化７０】



３－（４－アミノ－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（９６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液にＮ－ブロモスクシンイミド（３９．８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液を０℃で滴下した。得られた混合物を０℃で１０分間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、２つの位置異性体（１０１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、８６％）を得た。これを次のステップでそのまま使用する。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{20}$Ｈ$_{14}$ＦＢｒＮ$_5$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２２．０；実測値４２２．１．

【０４２５】

ステップ４．４－（４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－７－イル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド

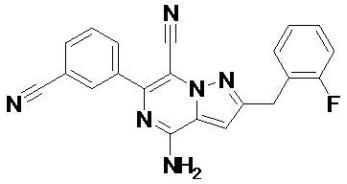
１，４－ジオキサン（０．６ｍＬ）／水（０．２００ｍＬ）中の、３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル

）ベンゾニトリル、３－（４－アミノ－３－ブロモ－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１５ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、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）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド（１３．４ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（２．８６ｍｇ、３．６３μｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２３．２ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で１時間撹拌した。反応物を真空濃縮し、残渣をメタノールに溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、２つの化合物を得た。保持時間が短い化合物をＴＦＡ塩として表題化合物に割り当てた。ＬＣ－ＭＳ $C_{26}H_{23}FN_7O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４６８．２；実測値４６８．２．

【０４２６】

実施例２０．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－７－カルボニトリル

【化７１】

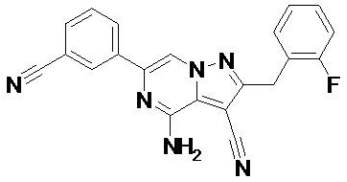


１，４－ジオキサン（１ｍＬ）／水（１ｍＬ）中の、３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、３－（４－アミノ－３－ブロモ－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１５ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）（実施例１９、ステップ３）、シアン化亜鉛（８．３ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）、及びｔＢｕＸＰｈｏｓ-Ｐｄ-Ｇ３（２．８ｍｇ、３．６μｍｏｌ）の混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をメタノールに溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、２つの化合物を得た。保持時間が短い化合物をＴＦＡ塩として表題化合物に割り当てた。ＬＣ－ＭＳ $C_{21}H_{14}FN_6$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３６９．１；実測値３６９．２．

【０４２７】

実施例２１．４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル

【化７２】

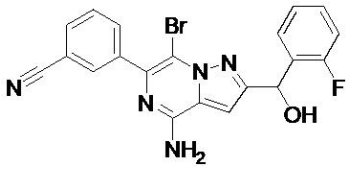


実施例２０の記載と同様の手順を使用し、表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、２つの化合物を得た。保持時間が長い化合物をＴＦＡ塩として表題化合物に割り当てた。ＬＣ－ＭＳ $C_{21}H_{14}FN_6$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３６９．１；実測値３６９．２．

【０４２８】

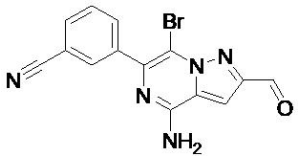
実施例２２．３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化７３】



ステップ１．３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－ホルミルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化７４】



３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例１３、ステップ１；１．０６ｇ、３．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（１．４４ｇ、３．３９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$で希釈した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（０．６４ｇ、６１％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{14}H_9BrN_5O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３４２．０；実測値３４２．０．

【０４２９】

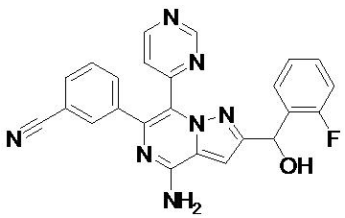
ステップ２．３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

１－フルオロ－２－ヨードベンゼン（０．３１ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ中のイソプロピルマグネシウムブロミド（０．８ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を－２０℃で滴下し、その溶液を１時間撹拌した。次に、この溶液に、３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－ホルミルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２２８ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液を添加した。混合物を室温に温めながら１２時間撹拌した。完了後、飽和NH_4Clを添加することにより反応をクエンチした。水相をＤＣＭで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（０．１８ｇ、６３％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{20}H_{14}BrFN_5O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３８．０；実測値４３８．１．

【０４３０】

実施例２３．３－（４－アミノ－２－（（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化７５】



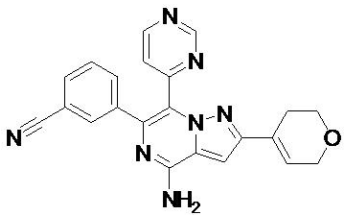
１，４－ジオキサン中の、３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例２２；１６．０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１．４ｍｇ、０．０

０７ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（１１．０ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４．２ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）、及び４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（１６．４ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）の混合物をマイクロ波反応器内にて１４０℃で１時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をメタノールに溶解し、数滴のＴＦＡを混合し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{17}FN_7O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３８．１ 実測値４３８．２．

【０４３１】

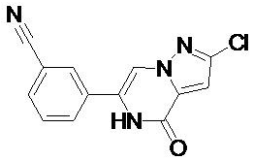
実施例２４．３－（４－アミノ－２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化７６】



ステップ１．３－（２－クロロ－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化７７】

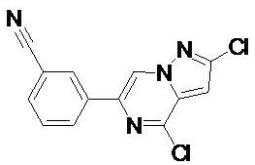


３－クロロ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸メチル（９０１ｍｇ、５．６１ｍｍｏｌ）及び３－（２－ブロモアセチル）ベンゾニトリル（１２５７ｍｇ、５．６１ｍｍｏｌ）のアセトン（２５３ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（８５３ｍｇ、６．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１２時間撹拌した。次に、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水及びＤＣＭに溶解した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸（３０ｍＬ）に溶解し、酢酸アンモニウム（４．７ｇ、６０．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で３６時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を水で希釈し、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、目的生成物を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{13}H_8ClN_4O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２７１．０；実測値２７１．１．

【０４３２】

ステップ２．３－（２，４－ジクロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化７８】



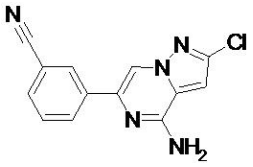
３－（２－クロロ－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１．６ｇ、５．９ｍｍｏｌ）とＰＯＣｌ$_3$（２ｍＬ、２０．１ｍｍｏｌ）との混合物を１１０℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、氷を入れたフラスコに混合物を添加した。得られた沈殿物を回収し、水で洗浄し、目的生成物を白色固体

として得た。（１．１８ｇ、６９％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{13}H_7Cl_2N_4$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２８９．０；実測値２８９．１．

【０４３３】

ステップ３．３－（４－アミノ－２－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化７９】

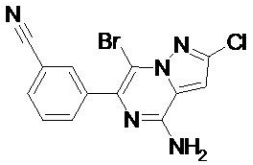


３－（２，４－ジクロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１．４ｇ、４．８４ｍｍｏｌ）、（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（０．９０ｇ、５．４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１．３０４ｍＬ、７．４７ｍｍｏｌ）、及びブタン－１－オール（１０ｍＬ）をマイクロ波バイアルに入れた。マイクロ波反応器内で混合物を１５０℃で３０分間加熱した。混合物を水で希釈し、得られた沈殿物を濾取した。次に、固体をＴＦＡ（１０ｍＬ）で処理し、７０℃で３０分間加熱した。次に、反応物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、得られた固体を濾取し、水で洗浄し、目的生成物を白色固体として得た（８６０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ、６７％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{13}H_9ClN_5$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２７０．０；実測値２７０．０．

【０４３４】

ステップ４．３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化８０】

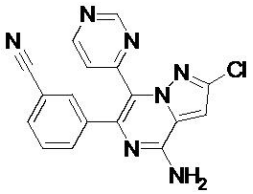


３－（４－アミノ－２－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（８６０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液にＮＢＳ（５７０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を水で希釈した。得られた沈殿物を回収し、水で洗浄し、目的生成物を白色固体として得た（９７２ｍｇ、８８％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{13}H_8ClBrN_5$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３４８．０；実測値３４８．０．

【０４３５】

ステップ５．３－（４－アミノ－２－クロロ－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化８１】



１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の、３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１００ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（１１０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及び４－（トリブチルスタンニル）ピリジン（１１８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ

）の混合物をマイクロ波反応器内にて１４０℃で１時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製し、目的生成物を白色固体として得た（５２ｍｇ、５２％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{17}H_{11}ClN_7$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３４８．１；実測値３４８．１．

【０４３６】

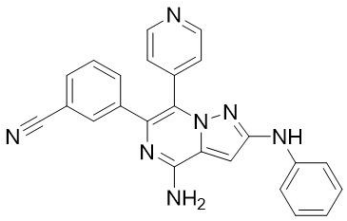
ステップ６．３－（４－アミノ－２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

１，４－ジオキサン（１ｍＬ）／水（０．２００ｍＬ）中の、３－（４－アミノ－２－クロロ－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１３ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（８．４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（２．８６ｍｇ、３．６３μｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２３．２ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をメタノールに溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{22}H_{18}N_7O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３９６．２；実測値３９６．１．

【０４３７】

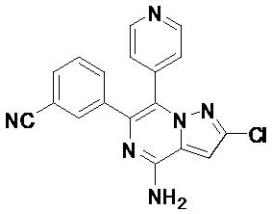
実施例２５．３－（４－アミノ－２－（フェニルアミノ）－７－（ピリジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化８２】



ステップ１：３－（４－アミノ－２－クロロ－７－（ピリジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化８３】



１，４－ジオキサン（１６８２μＬ）及び水（１６８μＬ）中の、３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例２４ステップ４；１２９ｍｇ、０．３７０ｍｍｏｌ）、ピリジン－４－イルボロン酸（４５．５ｍｇ、０．３７０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）-CH_2Cl_2付加体（３０．２ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（７８ｍｇ、０．７４０ｍｍｏｌ）の混合物をN_2でパージし、９５℃で５時間加熱した。次に、混合物を濃縮し、ＤＣＭ中０～１３％ＭｅＯＨで溶出するシリカゲルクロマトグラフにより精製して、目的生成物を得た。ＬＣＭＳ $C_{18}H_{12}ClN_6$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$の計算値：３４７．１；実測値３４７．１．

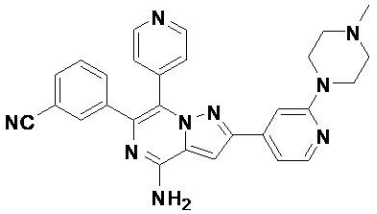
【０４３８】

ステップ２：３－（４－アミノ－２－（フェニルアミノ）－７－（ピリジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル
１，４－ジオキサン（１４４μｌ）中の、３－（４－アミノ－２－クロロ－７－（ピリジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）、アニリン（８．０６ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１８．７９ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、クロロ［（４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン）－２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（２．５６ｍｇ、２．８８μｍｏｌ）（ＸａｎｔＰｈｏｓ　ＰｄＧ２）の混合物をN_2でパージし、９５℃で１時間加熱した。混合物を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{24}H_{18}N_7$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：４０４．２；実測値４０４．１．

【０４３９】

実施例２６．３－（４－アミノ－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化８４】

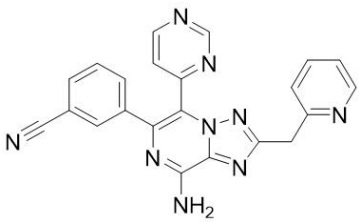


クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（１１．３４ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ））を、１，４－ジオキサン（６５５μｌ）及び水（６５．５μｌ）中の、３－（４－アミノ－２－クロロ－７－（ピリジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例２５、ステップ１；５０ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン（５２．５ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１５．２８ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。混合物をN_2でパージし、９０℃で２時間加熱した。得られた混合物を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{28}H_{26}N_9$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：４８８．２；実測値４８８．１．

【０４４０】

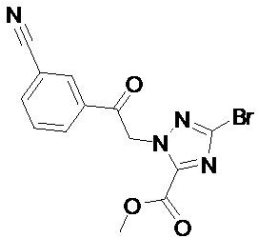
実施例２７．３－（８－アミノ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化８５】



ステップ１：３－ブロモ－１－（２－（３－シアノフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボン酸メチル

【化８６】

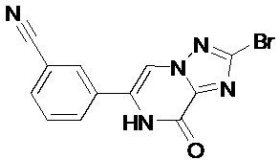


３－ブロモ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボン酸メチル（５．０ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）、３－（２－ブロモアセチル）ベンゾニトリル（５．４４ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（３．３５ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を周囲温度で２時間撹拌した。次に、反応混合物を水とＤＣＭで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（５．２ｇ、６１％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{13}H_{10}BrN_4O_3$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３４９．０；実測値３４９．０．

【０４４１】

ステップ２：３－（２－ブロモ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化８７】

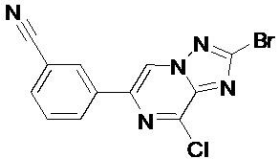


３－ブロモ－１－（２－（３－シアノフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボン酸メチル（１０．５ｇ、３０．１ｍｍｏｌ）を酢酸（１００ｍＬ）に溶解し、酢酸アンモニウム（２３．１８ｇ、３０１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で１２時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を水で希釈した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥して生成物を得た（８．４ｇ、８８％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{12}H_7BrN_5O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３１６．０；実測値３１６．０．

【０４４２】

ステップ３：３－（２－ブロモ－８－クロロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化８８】

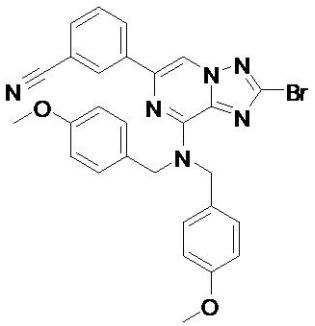


３－（２－ブロモ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（８．４ｇ、２６．６ｍｍｏｌ）と$POCl_3$（４９．５ｍＬ、５３１ｍｍｏｌ）との混合物を１１０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、氷と重炭酸ナトリウムを入れたフラスコに反応混合物をゆっくり添加した。得られた沈殿物を回収し、水で洗浄し、乾燥させて生成物を得た（８．８ｇ、９９％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{12}H_6BrClN_5$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３３３．９；実測値３３４．０．

【０４４３】

ステップ４．３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ブロモ－［１

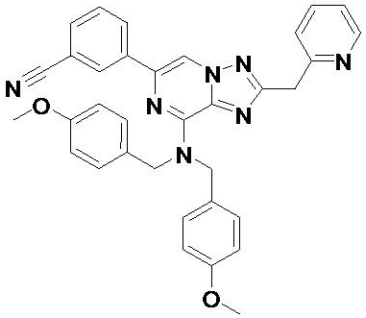
，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル
【化８９】



ＤＭＦ（１３４ｍＬ）中の、３－（２－ブロモ－８－クロロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（８．９９ｇ、２６．９ｍｍｏｌ）、ビス（４－メトキシベンジル）アミン（１０．３７ｇ、４０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（９．４ｍＬ、５３．７ｍｍｏｌ）の混合物を８５℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。得られた沈殿物を濾取し、乾燥させて生成物を得た（１４．１ｇ、９４％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{28}H_{24}BrN_6O_2$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５５．１；実測値５５５．１．

【０４４４】

ステップ５：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル
【化９０】



２－メチルピリジン（０．０５０ｇ、０．５４０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）溶液に、２．５Ｍのｎ－ブチルリチウム（０．２１６ｍＬ、０．５４０ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。得られた溶液を同じ温度で１時間撹拌した後、２－メチルテトラヒドロフラン中１．９Ｍ塩化亜鉛（０．２８４ｍＬ、０．５４０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で１０分間撹拌した。

【０４４５】

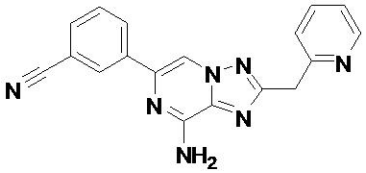
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．１５ｇ、０．２７０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１．１ｍｇ、４．７μｍｏｌ）、及び２´－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ，Ｎ´，Ｎ´－テトラメチルビフェニル－２，６－ジアミン（４．１ｍｇ、９．５μｍｏｌ）を入れたマイクロ波バイアルを高真空排気し、窒素を充填した。次に、ＴＨＦ（２．０ｍＬ）及びトルエン（０．５ｍＬ）を反応バイアルに加えた。混合物を０℃に冷却し、前のステップで調製した亜鉛試薬をシリンジを用いてゆっくり加えた。次に、反応混合物を６０℃で一晩撹拌し、室温に冷却し、酢酸エチル溶液と飽和NH_4Cl溶液とに分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合一した有機層を水とブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た（０．１１ｇ、７１％）。ＬＣ－

ＭＳ Ｃ$_{34}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{2}$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６８．２；実測値５６８．３．

【０４４６】

ステップ６．３－（８－アミノ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化９１】

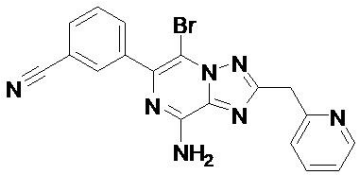


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１１０ｍｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）とＴＦＡ（７４６μＬ、９．６９ｍｍｏｌ）との混合物を８０℃で３０分間撹拌し、室温に冷却し、濃縮した。得られた残渣を分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２）により精製して、生成物を白色固体（ＴＦＡ塩）として得た（５７ｍｇ、９０％）。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{18}$Ｈ$_{14}$Ｎ$_{7}$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３２８．１；実測値３２８．１．

【０４４７】

ステップ７．３－（８－アミノ－５－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化９２】



３－（８－アミノ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（ＴＦＡ塩）（３５ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）／ＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液にＮＢＳ（１４．１ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）を添加した。次に、反応混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮して粗生成物を得、これをさらに精製せずに次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{18}$Ｈ$_{13}$ＢｒＮ$_{7}$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０６．０；実測値４０６．０．

【０４４８】

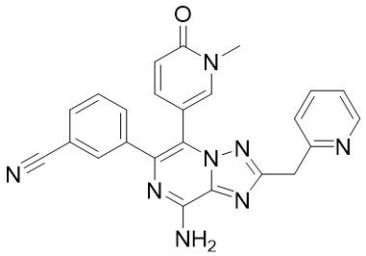
ステップ８．３－（８－アミノ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

３－（８－アミノ－５－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１５ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（２０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）と、ＴＨＦ（１ｍＬ）中の塩化銅（Ｉ）（４．４ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（１．９ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４．３ｍｇ、３．７μｍｏｌ）との混合物をＮ$_{2}$でパージし、９０℃で２時間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{22}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_{9}$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０６．２；実測値４０６．２．

【０４４９】

実施例２８．３－（８－アミノ－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化９３】

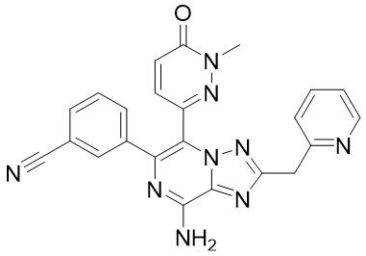


１，４－ジオキサン（５００μｌ）及び水（１００μｌ）中の、３－（８－アミノ－５－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例２７、ステップ７；１０ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（１０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３７．６ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（２．２６ｍｇ、２．８８μｍｏｌ）（ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２）の混合物をN_2でパージし、９５℃で１時間加熱した。混合物を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{24}H_{19}N_8O$ $(M+H)^+$に対する計算値：４３５．２；実測値４３５．２．

【０４５０】

実施例２９．３－（８－アミノ－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル」”

【化９４】



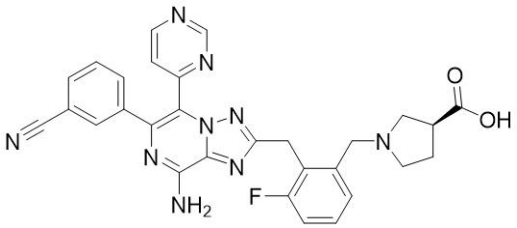
１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の、６－クロロ－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（３０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（５３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（１５．７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）（ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２）、及び酢酸カリウム（６１．７ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１時間撹拌した。次に、３－（８－アミノ－５－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例２７、ステップ７；１０ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３７．６ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、及び水（０．２ｍＬ）を反応混合物に添加した。得られた混合物を９０℃で１時間加熱した。混合物を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{23}H_{18}N_9O$ $(M+H)^+$に対する計算値：４３６．２；実測値４３６．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ Ｍ

Ｈｚ，ＤＭＳＯ）δ８．６６‐８．６２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０９‐８．０２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８‐７．８５（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８５‐７．８１（ｍ，３Ｈ），７．７８‐７．７２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６‐７．５１（ｍ，４Ｈ），７．１０‐７．０６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５９‐４．４８（ｓ，２Ｈ），３．５３‐３．４３（ｓ，３Ｈ）．

【０４５１】

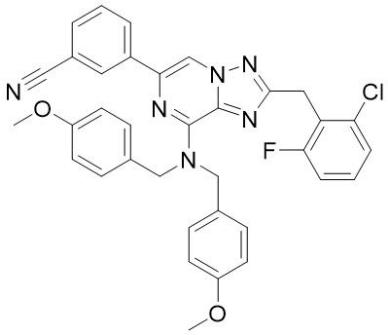
実施例３０．（Ｓ）－１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）ピロリジン－３－カルボン酸

【化９５】



ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化９６】

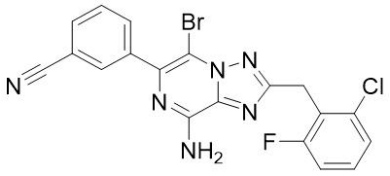


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例２７、ステップ４；０．１５ｇ、０．２７０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１．１ｍｇ、４．７μｍｏｌ）、及び２´－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ，Ｎ´，Ｎ´－テトラメチルビフェニル－２，６－ジアミン（４．１ｍｇ、９．５μｍｏｌ）をマイクロ波バイアルに入れた後、そのバイアルを高真空排気し、窒素を充填した。次に、ＴＨＦ（２．０ｍＬ）を反応バイアルに加えた。混合物を０℃に冷却し、（２－クロロ－６－フルオロベンジル）塩化亜鉛（ＩＩ）（０．５Ｍ　ＴＨＦ溶液、１．０８ｍＬ）をシリンジを用いてゆっくり加えた。次に、反応混合物を６０℃で２時間撹拌し、室温に冷却し、酢酸エチル溶液と飽和NH_4Cl溶液とに分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合一した有機層を水とブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{35}H_{29}ClFN_6O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６１９．２；実測値６１９．３．

【０４５２】

ステップ２：３－（８－アミノ－５－ブロモ－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化９７】

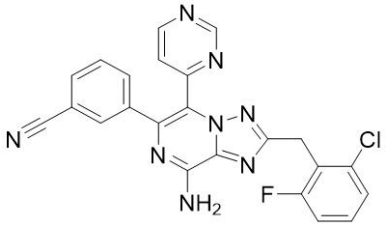


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１００ｍｇ、０．１６１ｍｍｏｌ）とＴＦＡ（７４６μＬ、９．６９ｍｍｏｌ）との混合物を１００℃で１０分間撹拌し、室温に冷却し、濃縮した。得られた残渣をＤＭＦに溶解し、Ｎ－ブロモスクシンイミド（２８ｍｇ、０．１６１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液を０℃で滴下した。得られた混合物を０℃で１０分間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$で希釈した。混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{19}$Ｈ$_{12}$ＢｒＣｌＦＮ$_6$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５７．０；実測値４５７．１．

【０４５３】

ステップ３：３－（８－アミノ－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化９８】

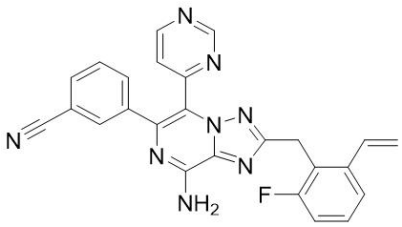


１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の、３－（８－アミノ－５－ブロモ－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（５１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（３３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１２ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）、及び４－（トリブチルスタンニル）ピリジン（４９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物をマイクロ波反応器内にて１４０℃で１時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{23}$Ｈ$_{15}$ＣｌＦＮ$_8$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５７．１ 実測値４５７．１．

【０４５４】

ステップ４：３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－ビニルベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化９９】

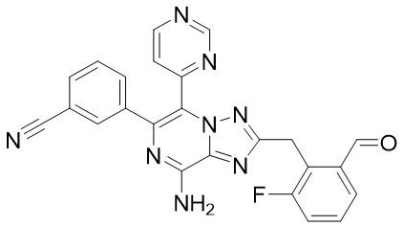


１，４－ジオキサン（２ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）中の、３－（８－アミノ－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（３４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（８．５ｍｇ、１０．８μｍｏｌ）、及びK_3PO_4（４７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{25}H_{18}FN_8$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４９．２；実測値４４９．１．

【０４５５】

ステップ５：３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－ホルミルベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１００】



３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－ビニルベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（４０ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）と水（１ｍＬ）の溶液に、０．１５７Ｍ四酸化オスミウム水溶液（０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。２分後、メタ過ヨウ素酸ナトリウム（８６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１時間加熱した後、飽和$Na_2S_2O_3$でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{16}FN_8O$ （Ｍ＋Ｈ）＋に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５１．１；実測値４５１．１

【０４５６】

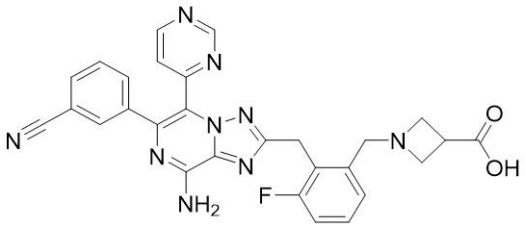
ステップ６：（Ｓ）－１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）ピロリジン－３－カルボン酸

３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－ホルミルベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に、（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボン酸（４．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、次いで酢酸（４μＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（８．５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を反応物に添加した。反応物を一晩撹拌し、混合物を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{29}H_{25}FN_9O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：５５０．２ 実測値５５０．２．

【０４５７】

実施例３１．１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）アゼチジン－３－カルボン酸

【化１０１】

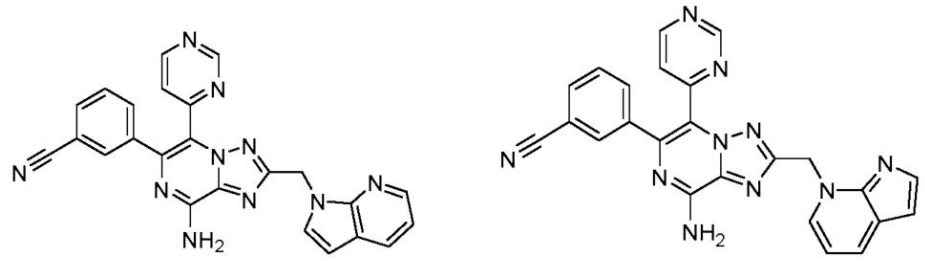


実施例３０の記載と同様の手順を使用し、ステップ６の（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボン酸の代わりにアゼチジン－３－カルボン酸を用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{28}H_{23}FN_9O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：５３６．２ 実測値５３６．２．

【０４５８】

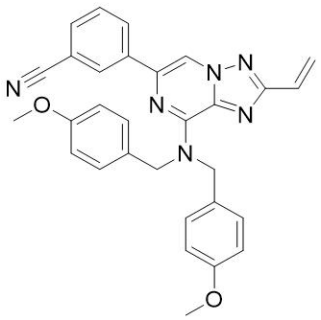
実施例３２及び実施例３３．３－（２－（（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル及び３－（２－（（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）メチル）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１０２】



ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１０３】



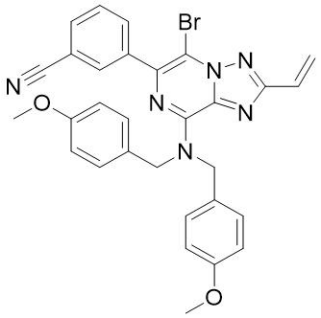
１，４－ジオキサン（５ｍＬ）／水（１ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（３６２ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）（実施例２７、ステップ４から）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（２０４ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（５１ｍｇ、６４．８μｍｏｌ）、及びK_3PO_4（２８２ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を淡黄色油と

して得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{30}H_{27}N_6O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０３．２；実測値５０３．２．

【０４５９】

ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１０４】

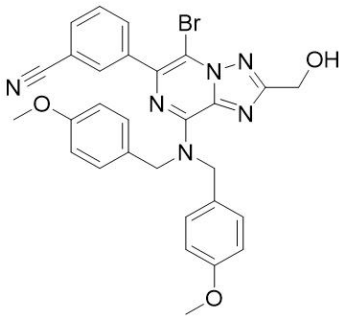


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２４１ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液にＮＢＳ（８４．６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を添加した。次に、反応混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮して粗生成物を得、これをさらに精製せずに次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ $C_{30}H_{26}BrN_6O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８１．１；実測値５８１．１．

【０４６０】

ステップ３：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１０５】

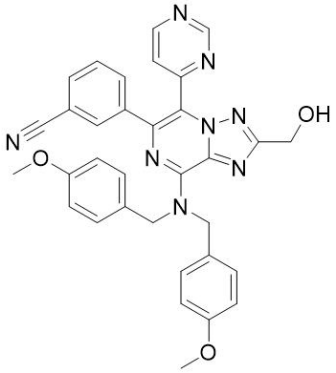


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２０３ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）と水（４ｍＬ）の溶液に、０．１５７Ｍ四酸化オスミウム水溶液（０．１ｍｍｏｌ）を添加した。２分後、メタ過ヨウ素酸ナトリウム（４３０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１時間加熱した後、飽和$Na_2S_2O_3$でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をＤＣＭ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解し、これを－７８℃に冷却した後、$NaBH_4$（１３ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を０℃に温め、この温度で１０分間撹拌した。次に、水（１０ｍＬ）を加え、混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{29}H_{26}BrN_6O_3$ （Ｍ＋Ｈ）＋に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８５．１；実測値５８５．１

【０４６１】

ステップ４：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピ

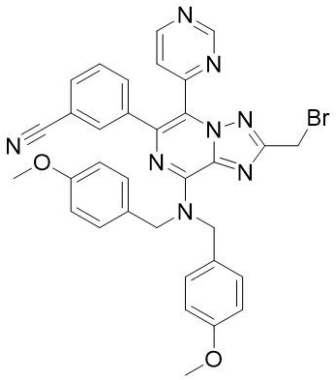
ラジン－６－イル）ベンゾニトリル
【化１０６】



１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２５７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１７ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（１３２ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４８ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、及び４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（１９６ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の混合物をマイクロ波反応器内にて１４０℃で１時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{33}H_{29}N_8O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８５．２ 実測値５８５．２．

【０４６２】

ステップ５：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ブロモメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル
【化１０７】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２３４ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解し、PBr_3（０．０７７ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で４時間撹拌した。完了後、飽和$NaHCO_3$を添加することにより反応をクエンチした後、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{33}H_{28}BrN_8O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６４７．１；実測値６４７．２．

【０４６３】

ステップ６：３－（２－（（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル

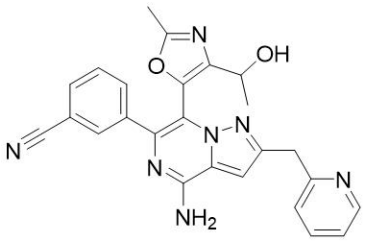
）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル及び３－（２－（（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）メチル）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ブロモメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、K_2CO_3（８．６ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（７．３ｍｇ、０．０６２）を添加した。混合物を７０℃で６時間撹拌した。完了後、溶媒を真空除去し、残渣に１ｍＬのＴＦＡを添加した。混合物を１００℃で１０分間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をメタノールに溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製した。最初のピークを実施例３２のＴＦＡ塩として単離した。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{17}N_{10}$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４５．２ 実測値４４５．１．第２のピークを実施例３３の同じくＴＦＡ塩として単離した。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{17}N_{10}$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４５．２ 実測値４４５．１．

【０４６４】

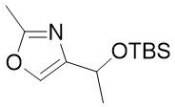
実施例３４．３－（４－アミノ－７－（４－（１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１０８】



ステップ１：４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２－メチルオキサゾール

【化１０９】

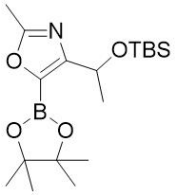


加熱乾燥された、マグネチックスターラーバーを装備する丸底フラスコ内で、１－（２－メチルオキサゾール－４－イル）エタン－１－オール（１ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液をｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン（１．３ｇ、７．８８ｍｍｏｌ）、続いてイミダゾール（０．５４ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）により室温で処理し、得られた懸濁液を室温で１時間撹拌した。水を添加した。水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{12}H_{24}NO_2Si$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２４２．２；実測値２４２．２．

【０４６５】

ステップ２：４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール

【化１１０】



加熱乾燥された、マグネチックスターラーバーを装備する丸底フラスコに、（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）二量体（３０ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１９０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、及びペンタン（２．０ｍＬ）を入れた。混合物を室温で１０分間撹拌した。次に、この混合物に４，４´－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２´－ジピリジル（２４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をさらに２０分間撹拌した。Et_2O（２ｍＬ）に溶解した４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２－メチルオキサゾール（３００ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を活性触媒混合物に添加した。完了まで反応物を室温で撹拌した。溶媒を減圧除去し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ対応するボロン酸$C_{12}H_{25}BNO_4Si$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２８６．２；実測値２８６．２．

【０４６６】

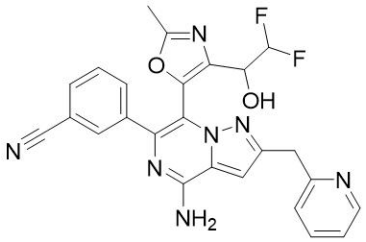
ステップ３：３－（４－アミノ－７－（４－（１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

１，４－ジオキサン（１ｍＬ）／水（０．２００ｍＬ）中の、３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例１７、ステップ１；１５ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（２９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２´，４´，６´－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２´－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（２．８６ｍｇ、３．６３μｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２３．２ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、６Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を６０℃で３０分間撹拌した。次に、反応物をメタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をラセミ物質として得た。次に、ＡＭ－１カラム及びヘキサン中３０％ＥｔＯＨ（２０ｍｌ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣによりキラル分離を行った。ピーク２を目的生成物として回収した。ＬＣ－ＭＳ $C_{25}H_{22}N_7O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５２．２；実測値４５２．２．

【０４６７】

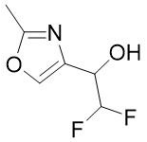
実施例３５．３－（４－アミノ－７－（４－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１１１】



ステップ１：２，２－ジフルオロ－１－（２－メチルオキサゾール－４－イル）エタン

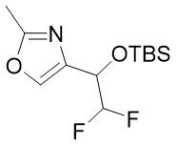
－１－オール
【化１１２】



（ブロモジフルオロメチル）トリメチルシラン（２．４ｍｌ、１５．０７ｍｍｏｌ）の乾燥アセトニトリル（１０．１ｍｌ）溶液に、３－ブロモ－４－メチルベンズアルデヒド（２ｇ、１０．０５ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（３．１６ｇ、１２．０６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた懸濁液を０℃に冷却し、１，３－ジメチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２（１Ｈ）－ピリミジノン（２．４ｍｌ、２０．１０ｍｍｏｌ）［ＤＭＰＵ］を滴下した。冷浴を取り外し、反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。室温の水浴に入れた反応フラスコに、３Ｍ　ＫＯＨ水溶液（１．７ｇ、３０．１ｍｍｏｌ）を滴下漏斗により滴下した。浴を取り外し、反応混合物を１．５時間急速に撹拌した。次に、反応物を２Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１０．１ｍｌ、２０．１０ｍｍｏｌ）によって中和し、混合物をＭＴＢＥ（２×７５ｍｌ）で抽出した。合一した有機層を飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を褐色油として得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ $C_6H_8F_2NO_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝１６４．０；実測値１６４．０．

【０４６８】

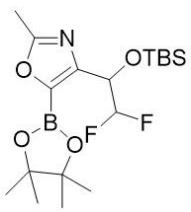
ステップ２：４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２－ジフルオロエチル）－２－メチルオキサゾール
【化１１３】



加熱乾燥された、マグネチックスターラーバーを装備する丸底フラスコ内で、２，２－ジフルオロ－１－（２－メチルオキサゾール－４－イル）エタン－１－オール（１．２９ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液をｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン（１．３ｇ、７．８８ｍｍｏｌ）、続いてイミダゾール（０．５４ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）により室温で処理し、得られた懸濁液を室温で１時間撹拌した。水を添加した。水層を抽出し、合一した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{12}H_{22}F_2NO_2Si$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２７８．１；実測値２７８．１．

【０４６９】

ステップ３：４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２－ジフルオロエチル）－２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール
【化１１４】



加熱乾燥された、マグネチックスターラーバーを装備する丸底フラスコに、（１，５－

シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）二量体（６０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（８３４ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）、及びペンタン（４．０ｍＬ）を入れた。混合物を室温で１０分間撹拌した。次に、この混合物に４，４´－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２´－ジピリジル（４８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をさらに２０分間撹拌した。Et_2O（４ｍＬ）に溶解した４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２－メチルオキサゾール（６００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を活性触媒混合物に添加した。完了まで反応物を室温で撹拌した。溶媒を減圧除去し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ対応するボロン酸$C_{12}H_{22}BF_2NO_4Si$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３２２．２；実測値３２２．１．

【０４７０】

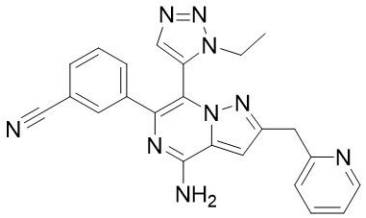
ステップ４：３－（４－アミノ－７－（４－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

１，４－ジオキサン（１ｍＬ）／水（０．２００ｍＬ）中の、３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例１７、ステップ１；１５ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２－ジフルオロエチル）－２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（３２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２´，４´，６´－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２´－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（２．８６ｍｇ、３．６３μｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２３．２ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、６Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）を添加し、得られた反応混合物を６０℃で３０分間撹拌した。次に、反応物をメタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をラセミ物質として得た。次に、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ＬＵＸ　Ａｍｙｌｏｓｅ－１カラム及びヘキサン中４５％ＥｔＯＨ（２０ｍｌ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣによりキラル分離を行った。ピーク１を目的生成物として回収した。ＬＣ－ＭＳ $C_{25}H_{20}F_2N_7O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８８．２；実測値４８８．２．

【０４７１】

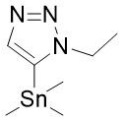
実施例３６．３－（４－アミノ－７－（１－エチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１１５】



ステップ１：１－エチル－５－（トリメチルスタンニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール

【化１１６】



窒素雰囲気下、－７８℃で１－エチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（０．５８ｇ

、６．０ｍｍｏｌ）を撹拌した無水テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液にｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍヘキサン溶液、２．６ｍＬ、６．６ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴下した。添加が完了したら、反応物を－３０℃に温め、２時間撹拌した。クロロトリメチルスタンナン（１．３ｇ、６．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）溶液を１０分かけて滴下した後、反応混合物を２時間かけて室温まで温めた。飽和塩化アンモニウム溶液（５ｍＬ）を添加して反応をクエンチした後、水（２０ｍＬ）で希釈した。溶媒を真空蒸発させ、水相を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合一した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、目的生成物を淡色油として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_7H_{16}N_3Sn$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２６２．０；実測値２６２．０．

【０４７２】

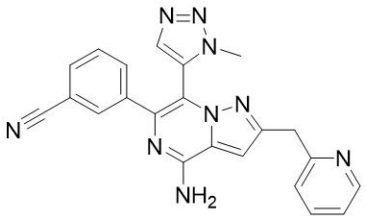
ステップ２：３－（４－アミノ－７－（１－エチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の、３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例１７、ステップ１；１５ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１７ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（１３２ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４８ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、及び１－エチル－５－（トリメチルスタンニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（１３５ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の混合物をマイクロ波反応器内にて１４０℃で１時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をメタノールに溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{23}H_{20}N_9$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２２．２ 実測値４２２．２．

【０４７３】

実施例３７．３－（４－アミノ－７－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１１７】

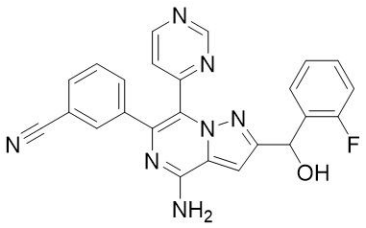


実施例３６の記載と同様の手順を使用し、ステップ２の１－エチル－５－（トリメチルスタンニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾールの代わりに１－メチル－５－（トリブチルスタンニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾールを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{22}H_{18}N_9$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０８．２ 実測値４０８．１．

【０４７４】

実施例３８．３－（４－アミノ－２－（（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１１８】

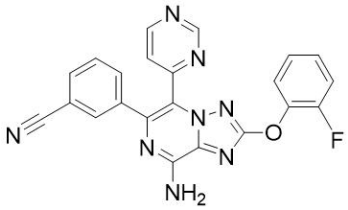


エナチオマー的に純粋な化合物である表題化合物を、実施例２３のラセミ混合物を分離することにより調製した。Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．２×２５０ｍｍ、５ｕｍカラム及びヘキサン中４０％ＥｔＯＨ（２０ｍｌ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣによりキラル分離を行った。ピーク１を表題化合物として回収した。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{17}FN_7O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３８．２ 実測値４３８．２．

【０４７５】

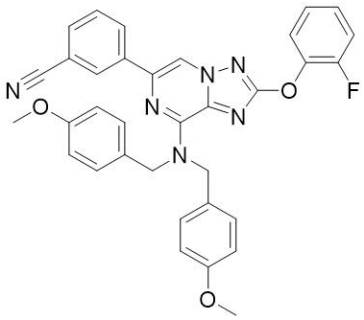
実施例３９．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロフェノキシ）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１１９】



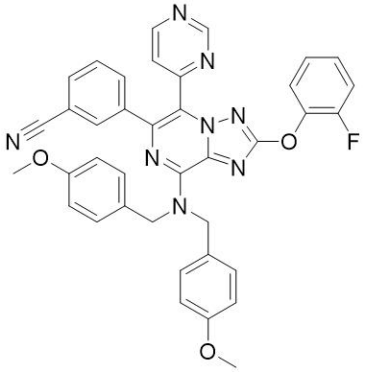
ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（３－フルオロフェノキシ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１２０】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２５ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）（実施例２７、ステップ４から）、３－フルオロフェノール（７．６ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）、ジメチルグリシン（４．２ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２．６ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２９ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）、及びジオキサン（１ｍＬ）を反応バイアルに入れた。反応混合物を窒素で５分間パージした後、１００℃に加熱し、１５時間撹拌した。次に、反応混合物を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（１８ｍｇ、５６％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{34}H_{28}FN_6O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８７．２；実測値５８７．２．

【０４７６】
ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－フルオロフェノキシ）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル
【化１２１】

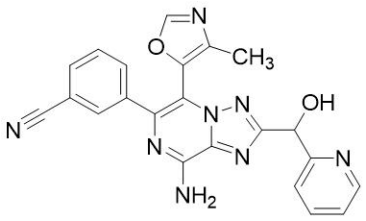


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（３－フルオロフェノキシ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１８ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、ＮＢＳ（８ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌した後、Na_2SO_3水溶液を添加してクエンチした。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。臭素化粗生成物に、ＬｉＣｌ（１．３ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（５．８ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２．３ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）、PPh_3（１．３ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）、及び４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（１４ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をジオキサンに溶解し、窒素で５分間パージした後、１５時間かけて１００℃に加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（１０ｍｇ、６０％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{38}H_{30}FN_8O_3$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６６５．２；実測値６６５．２．

【０４７７】
ステップ３：３－（８－アミノ－２－（２－フルオロフェノキシ）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－フルオロフェノキシ）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）にＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加し、１００℃で５分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、溶媒を除去し、メタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{22}H_{14}FN_8O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２５．１；実測値４２５．２．

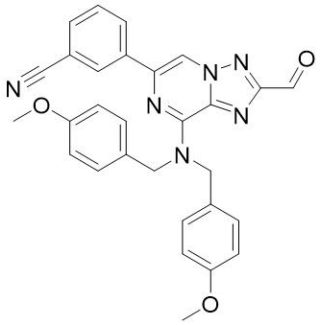
【０４７８】
実施例４０．３－（８－アミノ－２－（ヒドロキシ（ピリジン－２－イル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１２２】



ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１２３】

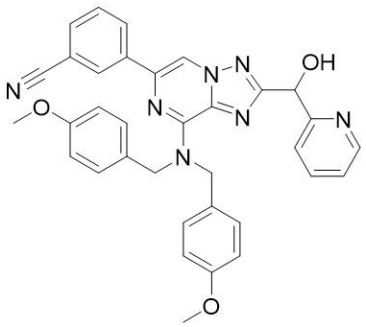


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１．００ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）（実施例３２、ステップ１から）及び過ヨウ素酸ナトリウム（１．９２ｇ、８．９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）の溶液に、四酸化オスミウム（４％水溶液、１．２１ｍＬ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を水とＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製し、目的生成物を得た（０．７４ｇ、７４％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{29}H_{25}N_6O_3$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０５．２；実測値５０５．２．

【０４７９】

ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ヒドロキシ（ピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１２４】



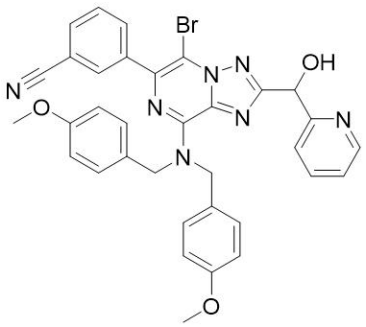
２－ヨードピリジン（０．４０ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド－塩化リチウム錯体溶液（１．３Ｍ、１．３ｍＬ、１．７１ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．２５ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）のＴ

ＨＦ（２ｍＬ）溶液を滴下し、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製し、目的生成物を得た（０．１９ｇ、６７％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{34}H_{30}N_7O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８４．２；実測値５８４．３．

【０４８０】

ステップ３：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（ヒドロキシ（ピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１２５】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ヒドロキシ（ピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．１７ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液に、ＮＢＳ（０．０５２ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液を０℃で滴下した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製し、目的生成物を得た（０．１５ｇ、７８％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{34}H_{29}BrN_7O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６６２．２；実測値６６２．２．

【０４８１】

ステップ４：３－（８－アミノ－２－（ヒドロキシ（ピリジン－２－イル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

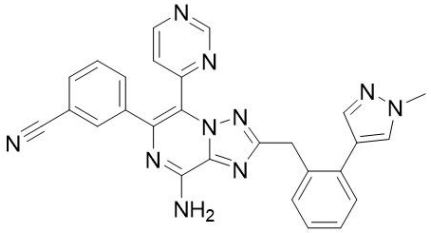
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（ヒドロキシ（ピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．０１０ｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（０．０１３ｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．００４ｇ、０．００５ｍｍｏｌ）のジオキサン（０．２５０ｍＬ）と水（０．０５０ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．０１６ｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を水とＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、８０℃に２０分間加熱した。溶液をＤＭＦ（４ｍＬ）で希釈し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、一対のエナンチオマーである目的生成物をＴＦＡ塩として得た（３．５ｍｇ、４３％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{22}H_{17}N_8O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２５．２；実測値４２５．３．

【０４８２】

実施例４１．３－（８－アミノ－２－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イ

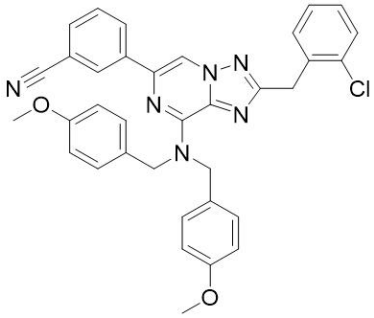
ル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１２６】



ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１２７】

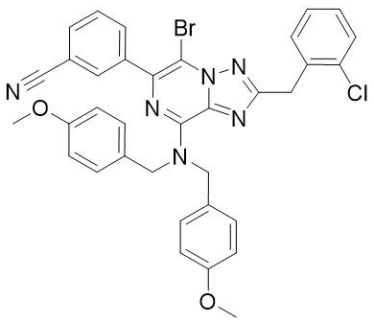


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（３５０ｍｇ、０．６３０ｍｍｏｌ）（実施例２７ステップ４から）、酢酸パラジウム（７．０７ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、及び２´－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ，Ｎ´，Ｎ´－テトラメチルビフェニル－２，６－ジアミン（２７．５ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）をマイクロ波バイアルに入れ、高真空排気し、窒素を充填した。（２－クロロベンジル）塩化亜鉛（ＩＩ）（１３８６μｌ、０．６９３ｍｍｏｌ）をシリンジを用いて添加した。添加後、反応物を１時間かけて６０℃に加熱した。反応溶液をＥｔＯＡｃと飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液とに分配した。層を分離し、さらに水層をＥｔＯＡｃで（２回）抽出した。合一した有機層を水とブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た（０．３２ｇ、８２％）。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{35}$Ｈ$_{30}$ＣｌＮ$_6$Ｏ$_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６０１．２；実測値６０１．２．

【０４８３】

ステップ２．３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（２－クロロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１２８】

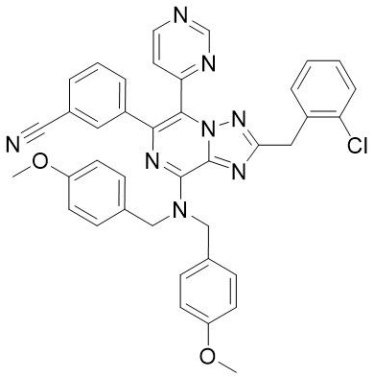


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．３７９ｇ、０．６３１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．３ｍｌ）溶液に、１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（０．１０７ｇ、０．５９９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を水で希釈した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製して、目的生成物を得た（０．３８ｇ、８９％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{35}H_{29}BrClN_6O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６７９．１，６８１．１；実測値６７９．２，６８１．２．

【０４８４】

ステップ３．３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１２９】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（２－クロロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（３８１ｍｇ、０．５６０ｍｍｏｌ）、４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（３１０ｍｇ、０．８４０ｍｍｏｌ）と、ＴＨＦ（６ｍｌ）中の塩化銅（Ｉ）（６６．６ｍｇ、０．６７２ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（２８．５ｍｇ、０．６７２ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（６４．７ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）との混合物を最初にN_2でパージした後、加熱して９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で希釈した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た（０．３１ｇ、８３％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{39}H_{32}ClN_8O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６７９．２；実測値６７９．２．

【０４８５】

ステップ４．３－（８－アミノ－２－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

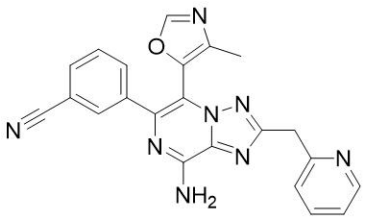
１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）／水（０．３ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３．６８ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（１．１５８ｍｇ、１．４７２μｍｏｌ）、及びリン酸三カリウム水和物（７．４６ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃと水で希釈し、有機層を分離し、濃縮した。残渣をＴＦＡ（１ｍＬ）で、８０℃で

２０分間処理した。溶媒を除去し、残渣をメタノール及びＤＭＳＯに溶解した後、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{27}H_{21}N_{10}$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８５．２；実測値４８５．２．

【０４８６】

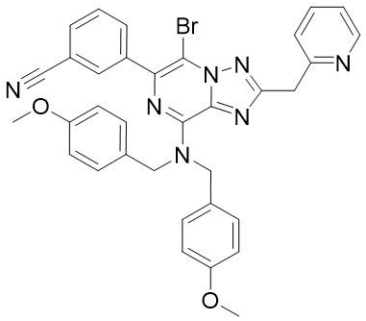
実施例４２．３－（８－アミノ－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１３０】



ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１３１】

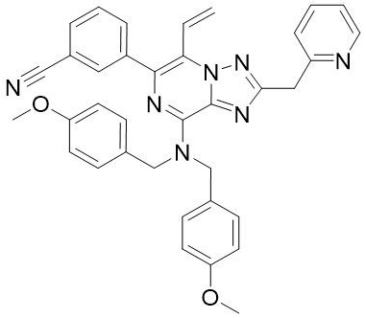


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．６９７ｇ、１．２２８ｍｍｏｌ）（実施例２７、ステップ５から）のＤＣＭ（１２ｍｌ）溶液に、１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（０．２１９ｇ、１．２２８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を水で希釈した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製して、目的生成物を得た（０．７４ｇ、９３％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{34}H_{29}BrN_7O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６４６．２，６４８．２；実測値６４６．２，６４８．２．

【０４８７】

ステップ２．３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－５－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１３２】

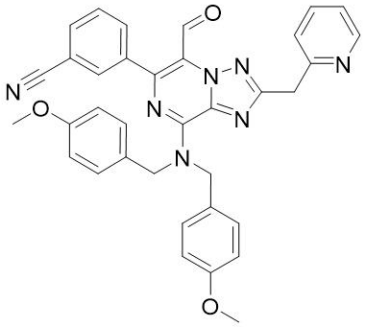


１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）／水（１．７ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（３９０ｍｇ、０．６０３ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（１１１ｍｇ、０．７２４ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（４７．５ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）、及びリン酸三カリウム水和物（３０６ｍｇ、１．３２７ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃと水で希釈した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製して、目的生成物を得た（０．２８ｇ、７７％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{36}H_{32}N_7O_2$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９４．３；実測値５９４．３．

【０４８８】

ステップ３．３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ホルミル－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１３３】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－５－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２７７ｍｇ、０．４６７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．３ｍＬ）と水（２．３ｍＬ）の溶液に、４％四酸化オスミウム水溶液（２３３μｌ、０．０３７ｍｍｏｌ）及びメタ過ヨウ素酸ナトリウム（４４９ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。混合物をセライト（登録商標）充填材に通して濾過し、ＴＨＦですすいだ。有機層を真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た（０．２１ｇ、７６％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{35}H_{30}N_7O_3$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９６．２；実測値５９６．２．

【０４８９】

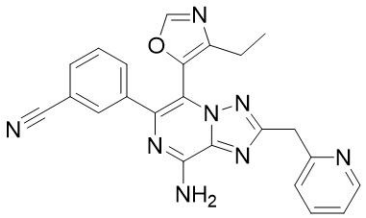
ステップ４．３－（８－アミノ－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（３８ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）のメタノール（０．３ｍＬ）と１，２－ジクロロエタン（０．３ｍＬ）の溶液に１－（（１－イソシアノエチル）スルホニル）－４－メチルベンゼン（１３．３５ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を７０℃で一晩加熱した。反応混合物をＤＣＭと水で希釈し、有機層を分離し、濃縮した。残渣をＴＦＡ（１ｍＬ）で、８０℃で２０分間処理した。溶媒を除去し、残渣をメタノール及びＤＭＳＯに溶解した後、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{22}H_{17}N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０９．２；実測値４０９．１．

【０４９０】

実施例４３．３－（８－アミノ－５－（４－エチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１３４】

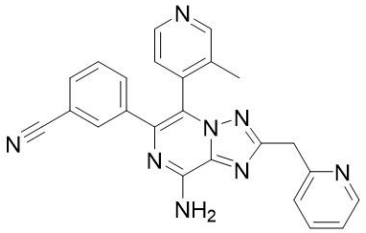


実施例４２の記載と同様の手順を使用し、ステップ４の１－（（１－イソシアノエチル）スルホニル）－４－メチルベンゼンの代わりに１－（（１－イソシアノプロピル）スルホニル）－４－メチルベンゼンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{19}N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２３．２；実測値４２３．２．

【０４９１】

実施例４４．３－（８－アミノ－５－（３－メチルピリジン－４－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１３５】



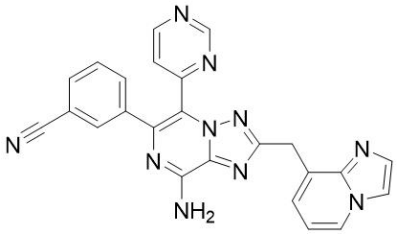
１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）／水（０．３ｍＬ）中の、３－（８－アミノ－５－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例２７、ステップ７；１０ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、（３－メチルピリジン－４－イル）ボロン酸（４．１ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（１．９ｍｇ、２．５μｍｏｌ）、及びリン酸三カリウム水和物（１２．５ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭと水で希釈し、有機層を分離し、濃縮した。得られた残渣をメタノール及びＤＭＳＯに溶解した後、分取

ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{19}N_8$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１９．２；実測値４１９．２．

【０４９２】

実施例４５．３－（８－アミノ－２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－８－イルメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１３６】

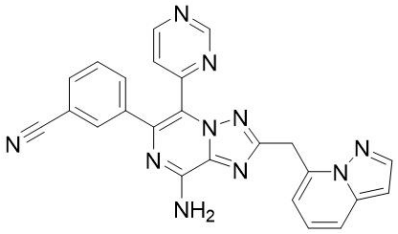


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ブロモメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）（実施例３２、ステップ５から）、８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１５．０８ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（２．４３０ｍｇ、３．０９μｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（３０．２ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）を入れたマイクロ波バイアルを密閉し、高真空排気し、窒素を再充填した（３回反復）。１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）及び水（０．６７ｍＬ）を９０℃で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、濃縮した。残渣をＴＦＡ（１ｍＬ）によって８０℃で２０分間処理した。揮発性物質の除去後、残渣をメタノール及びＤＭＳＯに溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{17}N_{10}$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４５．２；実測値４４５．２．

【０４９３】

実施例４６．３－（８－アミノ－２－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イルメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１３７】

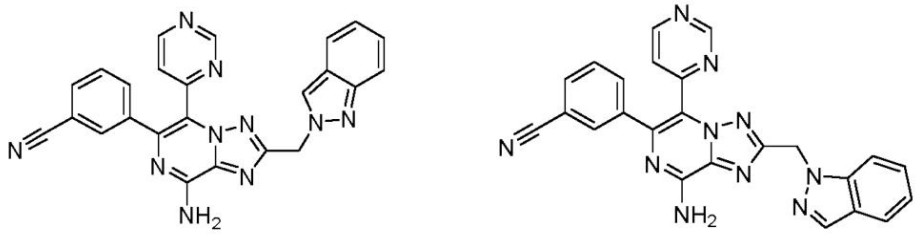


実施例４５の記載と同様の手順を使用し、８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの代わりに７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{17}N_{10}$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４５．２；実測値４４５．２．

【０４９４】

実施例４７及び実施例４８．３－（２－（（２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル及び３－（２－（（１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１３８】

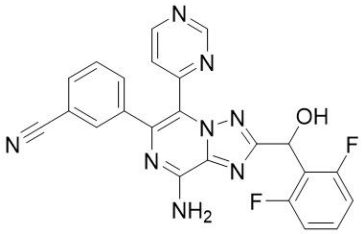


ＤＭＦ（３００μｌ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ブロモメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）（実施例３２、ステップ５から）、１Ｈ－インダゾール（４．１ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２２．６４ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で１５分間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃと水で希釈した。有機層を分離し、濃縮した。残渣をＴＦＡ（１ｍＬ）によって８０℃で２０分間処理した。揮発性物質を真空除去し、残渣をメタノール及びＤＭＳＯに溶解し、分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製して、２つの生成物を両方ともＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ両方の化合物$C_{24}H_{17}N_{10}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４５．２；実測値４４５．２．

【０４９５】

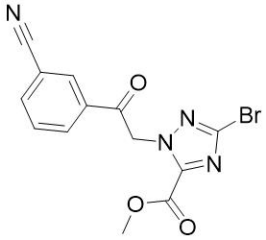
実施例４９．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１

【化１３９】



ステップ１：３－ブロモ－１－（２－（３－シアノフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボン酸メチル

【化１４０】



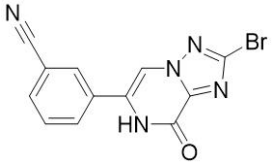
３－ブロモ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボン酸メチル（５．０ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）、３－（２－ブロモアセチル）ベンゾニトリル（５．４４ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（３．３５ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を周囲温度で２時間撹拌した。次に、反応混合物を水とＤＣ

Ｍで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（５．２ｇ、６１％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{13}H_{10}BrN_4O_3$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３４９．０；実測値３４９．０．

【０４９６】

ステップ２：３－（２－ブロモ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１４１】

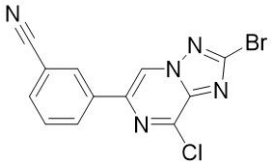


３－ブロモ－１－（２－（３－シアノフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボン酸メチル（１０．５ｇ、３０．１ｍｍｏｌ）を酢酸（１００ｍＬ）に溶解し、酢酸アンモニウム（２３．１８ｇ、３０１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で１２時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を水で希釈した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥して生成物を得た（８．４ｇ、８８％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{12}H_7BrN_5O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３１６．０；実測値３１６．０．

【０４９７】

ステップ３：３－（２－ブロモ－８－クロロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１４２】

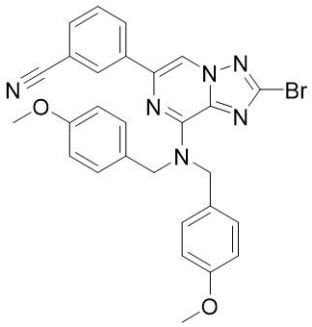


３－（２－ブロモ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（８．４ｇ、２６．６ｍｍｏｌ）とＰＯＣｌ$_3$（４９．５ｍＬ、５３１ｍｍｏｌ）との混合物を１１０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、氷と重炭酸ナトリウムを入れたフラスコに反応混合物をゆっくり添加した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥させて生成物を得た（８．８ｇ、９９％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{12}H_6BrClN_5$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３３６．０；実測値３３６．０．

【０４９８】

ステップ４：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１４３】

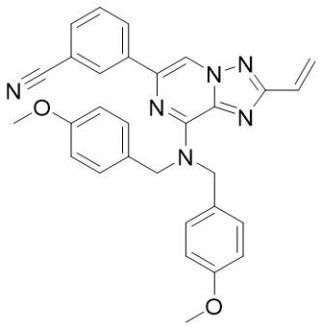


３－（２－ブロモ－８－クロロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（８．９９ｇ、２６．９ｍｍｏｌ）、ビス（４－メトキシベンジル）アミン（１０．３７ｇ、４０．３ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（９．４ｍＬ、５３．７ｍｍｏｌ）の混合物をＤＭＦ（１３４ｍＬ）中で、６５℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。得られた沈殿物を濾取し、乾燥させて生成物を得た（１４．１ｇ、９４％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{28}H_{24}BrN_6O_2$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５５．１；実測値５５５．１．

【０４９９】

ステップ５：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１４４】

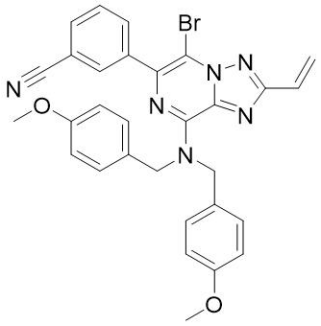


１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１０．０ｇ、１８．０ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（３．８８ｇ、２５．２ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（９．５５ｇ、４５．０ｍｍｏｌ）、及びクロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（５６７ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の混合物を８５℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、１，４－ジオキサンの大部分を除去した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥させて粗生成物を得て（９．１ｇ）、これを次のステップでそのまま使用した。ＬＣ－ＭＳ $C_{30}H_{27}N_6O_2$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０３．２；実測値５０３．１．

【０５００】

ステップ６．３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１４５】



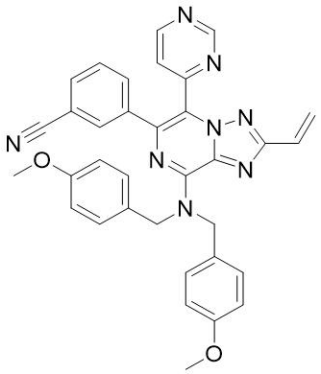
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（７１７ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の１０ｍＬジクロロメタン溶液に１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（２５４ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を４時間撹拌し、シリカ

ゲルカラムにより直接精製して、目的生成物を得た（７８０ｍｇ、９４％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{30}H_{26}BrN_6O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８１．１；実測値５８１．２．

【０５０１】

ステップ７：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－（ピリミジン－４－イル）－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１４６】

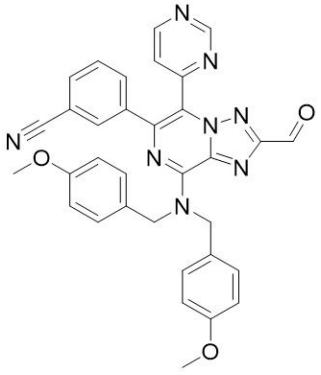


ＴＨＦ（５ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２６０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（２１５ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（２８．４ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、塩化銅（Ｉ）（６７ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５２ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で４５分間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を濃縮し、シリカゲルカラムにより精製して、目的生成物を得た（１７６ｍｇ、６７％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{34}H_{29}N_8O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８１．２；実測値５８１．１．

【０５０２】

ステップ８：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１４７】



ＴＨＦ／水（１：１、６ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－（ピリミジン－４－イル）－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１７６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、酸化オスミウム（ＶＩＩＩ）（水０．３ｍＬ中３ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、及び過ヨウ素酸ナトリウム（２９２ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の混合物を６５℃で１時間撹拌した。反応混

合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を濃縮し、シリカゲルカラムにより精製して、目的生成物を得た（１３０ｍｇ、７４％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{33}H_{27}N_8O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８３．２；実測値５８３．２．

【０５０３】

ステップ９：３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

グリニャール試薬の調製：１，３－ジフルオロ－２－ヨードベンゼン（１４２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド溶液（２９６μｌ、２Ｍ）を－１０℃で添加した。得られた混合物を１時間撹拌し、次のステップでそのまま使用した。

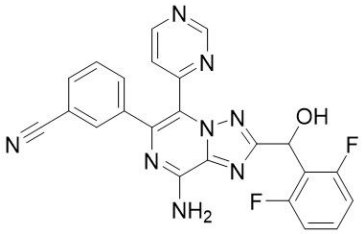
【０５０４】

３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１２０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、前のステップで新たに調製したグリニャール試薬を－１０℃で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、塩化アンモニウム溶液（４ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を真空濃縮した。得られた物質をＴＦＡ（５ｍＬ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（６０ｍｇ、６４％）をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ ５ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．２×２５０ｍｍ）及びヘキサン中７５％ＥｔＯＨ（２０ｍｌ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５７．１；実測値４５７．０．

【０５０５】

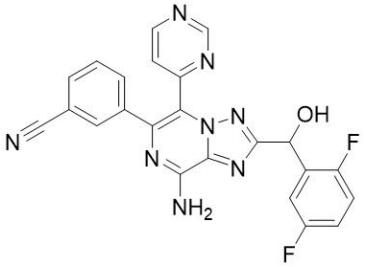
実施例５０．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク２

【化１４８】

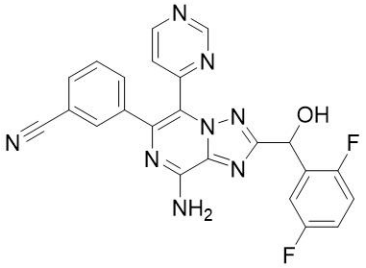


この化合物は、実施例４９の記載と同様の手順を使用して調製した。キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ ５ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．２×２５０ｍｍ）及びヘキサン中７５％ＥｔＯＨ（２０ｍｌ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５７．１；実測値４５７．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ-d_6）δ ９．１４（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．９５（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄｔ，Ｊ＝７．６，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｔ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｔ，Ｊ＝７．９，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ）．

【０５０６】
実施例５１．３－（８－アミノ－２－（（２，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１
【化１４９】



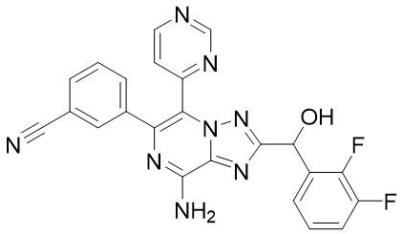
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１１５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、前のステップで新たに調製したグリニャール試薬（実施例４９、ステップ９の記載と同様の手順を使用し、１，３－ジフルオロ－２－ヨードベンゼンの代わりに１，４－ジフルオロ－２－ヨードベンゼンを用いて調製）を－１０℃で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、塩化アンモニウム溶液（４ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を真空濃縮した。得られた物質をＴＦＡ（５ｍＬ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（７０ｍｇ、７７％）をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　５ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．２×２５０ｍｍ）及び移動相としてヘキサン中４０％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５７．１；実測値４５７．０．
【０５０７】
実施例５２．３－（８－アミノ－２－（（２，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク２
【化１５０】



この化合物は、実施例５１の記載と同様の手順を使用して調製した。キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　５ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．２×２５０ｍｍ）及び移動相としてヘキサン中４０％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５７．１；実測値４５７．０．
【０５０８】

実施例５３．３－（８－アミノ－２－（（２，３－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１

【化１５１】

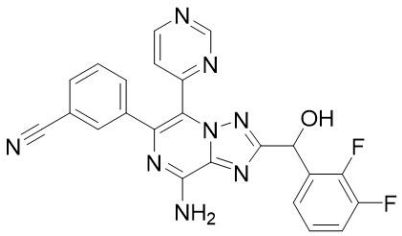


１，２－ジフルオロ－３－ヨードベンゼン（７０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド（１５０μｌ、２Ｍ溶液）を－１０℃で添加し、得られた混合物を１時間撹拌した後、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（６０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液を－１０℃で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、塩化アンモニウム溶液（４ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を真空濃縮した。得られた物質をＴＦＡ（５ｍＬ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（３０ｍｇ、７０％）をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　５ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．２×２５０ｍｍ）及び移動相としてヘキサン中４０％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）を使用するキラルＨＰＬＣにより、得られた生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５７．１；実測値４５７．０．

【０５０９】

実施例５４．３－（８－アミノ－２－（（２，３－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク２

【化１５２】



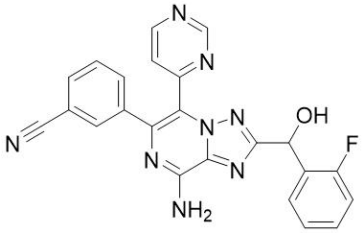
この化合物は、実施例５３の記載と同様の手順を使用して調製した。キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　５ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．２×２５０ｍｍ）及び移動相としてヘキサン中４０％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５７．１；実測値４５７．０．

【０５１０】

実施例５５．３－（８－アミノ－２－（（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジ

ン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１

【化１５３】

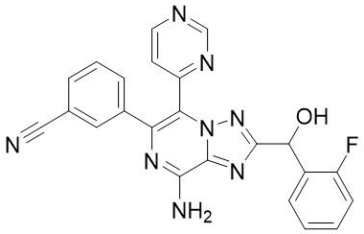


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、対応するグリニャール試薬（実施例４９、ステップ９の記載と同様の手順を使用し、１，３－ジフルオロ－２－ヨードベンゼンの代わりに１－フルオロ－２－ヨードベンゼンを用いて新たに調製）を－１０℃で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、塩化アンモニウム溶液（４ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を真空濃縮した。得られた物質をＴＦＡ（５ｍＬ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（６０ｍｇ、５０％）をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ ５ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．２×２５０ｍｍ）及び移動相としてヘキサン中６０％ＥｔＯＨ（２０ｍｌ／ｍｉｎ）を使用するキラルＨＰＬＣにより、得られた生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{16}FN_8O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３９．１；実測値４３９．０．

【０５１１】

実施例５６．３－（８－アミノ－２－（（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク２

【化１５４】

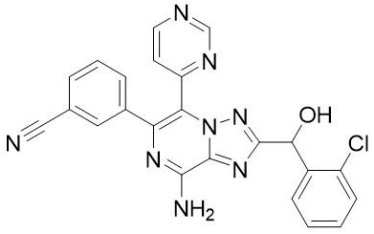


この化合物は、実施例５５の記載と同様の手順を使用して調製した。キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ ５ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．２×２５０ｍｍ）及び移動相としてヘキサン中６０％ＥｔＯＨ（２０ｍｌ／ｍｉｎ）を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{16}FN_8O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３９．１；実測値４３９．０．

【０５１２】

実施例５７．３－（８－アミノ－２－（（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１

【化１５５】

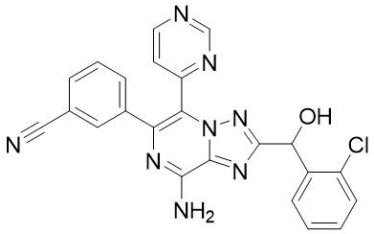


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、対応するグリニャール試薬（実施例４９、ステップ９の記載と同様の手順を使用し、１，３－ジフルオロ－２－ヨードベンゼンの代わりに１－クロロ－２－ヨードベンゼンを用いて新たに調製）を－１０℃で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、塩化アンモニウム溶液（４ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を真空濃縮した。得られた物質をＴＦＡ（５ｍＬ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（５０ｍｇ、６４％）をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ ５ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．２×２５０ｍｍ）及び移動相としてヘキサン中４５％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）を使用するキラルＨＰＬＣにより、得られた生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{16}ClN_8O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５５．１；実測値４５５．１．

【０５１３】

実施例５８．３－（８－アミノ－２－（（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク２

【化１５６】

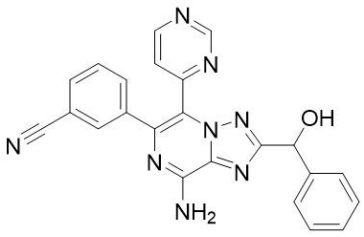


この化合物は、実施例５７の記載と同様の手順を使用して調製した。キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ ５ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．２×２５０ｍｍ）及び移動相としてヘキサン中４５％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{16}ClN_8O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５５．１；実測値４５５．１．

【０５１４】

実施例５９．３－（８－アミノ－２－（ヒドロキシ（フェニル）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１５７】

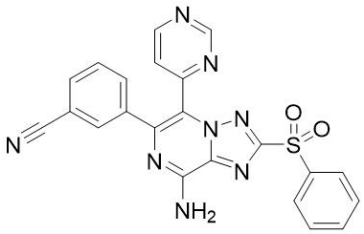


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、フェニルマグネシウムクロリド（３Ｍエチルエーテル溶液、０．１７ｍＬ）を－１０℃で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、塩化アンモニウム溶液（４ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を真空濃縮した。得られた物質をＴＦＡ（５ｍＬ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{17}N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２１．２；実測値４２１．１．

【０５１５】

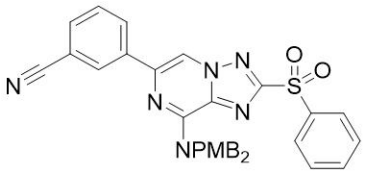
実施例６０．３－（８－アミノ－２－（フェニルスルホニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１５８】



ステップ１：３－（８－アミノ－２－（フェニルスルホニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１５９】

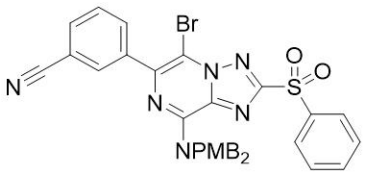


ＤＭＳＯ１ｍＬ中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（３３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）（実施例２７、ステップ４から）及びベンゼンスルフィン酸ナトリウム（１００ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で４８時間撹拌し、反応を塩化アンモニウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を濃縮し、シリカゲルカラムにより精製して、目的生成物を得た（１８ｍｇ、５０％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{34}H_{29}N_6O_4S$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６１７．２；実測値６１７．２．

【０５１６】

ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（フェニルスルホニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１６０】



３－（８－アミノ－２－（フェニルスルホニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）の１ｍＬジクロロメタン溶液に１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（６ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を１６時間撹拌した後、シリカゲルカラムにより精製して、目的生成物を得た（１８ｍｇ、８０％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{34}H_{28}BrN_6O_4S$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６９５．１；実測値６９５．２．

【０５１７】

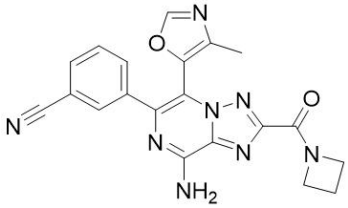
ステップ３：３－（８－アミノ－２－（フェニルスルホニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

ＴＨＦ（２ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（フェニルスルホニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（１１ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（１．０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、塩化銅（Ｉ）（２．１ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３．３ｍｇ、２．８８ｕｍｏｌ）の混合物を９０℃で４５分間撹拌した。反応混合物を濾過し、有機溶媒を真空除去し、粗生成物を３ｍＬのＴＦＡに溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。ＴＦＡの除去後、粗生成物を分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{22}H_{15}N_8O_2S$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５５．１；実測値４５５．１．

【０５１８】

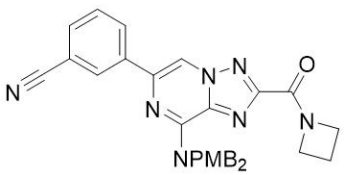
実施例６１．３－（８－アミノ－２－（アゼチジン－１－カルボニル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１６１】



ステップ１：３－（２－（アゼチジン－１－カルボニル）－８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１６２】



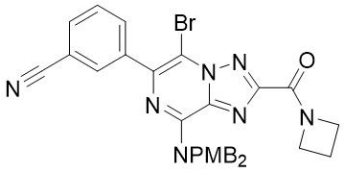
１，４－ジオキサン５ｍＬ及び水１ｍＬ中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジ

ル）アミノ）－２－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（９９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びアゼチジン（５０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（２６ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（５７ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の混合物をＣＯバルーン雰囲気下、８０℃で１８時間撹拌し、反応を塩化アンモニウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を濃縮し、シリカゲルカラムにより精製して、目的生成物を得た（４４ｍｇ、４４％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{32}H_{30}N_7O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６０．２；実測値５６０．２．

【０５１９】

ステップ２：３－（２－（アゼチジン－１－カルボニル）－８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１６３】



３－（２－（アゼチジン－１－カルボニル）－８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（４０ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）の３ｍＬジクロロメタン溶液に１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（２３ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を１６時間撹拌した後、シリカゲルカラムにより精製して、目的生成物を得た（５０ｍｇ、１００％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{32}H_{29}BrN_7O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６３８．１；実測値６３８．２．

【０５２０】

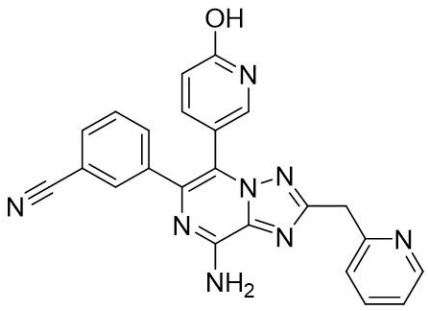
ステップ３：３－（８－アミノ－２－（アゼチジン－１－カルボニル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

４：１のＴＨＦ／水（２ｍＬ）中の、３－（２－（アゼチジン－１－カルボニル）－８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（７ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、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）（５ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で７５分間撹拌した。反応混合物を濾過し、有機溶媒を真空除去し、粗生成物を３ｍＬのＴＦＡに溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。ＴＦＡの除去後、粗生成物を分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{20}H_{17}N_8O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０１．２；実測値４０１．１．

【０５２１】

実施例６２．３－（８－アミノ－５－（６－ヒドロキシピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１６４】

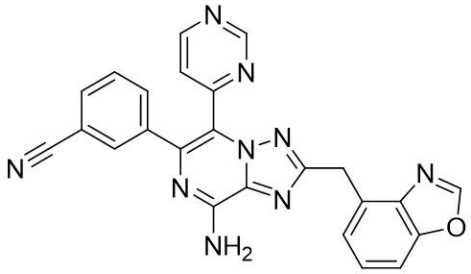


１，４－ジオキサン（５００μｌ）及び水（１００μｌ）中の、３－（８－アミノ－５－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例２７、ステップ７；１０ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、（６－メトキシピリジン－３－イル）ボロン酸（１０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１７．７ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（２．２６ｍｇ、２．８８μｍｏｌ）（ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２）の混合物をN_2でパージし、９５℃で１時間加熱した。混合物を濃縮し、ＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）及びＴＭＳＣｌ（０．５ｍＬ）を添加し、この混合物を８０℃で３０分間加熱した後、濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{23}H_{17}N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：４２１．１；実測値４２１．２．

【０５２２】

実施例６３．３－（８－アミノ－２－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イルメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１６５】



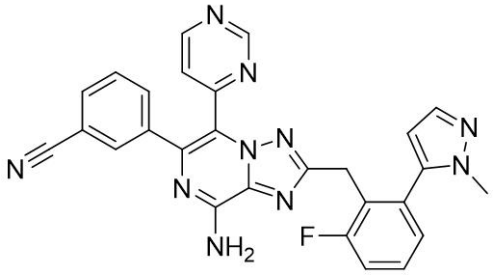
１，４－ジオキサン（５００μｌ）及び水（１００μｌ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ブロモメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例３２、ステップ５；１０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール（１１ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１７．７ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（２．２６ｍｇ、２．８８μｍｏｌ）（ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２）の混合物をN_2でパージし、９５℃で１時間加熱した。混合物を濃縮し、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、この混合物を１００℃で３０分間加熱した後、濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{24}H_{16}N_9O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：４４６．１；実測値４４６．１．

【０５２３】

実施例６４．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラ

ゾール－５－イル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１６６】

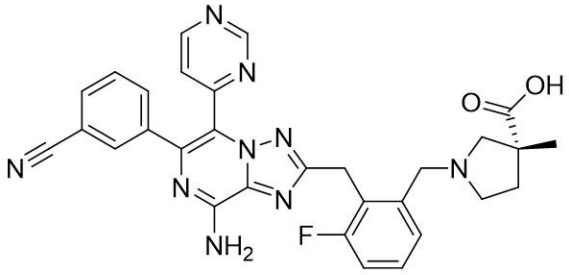


１，４－ジオキサン（５００μｌ）及び水（１００μｌ）中の、３－（８－アミノ－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例３０、ステップ３；１０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（９．２ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１７．７ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（２．２６ｍｇ、２．８８μｍｏｌ）（ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２）の混合物をN_2でパージし、９５℃で１時間加熱した。混合物を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{27}H_{20}N_{10}F$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：５０３．２；実測値５０３．１．

【０５２４】

実施例６５．（Ｒ）－１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）－３－メチルピロリジン－３－カルボン酸

【化１６７】

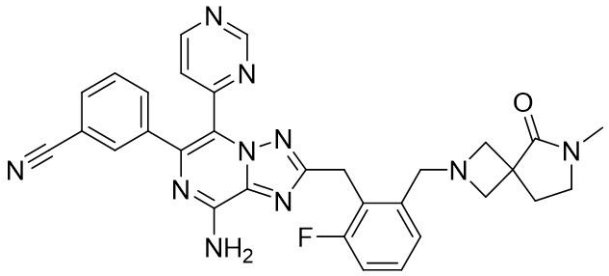


実施例３０の記載と同様の手順を使用し、（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボン酸の代わりに（Ｒ）－３－メチルピロリジン－３－カルボン酸を用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{30}H_{27}N_9O_2F$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６４．２；実測値５６４．２．

【０５２５】

実施例６６．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（６－メチル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１６８】

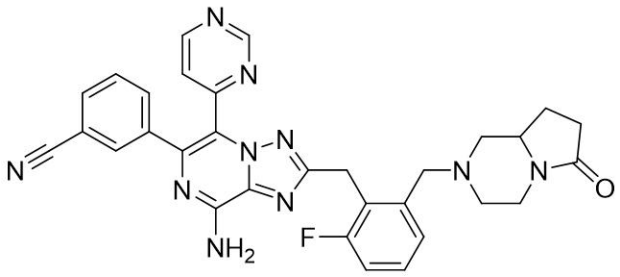


実施例３０の記載と同様の手順を使用し、（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボン酸の代わりに６－メチル－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－５－オンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{31}H_{28}N_{10}OF$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７５．２；実測値５７５．２．

【０５２６】

実施例６７．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（６－オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１６９】

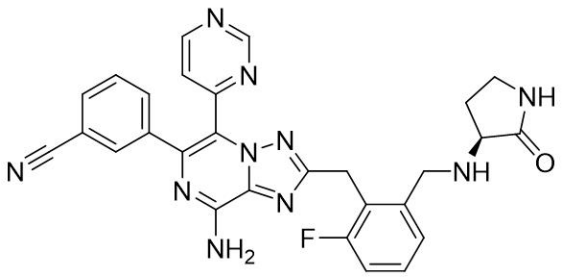


実施例３０の記載と同様の手順を使用し、（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボン酸の代わりにヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－６（２Ｈ）－オンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{31}H_{28}N_{10}OF$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７５．２；実測値５７５．２．

【０５２７】

実施例６８．（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（（２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１７０】



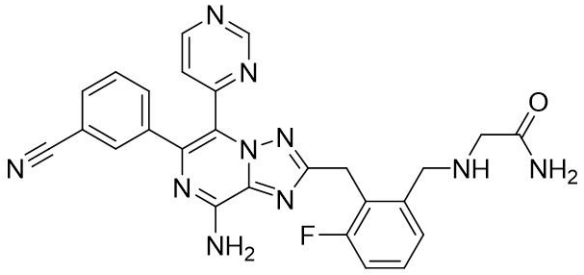
実施例３０の記載と同様の手順を使用し、（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボン酸の代わりに（Ｓ）－３－アミノピロリジン－２－オンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{28}H_{24}N_{10}OF$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値

：ｍ／ｚ＝５３５．２；実測値５３５．２．

【０５２８】

実施例６９．２－（（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）アミノ）アセトアミド

【化１７１】

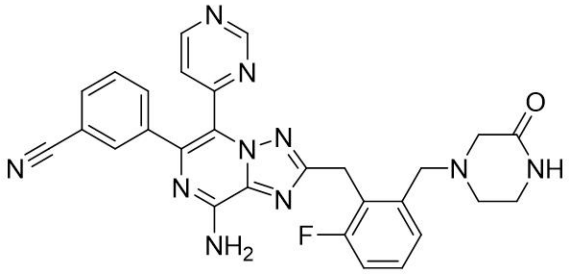


実施例３０の記載と同様の手順を使用し、（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボン酸の代わりに２－アミノアセトアミドを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{26}H_{22}N_{10}OF$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０９．２；実測値５０９．２．

【０５２９】

実施例７０．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（３－オキソピペラジン－１－イル）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１７２】

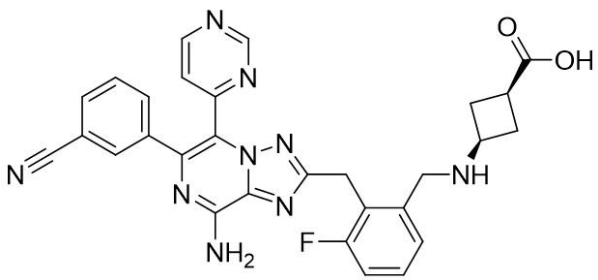


実施例３０の記載と同様の手順を使用し、（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボン酸の代わりにピペラジン－２－オンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{28}H_{24}N_{10}OF$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３５．２；実測値５３５．２．

【０５３０】

実施例７１．（１Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）アミノ）シクロブタン－１－カルボン酸

【化１７３】

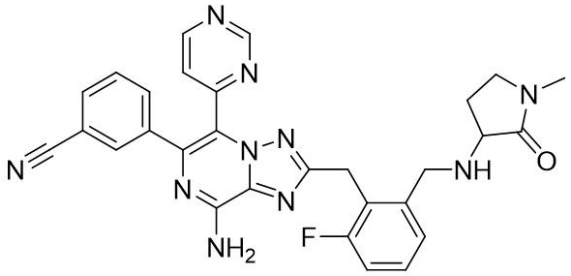


実施例３０の記載と同様の手順を使用し、（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボン酸の代わりに（１ｓ，３ｓ）－３－アミノシクロブタン－１－カルボン酸を用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{29}H_{25}N_9O_2F$ $(M+H)^+$ に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５０．２；実測値５５０．２．

【０５３１】

実施例７２．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１７４】

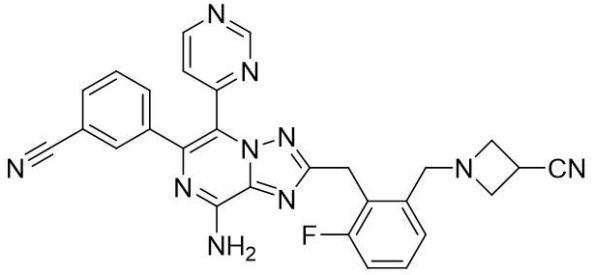


実施例３０の記載と同様の手順を使用し、（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボン酸の代わりに３－アミノ－１－メチルピロリジン－２－オンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{29}H_{26}N_{10}OF$ $(M+H)^+$ に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４９．２；実測値５４９．２．

【０５３２】

実施例７３．１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）アゼチジン－３－カルボニトリル

【化１７５】

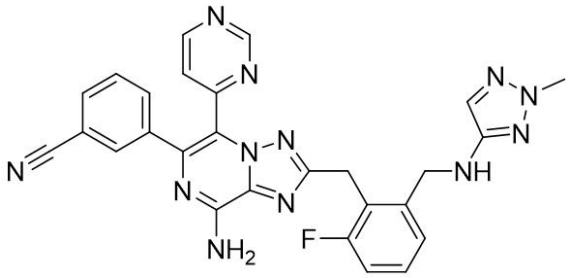


実施例３０の記載と同様の手順を使用し、（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボン酸の代わりにアゼチジン－３－カルボニトリルを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{28}H_{22}N_{10}F$ $(M+H)^+$ に対する計算値：ｍ／ｚ＝５１７．２；実測値５１７．２．

【０５３３】

実施例７４．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（（２－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１７６】

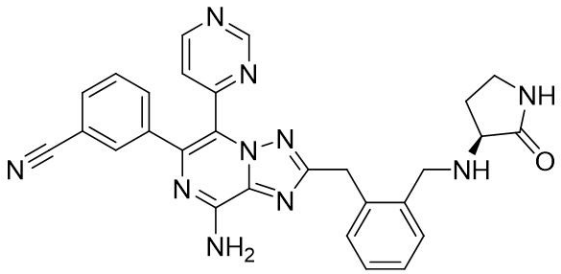


３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－ホルミルベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例３０、ステップ５；１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に、２－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－アミン（４．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、次いでＴＦＡ（４μＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（８．５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を反応物に添加した。反応物を一晩撹拌し、混合物を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{27}H_{22}FN_{12}$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：５３３．２ 実測値５３３．２．

【０５３４】

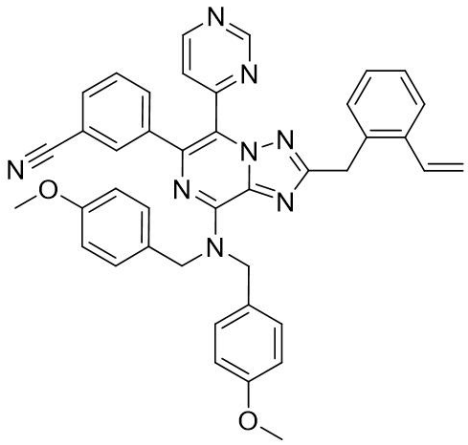
実施例７５．（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－（（（２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１７７】



ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－（ピリミジン－４－イル）－２－（２－ビニルベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１７８】



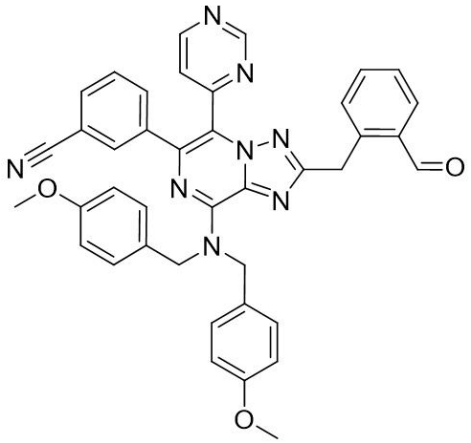
１，４－ジオキサン（４ｍＬ）／水（０．８ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）

－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例４１、ステップ３；１４９ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（６８ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（１７ｍｇ、２１．６μｍｏｌ）、及びK_3PO_4（９４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{41}H_{35}N_8O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６７１．３；実測値６７１．２．

【０５３５】

ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－ホルミルベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１７９】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－（ピリミジン－４－イル）－２－（２－ビニルベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（６０ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）と水（１ｍＬ）の溶液に、０．１５７Ｍ四酸化オスミウム水溶液（０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。２分後、メタ過ヨウ素酸ナトリウム（８６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１時間加熱した後、飽和$Na_2S_2O_3$でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{40}H_{33}N_8O_3$（Ｍ＋Ｈ）＋に対する計算値：ｍ／ｚ＝６７３．３；実測値６７３．３．

【０５３６】

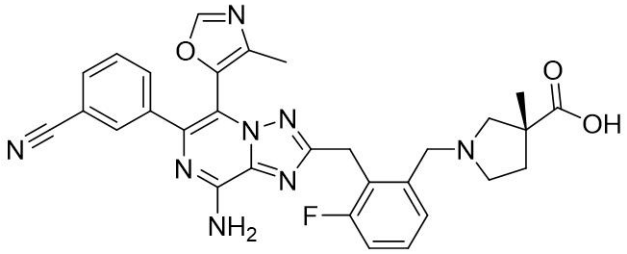
ステップ３：（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－（（（２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－ホルミルベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１３．４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に、（Ｓ）－３－アミノピロリジン－２－オン（４．１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、次いで酢酸（４μＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（８．５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を反応物に添加した。反応物を一晩撹拌し、混合物を濃縮した後、０．５ｍＬのＴＦＡを混合物に添加し、混合物を１００℃で１０分間加熱した。反応物を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{28}H_{25}N_{10}O$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：５１７．２ 実測値５１７．２．

【０５３７】

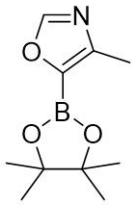
実施例７６．（Ｒ）－１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）－３－メチルピロリジン－３－カルボン酸

【化１８０】



ステップ１：４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール

【化１８１】

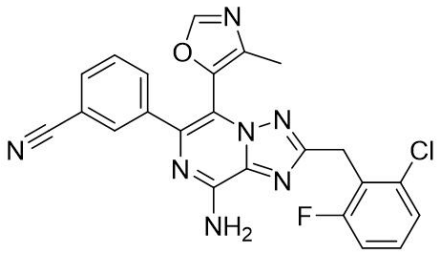


４－メチルオキサゾール（０．６５４ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）のヘプタン（３ｍＬ）とEt_2O（１ｍＬ）の溶液に、（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）二量体（０．２２１ｇ、０．３９３ｍｍｏｌ）、４，４´－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２´－ジピリジル（０．２１１ｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．８４１ｍｌ、１１．８０ｍｍｏｌ）を添加した。次に、バイアルを高真空排気し、窒素を充填した。反応物を一晩撹拌した後、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を無色油として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{10}H_{17}BNO_3$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２１０．１；実測値１２８．０（対応するボロン酸）．

【０５３８】

ステップ２：３－（８－アミノ－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１８２】



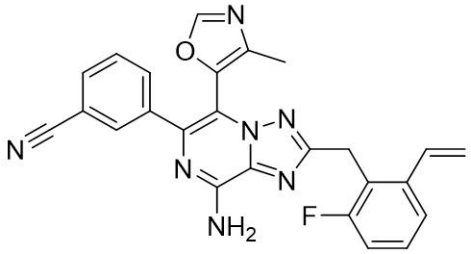
１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及び水（２００μｌ）中の、３－（８－アミノ－５－ブロモ－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例３０、ステップ２；５００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（２７４ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、テトラキ

ス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１２６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（７１２ｍｇ、２．１８５ｍｍｏｌ）の混合物をＮ$_2$でパージし、９５℃で７時間加熱した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た。ＬＣＭＳ Ｃ$_{23}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_7$ＯＣｌＦ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：４６０．１；実測値４６０．１．

【０５３９】

ステップ３：３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－ビニルベンジル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１８３】

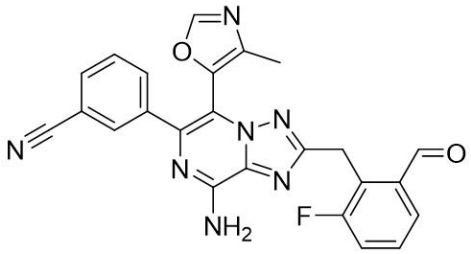


１，４－ジオキサン（２ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）中の、３－（８－アミノ－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１０１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（６８ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（１７ｍｇ、２１．６μｍｏｌ）、及びＫ$_3$ＰＯ$_4$（９４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を無色油として得た。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{19}$ＦＮ$_7$Ｏ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５２．１；実測値４５２．２．

【０５４０】

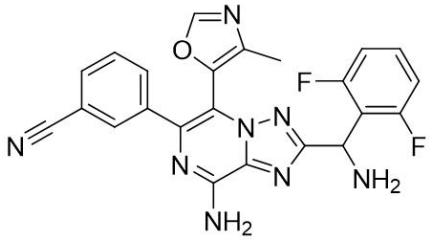
ステップ４：３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－ホルミルベンジル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１８４】

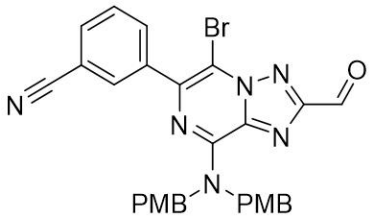


３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－ビニルベンジル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（４０ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）と水（１ｍＬ）の溶液に、０．１５７Ｍ四酸化オスミウム水溶液（０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。２分後、メタ過ヨウ素酸ナトリウム（８６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１時間加熱した後、飽和Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{17}$ＦＮ$_7$Ｏ$_2$ （Ｍ＋Ｈ）＋に対する計算値：ｍ

／ｚ＝４５４．１；実測値４５４．１
【０５４１】
ステップ５：（Ｒ）－１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）－３－メチルピロリジン－３－カルボン酸
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－ホルミルベンジル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に、（Ｒ）－３－メチルピロリジン－３－カルボン酸（４．８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、次いで酢酸（４μＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（８．５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を反応物に添加した。反応物を一晩撹拌し、混合物を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{30}H_{28}FN_8O_3$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：５６７．２ 実測値５６７．２．
【０５４２】
実施例７７．３－（８－アミノ－２－（アミノ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル
【化１８５】

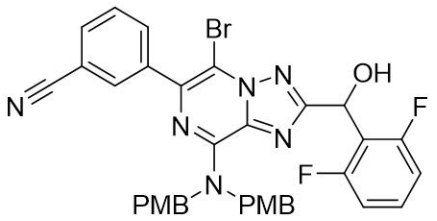


ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－ホルミル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル
【化１８６】



ＴＨＦ／水（１：１、６ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例３２、ステップ２；１７４ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、酸化オスミウム（ＶＩＩＩ）（水０．３ｍＬ中３ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、及び過ヨウ素酸ナトリウム（２９２ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の混合物を６５℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を濃縮し、シリカゲルカラムにより精製して、目的生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{29}H_{24}N_6O_3Br$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８３．１；実測値５８３．１．
【０５４３】
ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１８７】



グリニャール試薬の調製：１，３－ジフルオロ－２－ヨードベンゼン（１４２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド溶液（２９６μｌ、２Ｍ）を－１０℃で添加した。得られた混合物を１時間撹拌し、次のステップでそのまま使用した。

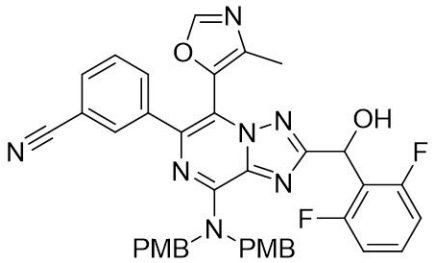
【０５４４】

３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－ホルミル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１２０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、前のステップで新たに調製したグリニャール試薬を－１０℃で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、塩化アンモニウム溶液（４ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を真空濃縮し、シリカゲルカラムにより精製して、目的生成物をラセミ混合物として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{35}H_{28}N_6O_3BrF_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６９７．１；実測値６９７．１．

【０５４５】

ステップ３：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１８８】

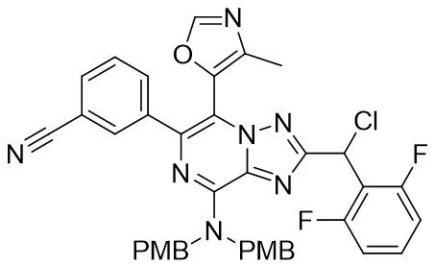


１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及び水（２００μｌ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（３８２ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（１３７ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（１７ｍｇ、２１．６μｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（３５６ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の混合物をN_2でパージし、９５℃で７時間加熱した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を無色油として得た。ＬＣＭＳ $C_{39}H_{32}N_7O_4F_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：７００．２；実測値７００．２．

【０５４６】

ステップ４：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（クロロ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１８９】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２０１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の２ｍＬジクロロメタン溶液に塩化チオニル（１０５μｌ、１．４３５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を４時間撹拌し、濃縮し、さらに精製せずに次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ $C_{39}H_{31}N_7O_3ClF_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝７１８．２；実測値７１８．２．

【０５４７】

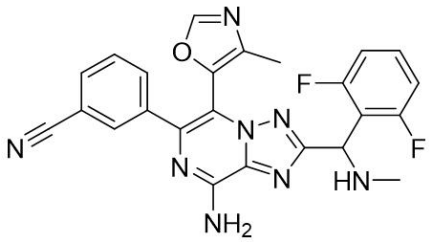
ステップ５：３－（８－アミノ－２－（アミノ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（クロロ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（４０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）の１ｍＬ　ＤＭＳＯ溶液にアンモニア溶液（１ｍＬ）を添加した。混合物をマイクロ波条件で、１００℃で１０時間加熱した後、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合一した有機層を水とブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（ＡＭ－１）及びヘキサン中４５％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{17}F_2N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５９．１；実測値４５９．０．

【０５４８】

実施例７８．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（メチルアミノ）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１９０】



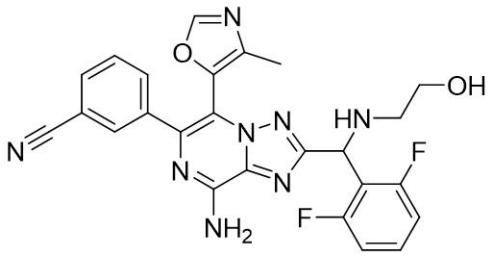
実施例７７の記載と同様の手順を使用し、ステップ５のアンモニア溶液の代わりにメチルアミン（２Ｍ　ＴＨＦ溶液）を用いて表題化合物を調製した。加えて、２当量のK_2CO_3を用いて７０℃で１時間、置換反応を実施した。脱保護後、キラルカラム（Ｃ２）及びヘキサン中３０％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより

ラセミ生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{19}F_2N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７３．２；実測値４７３．２．

【０５４９】

実施例７９．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１９１】

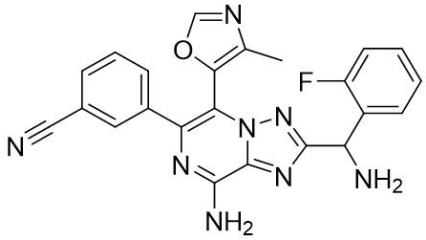


実施例７７の記載と同様の手順を使用し、ステップ５のアンモニア溶液の代わりに２－アミノエタン－１－オールを用いて表題化合物を調製した。加えて、２当量のK_2CO_3を用いて７０℃で１時間、置換反応を実施した。脱保護後、反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{25}H_{21}N_8O_2F_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０３．２；実測値５０３．２．

【０５５０】

実施例８０．３－（８－アミノ－２－（アミノ（２－フルオロフェニル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１９２】

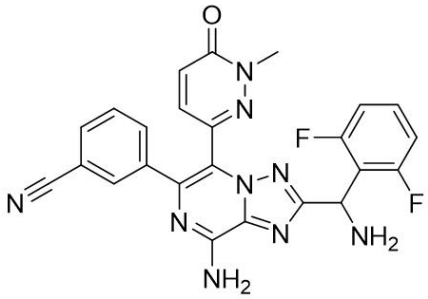


実施例７７の記載と同様の手順を使用し、ステップ２の１，３－ジフルオロ－２－ヨードベンゼンの代わりに１－フルオロ－２－ヨードベンゼンを用いて表題化合物を調製した。最終反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{18}N_8OF$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４１．１；実測値４４１．２．

【０５５１】

実施例８１．３－（８－アミノ－２－（アミノ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１９３】

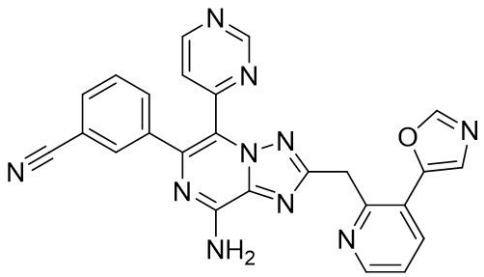


実施例７７の記載と同様の手順を使用し、ステップ３の４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾールの代わりに２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オンを用いて表題化合物を調製した。最終反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{18}N_9OF_2$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８６．１；実測値４８６．２．

【０５５２】

実施例８２．３－（８－アミノ－２－（（３－（オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化１９４】

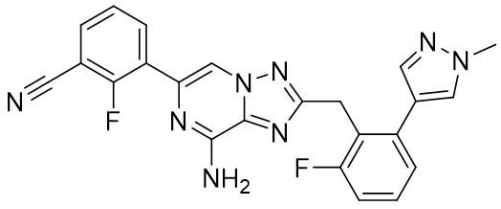


実施例１２２の記載と同様の手順を使用し、ステップ４の１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールの代わりに５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾールを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{25}H_{17}N_{10}O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７３．１；実測値４７３．２．

【０５５３】

実施例８３．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化１９５】



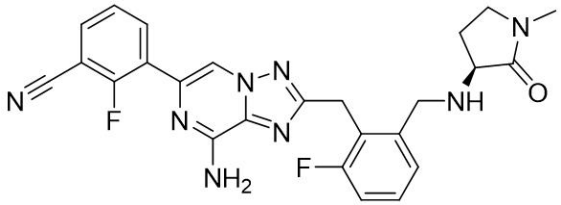
１，４－ジオキサン（５００μｌ）及び水（１００μｌ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２

，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（１３ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）（実施例９９、ステップ４から）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（９．５ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１７．７ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（２．２６ｍｇ、２．８８μｍｏｌ）（ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２）の混合物をN_2でパージし、９５℃で１時間加熱した。混合物を濃縮し、ＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、１００℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{17}F_2N_8$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４３．１；実測値４４３．２．

【０５５４】

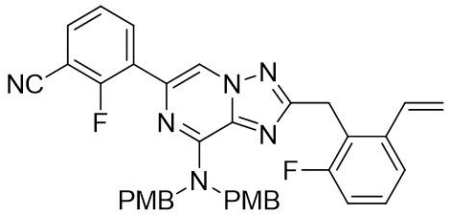
実施例８４．（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化１９６】



ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－フルオロ－６－ビニルベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化１９７】

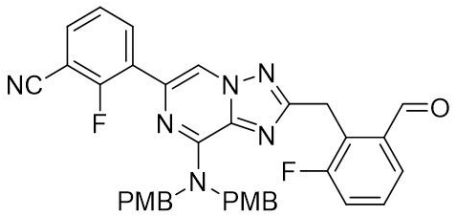


１，４－ジオキサン（２ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（実施例９９、ステップ４；７０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（３４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（８．５ｍｇ、１０．８μｍｏｌ）、及びK_3PO_4（４７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{37}H_{31}F_2N_6O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６２９．２；実測値６２９．３．

【０５５５】

ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－フルオロ－６－ホルミルベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化１９８】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－フルオロ－６－ビニルベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（５６ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）と水（１ｍＬ）の溶液に、０．１５７Ｍ四酸化オスミウム水溶液（０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。２分後、メタ過ヨウ素酸ナトリウム（８６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１時間加熱した後、飽和$Na_2S_2O_3$でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{36}H_{29}F_2N_6O_3$ （Ｍ＋Ｈ）＋に対する計算値：ｍ／ｚ＝６３１．２；実測値６３１．１．

【０５５６】

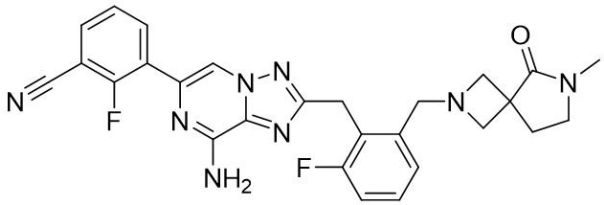
ステップ３：（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－フルオロ－６－ホルミルベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に、（Ｓ）－３－アミノ－１－メチルピロリジン－２－オン（４．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、次いで酢酸（４μＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（８．５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を反応物に添加した。反応物を一晩撹拌し、混合物を濃縮した後、０．５ｍＬのＴＦＡを混合物に添加し、混合物を１００℃で１０分間加熱した。反応物を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{25}H_{23}N_8OF_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：４８９．２ 実測値４８９．２．

【０５５７】

実施例８５．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（６－メチル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）メチル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化１９９】



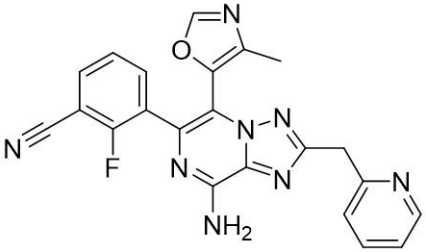
実施例８４の記載と同様の手順を使用し、ステップ３の（Ｓ）－３－アミノ－１－メチルピロリジン－２－オンの代わりに６－メチル－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－５－オンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{27}H_{25}N_8OF_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５１５．２；実測値５１５．２．

【０５５８】

実施例８６．３－（８－アミノ－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（

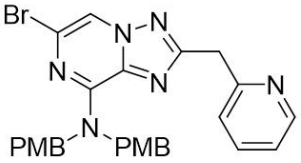
ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２００】



ステップ１：６－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン

【化２０１】

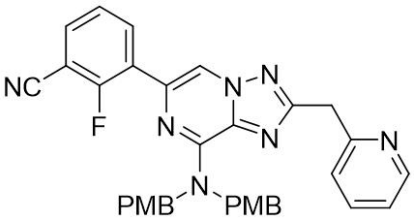


２－（ピリジン－２－イル）酢酸（１６４ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７０８ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）、CH_2Cl_2（１０ｍｌ）を入れたフラスコに、１，２－ジアミノ－３－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモピラジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート（４００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、続いてＤＩＥＡ（０．６５ｍｌ、３．７２ｍｍｏｌ）を加えた。室温で６時間撹拌した後、ＬＣＭＳは反応の完了を示した。反応混合物をＤＣＭと水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{27}H_{26}BrN_6O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４５．１；実測値５４５．２．

【０５５９】

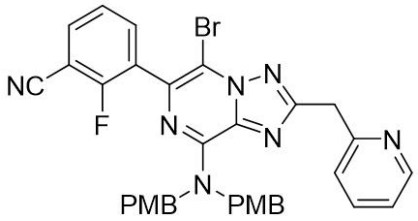
ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２０２】



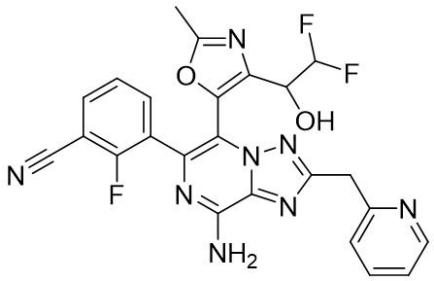
６－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン（１０８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、（３－シアノ－２－フルオロフェニル）ボロン酸（４９．７ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１３４ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－テトラキス（２３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（２ｍｌ）、及び水（０．２ｍｌ）を入れたフラスコを真空排気し、N_2を再充填した（３回反復）。混合物を１００℃で８時間加熱した。ＬＣＭＳは反応の完全な完了を示した。反応混合物をＤＣＭと水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{34}H_{29}FN_7O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８６．２；実測値５８６．２．

【０５６０】
ステップ３：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル
【化２０３】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（１４６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の３ｍＬジクロロメタン溶液に１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（４６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を１６時間撹拌した後、濃縮し、シリカゲルカラムにより精製して、目的生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{34}H_{28}FBrN_7O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６６４．１；実測値６６４．２．
【０５６１】
ステップ４：３－（８－アミノ－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル
１，４－ジオキサン（５００μｌ）及び水（１００μｌ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（１５ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（実施例７６、ステップ１；９．１ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１７．７ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（２．２６ｍｇ、２．８８μｍｏｌ）（ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２）の混合物をN_2でパージし、９５℃で１時間加熱した。混合物を濃縮した後、０．５ｍＬのＴＦＡを混合物に添加し、混合物を１００℃で１０分間加熱した。反応物を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{22}H_{16}N_8OF$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：４２７．１；実測値４２７．１．
【０５６２】
実施例８７．３－（８－アミノ－５－（４－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２０４】

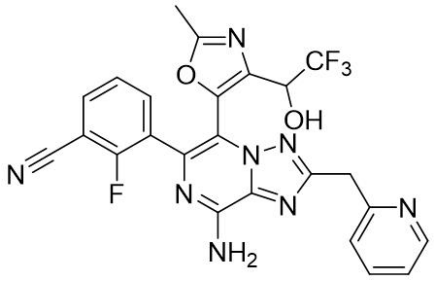


実施例８６の記載と同様の手順を使用し、ステップ４の４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾールの代わりに４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２－ジフルオロエチル）－２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（実施例３５、ステップ３）を用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{18}N_8O_2F_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０７．１；実測値５０７．２．

【０５６３】

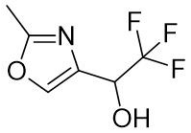
実施例８８．３－（８－アミノ－５－（２－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）オキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２０５】



ステップ１：２，２，２－トリフルオロ－１－（２－メチルオキサゾール－４－イル）エタン－１－オール

【化２０６】

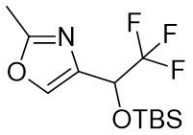


２－メチルオキサゾール－４－カルバルデヒド（３００ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１０ｍｌ）溶液に、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（７９７μｌ、５．４０ｍｍｏｌ）を滴下し、続いてＣｓＦ（８２０ｍｇ、５．４０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間撹拌した後、ＴＢＡＦ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、２．７０ｍｍｏｌ）を添加し、さらに反応混合物を１０分間撹拌した後、飽和NH_4Clでクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合一した有機層を飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を褐色油として得、これをさらに精製せずにそのまま次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ $C_6H_7F_3NO_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝１８２．０；実測値１８２．０．

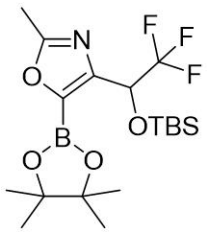
【０５６４】

ステップ２：４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２

－トリフルオロエチル）－２－メチルオキサゾール
【化２０７】



加熱乾燥された、マグネチックスターラーバーを装備する丸底フラスコ中で、２，２，２－トリフルオロ－１－（２－メチルオキサゾール－４－イル）エタン－１－オール（１．２４ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液をｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン（１．１３ｇ、６．８８ｍｍｏｌ）、続いてイミダゾール（０．４７ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）により室温で処理し、得られた懸濁液を室温で１時間撹拌した。完了後、水を添加して反応をクエンチした。次に、混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{12}H_{21}F_3NO_2Si$ $(M+H)^+$ に対する計算値：ｍ／ｚ＝２９６．１；実測値２９６．１．
【０５６５】
ステップ３：４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）－２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール
【化２０８】



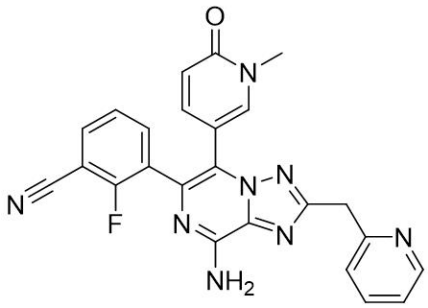
加熱乾燥された、マグネチックスターラーバーを装備する丸底フラスコに、（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）二量体（６０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（８３４ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）、及びペンタン（４．０ｍＬ）を入れた。混合物を室温で１０分間撹拌した。次に、この混合物に４，４′－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２′－ジピリジル（４８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をさらに２０分間撹拌した。Et_2O（４ｍＬ）に溶解した４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）－２－メチルオキサゾール（７０８ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を活性触媒混合物に添加した。完了まで反応物を室温で撹拌した。溶媒を減圧除去し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ対応するボロン酸 $C_{12}H_{22}BF_3NO_4Si$ $(M+H)^+$ に対する計算値：ｍ／ｚ＝３４０．２；実測値３４０．１．
【０５６６】
ステップ４：３－（８－アミノ－５－（２－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）オキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル
１，４－ジオキサン（５００μｌ）及び水（１００μｌ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（実施例８６、ステップ３；１５ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）－２－メチル

－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（１８ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１７．７ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（２．２６ｍｇ、２．８８μｍｏｌ）（ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２）の混合物をN_2でパージし、９５℃で１時間加熱した。混合物を濃縮した後、０．５ｍＬのＴＦＡを混合物に添加し、混合物を１００℃で１０分間加熱した。反応物を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{24}H_{17}N_8O_2F_4$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：５２５．１；実測値５２５．１．

【０５６７】

実施例８９．３－（８－アミノ－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２０９】

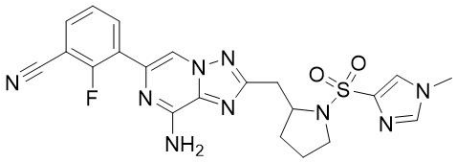


実施例８６の記載と同様の手順を使用し、ステップ４の４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾールの代わりに１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{18}N_8OF$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５３．１；実測値４５３．２．

【０５６８】

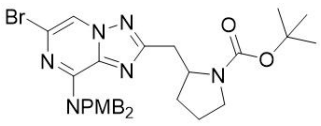
実施例９０．３－（８－アミノ－２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピロリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２１０】



ステップ１：２－（（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２１１】



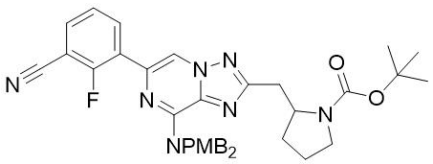
１，２－ジアミノ－３－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモピラジ

ン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート（１．８０ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）、２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－イル）酢酸（７０４ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）、２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート（ＴＢＴＵ、１．３５ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．９８０ｍＬ、５．５８ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧濃縮し、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するＢｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ（５０ｇシリカゲルカラム搭載）により精製して、生成物を得た。ＬＣＭＳ $C_{31}H_{38}BrN_6O_4^+$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６３７．２，６３９．２；実測値６３７．３，６３９．３．

【０５６９】

ステップ２：２－（（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２１２】



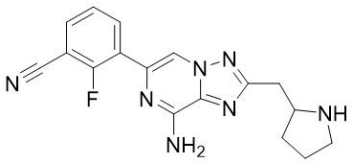
ＮＰＭＢ$_2$

４０ｍＬバイアル内で、１，４－ジオキサン（１７ｍｌ）／水（１．７ｍｌ）中の、２－（（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２０ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２）（０．１４８ｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（０．２９９ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）、及び（３－シアノ－２－フルオロフェニル）ボロン酸（．３１０ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）混合物を９０℃で一晩加熱した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。有機抽出物を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、減圧濃縮した。０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するＢｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ（５０ｇシリカゲルカラム搭載）により残渣を精製して、生成物を得た。ＬＣＭＳ $C_{38}H_{41}FN_7O_4^+$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６７８．３；実測値６７８．４．

【０５７０】

ステップ３：３－（８－アミノ－２－（ピロリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２１３】



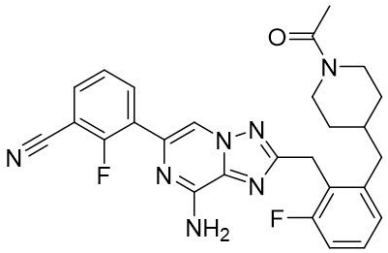
ＮＨ$_2$

ＴＦＡ（３０ｍＬ）中の２－（（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１３ｇ、１．６７ｍｍｏｌ）混合物を７０℃で１時間加熱した。室温まで冷却した後、ＴＦＡを蒸発させ、残渣を１Ｎ　ＮａＯＨ（２００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＤＣＭで（３回）抽出し、合一した有機抽出物を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、減圧濃縮して、生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ $C_{17}H_{17}FN_7^+$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３３８．１；実測値３３８．１．

【０５７１】
ステップ４：３－（８－アミノ－２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピロリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル
ＤＣＭ（０．２５ｍｌ）中の、３－（８－アミノ－２－（ピロリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（１４ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニルクロリド（６．０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１４μＬ、０．０９９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物をアセトニトリルで希釈し、濾過し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{21}H_{21}FN_9O_2S^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８２．１；実測値４８２．０．

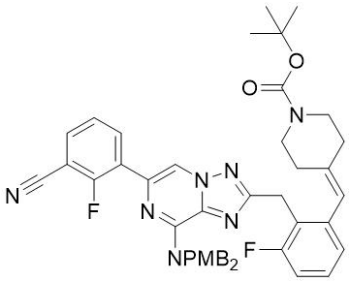
【０５７２】
実施例９１．３－（２－（２－（（１－アセチルピペリジン－４－イル）メチル）－６－フルオロベンジル）－８－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２１４】



ステップ１：４－（２－（（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジリデン）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２１５】



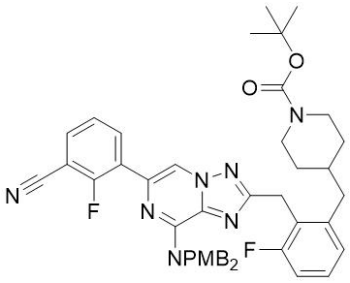
４０ｍＬバイアル内で、１，４－ジオキサン（２．７５ｍＬ）／水（０．５５０ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（１９３ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）（実施例９９、ステップ４から）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（２３．８４ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（１９３ｍｇ、０．９０９ｍｍｏｌ）、及び４－（（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）メチレン）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９８．１ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）の混合物を窒素で約２分間フラッシュし、１２０℃で３時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した（３回）。合一した有機抽出物を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、減圧濃縮し、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するＢｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ（５０ｇシリカゲルカラム搭載）により精製して、生成物を得た。ＬＣＭＳ $C_{46}H_{46}F_2N_7O$

$_4^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝７９８．４；実測値７９８．４．

【０５７３】

ステップ２：４－（２－（（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２１６】

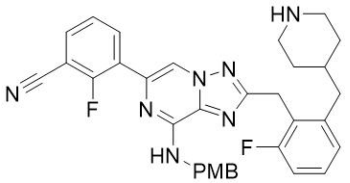


２０ｍＬバイアル内で、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）／ＤＣＭ（１．０００ｍＬ）中の４－（２－（（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジリデン）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５１ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）とＰｄ（ＯＨ）２／Ｃ（２０ｗｔ％、２６ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）との混合物をH_2バルーン下で室温にて一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧濃縮し、さらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ $C_{46}H_{48}F_2N_7O_4^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝８００．４；実測値８００．５．

【０５７４】

ステップ３：２－フルオロ－３－（２－（２－フルオロ－６－（ピペリジン－４－イルメチル）ベンジル）－８－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２１７】



４－（２－（（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３０ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液にＴＦＡ（５．０ｍＬ）を滴下した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌し、ＤＣＭを入れた別の漏斗に移し、１ＮＮａＯＨ（約２００ｍＬ）を添加した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した（２回）。合一した有機抽出物を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、減圧濃縮し、さらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ $C_{33}H_{32}F_2N_7O^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８０．３；実測値５８０．３．

【０５７５】

ステップ４：３－（２－（２－（（１－アセチルピペリジン－４－イル）メチル）－６－フルオロベンジル）－８－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

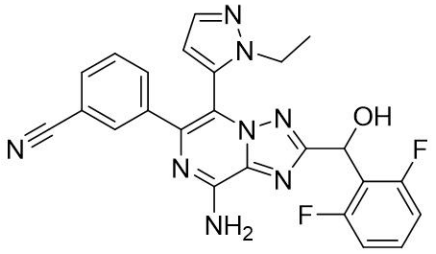
２－フルオロ－３－（２－（２－フルオロ－６－（ピペリジン－４－イルメチル）ベンジル）－８－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１４ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）及び塩化

アセチル（２５μＬ、０．０２５ｍｍｏｌ、ＤＣＭ中１Ｍ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１０．５μＬ、０．０７５０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、濾過し、減圧濃縮した。残渣にＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加し、７０℃で１時間撹拌した。得られた混合物をアセトニトリルで希釈し、濾過し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{27}H_{26}F_2N_7O^+$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０２．２；実測値５０２．１．

【０５７６】

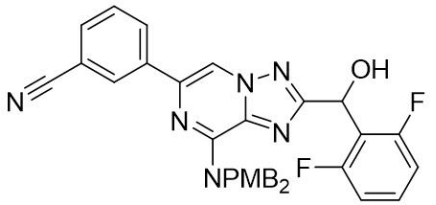
実施例９２．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１

【化２１８】



ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２１９】

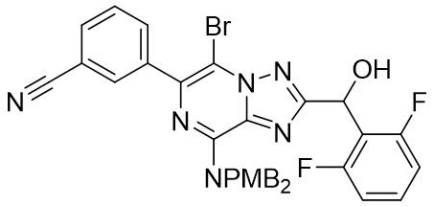


１，３－ジフルオロ－２－ヨードベンゼン（０．８２２ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド－塩化リチウム錯体溶液（１．３Ｍ、２．３ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．４３２ｇ、０．８５６ｍｍｏｌ）（実施例４０、ステップ１から）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液を滴下し、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製し、目的生成物を得た（０．３０１ｇ、５７％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{35}H_{29}F_2N_6O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６１９．２；実測値６１９．２．

【０５７７】

ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２２０】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．３０１ｇ、０．４８７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に、ＮＢＳ（０．０８７ｇ、０．４８７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液を０℃で滴下した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製し、目的生成物を得た（０．３３９ｇ、９９％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{35}H_{28}BrF_2N_6O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６９７．１；実測値６９７．１．

【０５７８】

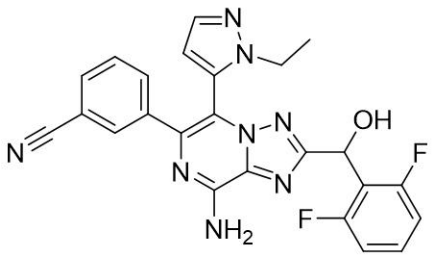
ステップ３：３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．２１０ｇ、０．３０１ｍｍｏｌ）、１－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．２６７ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．０７１ｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）のジオキサン（２．５０ｍＬ）と水（０．５０ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．３２０ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。次に、反応混合物を水とＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をＴＦＡ（５ｍＬ）に溶解し、８０℃に２０分間加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（１１０ｍｇ、７７％）をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（ＥＳ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ ＣｈｒｏｍｅｇａＣｈｉｒａｌ ＣＣ４）及びCO_2中２５％ＭｅＯＨ（８５ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＳＦＣにより生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{19}F_2N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７３．２；実測値４７３．２．

【０５７９】

実施例９３．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク２

【化２２１】

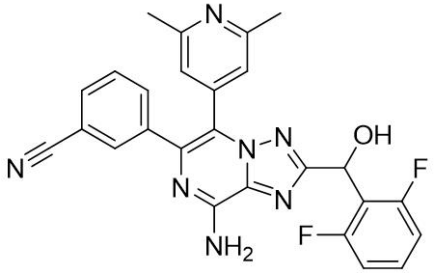


この化合物は、実施例９２の記載と同様の手順を使用して調製した。キラルカラム（ＥＳ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ ＣｈｒｏｍｅｇａＣｈｉｒａｌ ＣＣ４）及びCO_2中２５％ＭｅＯＨ（８５ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＳＦＣにより生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{19}F_2N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７３．２；実測値４７３．２．

【０５８０】

実施例９４．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１

【化２２２】



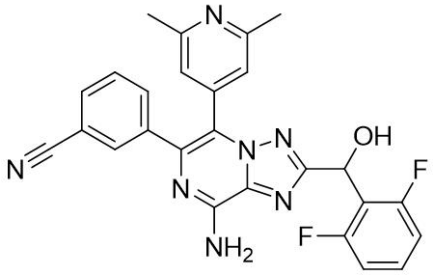
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．５１８ｇ、０．６３８ｍｍｏｌ）（実施例９２、ステップ２から）、２，６－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（０．３４６ｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２´，４´，６´－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２´－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．０５８ｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）のジオキサン（３．０ｍＬ）と水（０．６０ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．４７２ｇ、２．２３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を水とＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をＴＦＡ（５ｍＬ）に溶解し、８０℃に２０分間加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（２５７ｍｇ、７２％）をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ ５ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－２、２１．１×２５０ｍｍ）及びヘキサン中３５％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{26}H_{20}F_2N_7O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８４．２；実測値４８４．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ-d_6） δ ７．９２ （ｓ，２Ｈ），７．８５ （ｓ，１Ｈ），７．８３ （ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６ （ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４０ （ｍ，

４Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ），２．５１（ｓ，６Ｈ）．

【０５８１】

実施例９５．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク２

【化２２３】

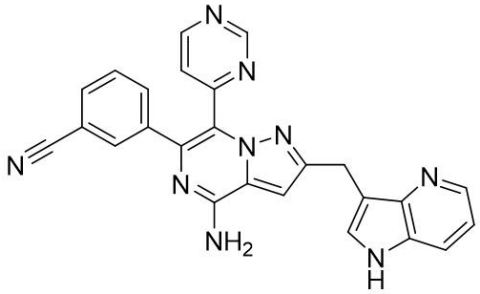


この化合物は、実施例９４の記載と同様の手順を使用して調製した。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　５ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－２、２１．１×２５０ｍｍ）及びヘキサン中３５％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{26}H_{20}F_2N_7O$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８４．２；実測値４８４．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ-d_6）δ７．９２（ｓ，２Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４０（ｍ，４Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ），２．５１（ｓ，６Ｈ）．

【０５８２】

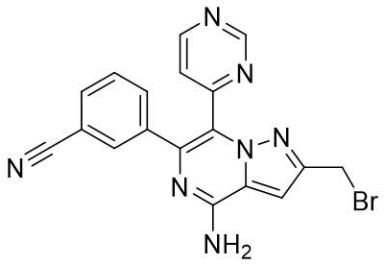
実施例９６．３－（２－（（１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メチル）－４－アミノ－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２２４】



ステップ１：３－（４－アミノ－２－（ブロモメチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２２５】



３－（４－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．４８ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）（実施例１３、ステップ２から）の乾燥ＴＨＦ（１０ｍｌ）溶液に、PBr_3（１．１４ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。反応混合物を６０℃で５時間、迅速に撹拌した。反応混合物を冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチした。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルカラム（０～１００％酢酸エチル／ヘキサン）により直接精製して、目的生成物を得た（０．４８ｇ、８４％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{18}H_{13}BrN_7$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０６．０；実測値４０６．１．

【０５８３】

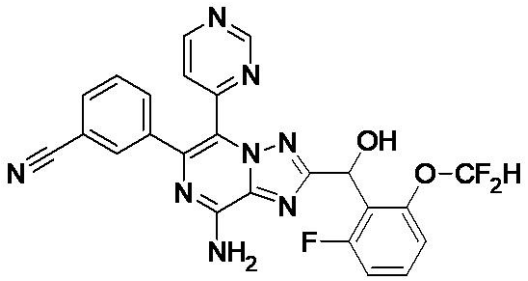
ステップ２：３－（２－（（１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メチル）－４－アミノ－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

３－（４－アミノ－２－（ブロモメチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．０１５ｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（０．０２９ｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．００６ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）のジオキサン（０．３ｍＬ）と水（０．０６ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．０２４ｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を水（０．３ｍｌ）とＴＨＦ（０．３ｍｌ）で希釈した。ＮａＯＨ（２５ｍｇ）をバイアルに加え、バイアルを室温で３０分間撹拌した。反応混合物をＤＭＦ（４ｍｌ）で希釈し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{25}H_{18}N_9$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４４．２；実測値４４４．２．

【０５８４】

実施例９７．３－（８－アミノ－２－（（２－（ジフルオロメトキシ）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１

【化２２６】



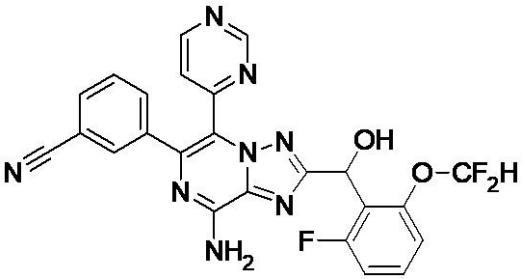
１－（ジフルオロメトキシ）－３－フルオロ－２－ヨードベンゼン（７４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．２ｍＬ）溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド－塩化リチウム（０．２ｍｌ、１．３Ｍ溶液）を－１０℃で添加し、得られた混合物を１時間撹拌した後、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２０ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）（実施例４９ステップ８から）のＴＨＦ（０．２ｍＬ）溶液を－１０℃で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、塩化アンモニウム溶液（１ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を真空濃縮した。得られた物質をＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（１

６ｍｇ、９４％）をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　５ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．１×２５０ｍｍ）及びヘキサン中４５％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{16}F_3N_8O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０５．１；実測値５０５．１．

【０５８５】

実施例９８．３－（８－アミノ－２－（（２－（ジフルオロメトキシ）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク２

【化２２７】

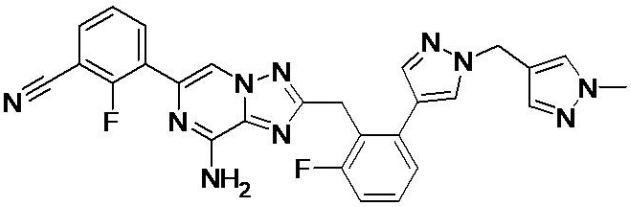


この化合物は、実施例９７の記載と同様の手順を使用して調製した。キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　５ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．１×２５０ｍｍ）及びヘキサン中４５％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣによりラセミ生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{16}F_3N_8O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０５．１；実測値５０５．１．

【０５８６】

実施例９９．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２２８】



ステップ１：６－ブロモ－Ｎ^2，Ｎ^2－ビス（４－メトキシベンジル）ピラジン－２，３－ジアミン

【化２２９】

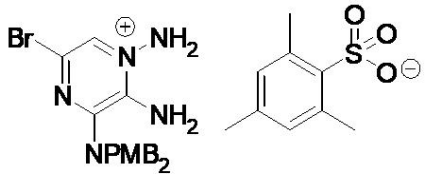
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（６ｇ、２３．２５ｍｍｏｌ）及びビス（４－メトキシベンジル）アミン（６．７２ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）を室温でｎ－ブタノール（２３．２５ｍｌ）に撹拌した懸濁液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８．１８ｍｌ、４６．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１２０℃で７２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。得られたスラリーを室温で１時間撹拌した。懸濁液を濾過して

、過剰の３，５－ジブロモピラジン－２－アミンを除去した。濾液を真空濃縮した。０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するＢｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ（３３０ｇシリカゲルカラム搭載）により残渣を精製して、生成物を褐色の極粘稠な油として得た（６．２８２ｇ、収率７７％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{20}H_{22}BrN_4O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２９．１；実測値４２９．４．

【０５８７】

ステップ２：１，２－ジアミノ－３－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモピラジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート

【化２３０】

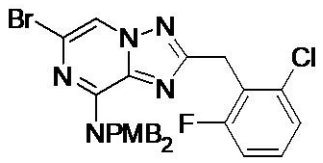


Ｏ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（８．８８ｇ、４１．３ｍｍｏｌ）（実施例１４、ステップ２から）のジクロロメタン（３００ｍｌ）溶液に、６－ブロモ－N^2，N^2－ビス（４－メトキシベンジル）ピラジン－２，３－ジアミン（１６．１ｇ、３７．５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラム（ヘキサン中０～１００％酢酸エチル、次いでＤＣＭ中０～２０％メタノールの勾配で溶出）により精製して、目的生成物を得た（１６ｇ、６６％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{20}H_{23}BrN_5O_2$ （M-$C_9H_{11}O_3S$）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４４．１；実測値４４４．１．

【０５８８】

ステップ３：６－ブロモ－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン

【化２３１】

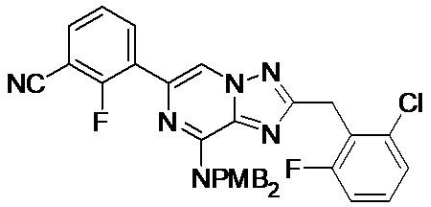


１，２－ジアミノ－３－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモピラジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート（２．５ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７．５２ｇ、５８．２ｍｍｏｌ）、及び２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）酢酸（２．９３ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍｌ）溶液に、（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ′－エチルカルボジイミド塩酸塩（０．３６ｇ、１．８６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧除去し、粗残渣を水とジクロロメタンで希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合一した有機画分を硫酸マグネシウムの充填材に通して濾過し、濃縮した。自動フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物を得た（１．３４ｇ、５８％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{28}H_{25}BrClFN_5O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９６．１；実測値５９６．１．

【０５８９】

ステップ４：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２３２】

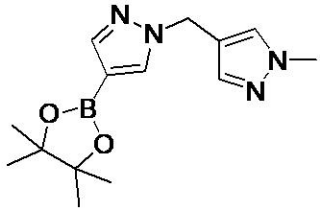


６－ブロモ－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン（１．３４ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（０．７２ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（１．４３ｇ、６．７３ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍｌ）と水（２ｍｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．３９ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素ガスに５分間曝気し、密閉し、９０℃に１時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧除去し、粗残渣を水とジクロロメタンで希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合一した有機画分を硫酸マグネシウムの充填材に通して濾過し、濃縮した。自動フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物を得た（０．８８６ｇ、６２％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{35}H_{28}ClF_2N_6O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６３７．２；実測値６３７．２．

【０５９０】

ステップ５：１－メチル－４－（（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール

【化２３３】



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（０．５ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、４－（ブロモメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール臭化水素酸塩（０．６６０ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２．５２ｇ、７．７３ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（６．４４ｍｌ）をバイアルに入れた。反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。溶媒を除去し、粗残渣を水とジクロロメタンで希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合一した有機画分を硫酸マグネシウムの充填材に通して濾過し、濃縮した。粗物質をさらに精製せずに次のステップで使用した（０．７４ｇ、９９％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{14}H_{22}BN_4O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２８９．２；実測値２８９．１．

【０５９１】

ステップ６：３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

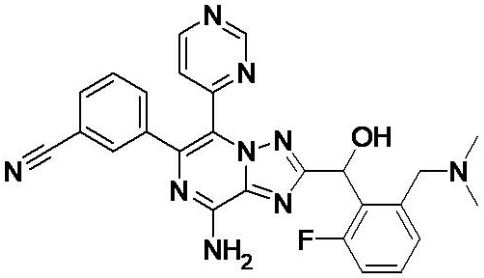
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．０１０ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール（０．００９ｇ、０．０３１ｍｍ

ｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．００２ｇ、０．００３ｍｍｏｌ）のジオキサン（０．３ｍＬ）と水（０．０６ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．０１０ｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を水とジクロロメタンで希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合一した有機画分を真空濃縮した。得られた物質をＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、ＤＭＦ（４ｍｌ）で希釈し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{27}H_{21}F_2N_{10}$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２３．２；実測値５２３．２．

【０５９２】

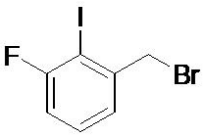
実施例１００．３－（８－アミノ－２－（（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１

【化２３４】



ステップ１：１－（ブロモメチル）－３－フルオロ－２－ヨードベンゼン

【化２３５】

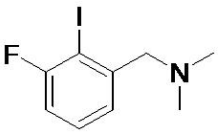


（３－フルオロ－２－ヨードフェニル）メタノール（．４４５ｇ、１．７６６ｍｍｏｌ）、四臭化炭素（０．７０３ｇ、２．１１９ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．５５６ｇ、２．１１９ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６１７ｍｌ、３．５３ｍｍｏｌ）、及びジクロロメタン（１７．６６ｍｌ）を丸底フラスコに入れた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、粗残渣を自動フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た（０．５５４ｇ、９９％）。

【０５９３】

ステップ２：１－（３－フルオロ－２－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン

【化２３６】



１－（ブロモメチル）－３－フルオロ－２－ヨードベンゼン（０．５５４ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（１７ｍｌ）、及びジメチルアミン溶液（４．４１ｍｌ、エタノール中２Ｍ）を丸底フラスコに入れた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を除去し、粗残渣を自動フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物

を得た（０．１７６ｇ、３６％）。ＬＣ－ＭＳ $C_9H_{12}FIN$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２８０．０；実測値２８０．１．

【０５９４】

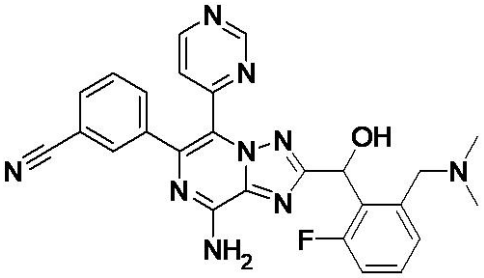
ステップ３：３－（８－アミノ－２－（（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１

１－（３－フルオロ－２－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（０．１７９ｇ、０．６４２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド－塩化リチウム（０．７２６ｍｌ、１．３Ｍ溶液）を－１０℃で添加し、得られた混合物を１時間撹拌した後、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．２２０ｍｇ、０．３７８ｍｍｏｌ）（実施例４９ステップ８から）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）溶液を－１０℃で添加した。反応混合物を６０分間撹拌した後、塩化アンモニウム溶液（３ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を真空濃縮した。得られた物質をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（８７ｍｇ、４７％）をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ ５ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－１、２１．１×２５０ｍｍ）及びヘキサン中３０％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{26}H_{23}FN_9O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４９６．２；実測値４９６．２．

【０５９５】

実施例１０１．３－（８－アミノ－２－（（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク２

【化２３７】

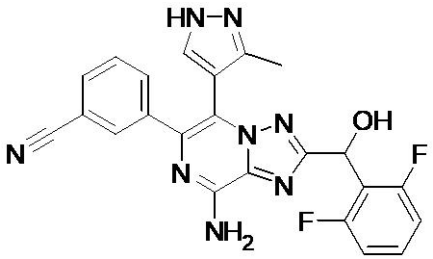


この化合物は、実施例１００の記載と同様の手順を使用して調製した。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ ５ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－１、２１．１×２５０ｍｍ）及びヘキサン中３０％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{26}H_{23}FN_9O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４９６．２；実測値４９６．２．

【０５９６】

実施例１０２．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１

【化２３８】

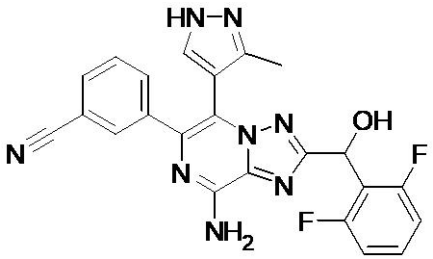


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．４３ｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）（実施例９２、ステップ２から）、３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０７６ｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．０１０ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）のジオキサン（０．５ｍＬ）と水（０．１ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．０６５ｇ、０．３０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を水とＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をＴＦＡ（２ｍＬ）に溶解し、８０℃に２０分間加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（８ｍｇ、２９％）をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　５ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．１×２５０ｍｍ）及びヘキサン中４０％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{17}F_2N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５９．１；実測値４５９．２．

【０５９７】

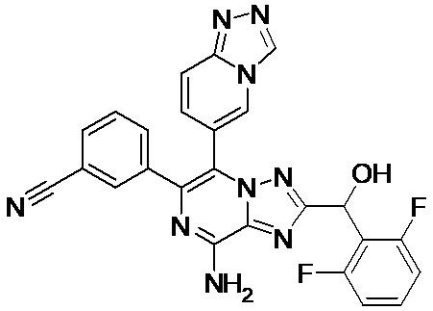
実施例１０３．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク２

【化２３９】

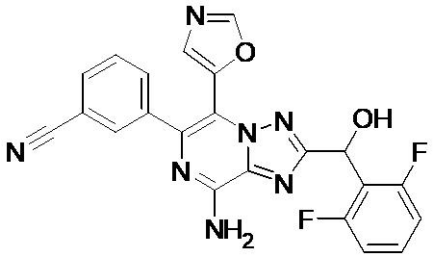


この化合物は、実施例１０２の記載と同様の手順を使用して調製した。キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　５ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．１×２５０ｍｍ）及びヘキサン中４０％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{17}F_2N_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５９．１；実測値４５９．２．

【０５９８】
実施例１０４．３－（５－（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル）－８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル
【化２４０】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．０１５ｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）（実施例９２、ステップ２から）、６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン（０．０２１ｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．００５ｇ、０．００６ｍｍｏｌ）のジオキサン（０．３ｍＬ）と水（０．０６ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．０２３ｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を水とＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、８０℃に２０分間加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、ＤＭＦ（４ｍｌ）で希釈し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的とするラセミ生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{25}H_{16}F_2N_9O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４９６．１；実測値４９６．１
【０５９９】
実施例１０５．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（オキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１
【化２４１】



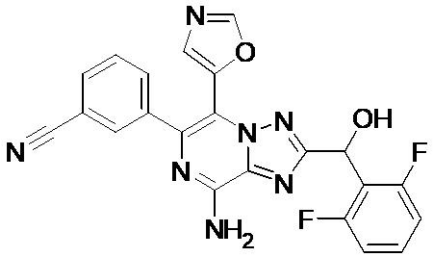
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．４３ｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）（実施例９２、ステップ２から）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（０．０４８ｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．０１０ｇ、

０．０１２ｍｍｏｌ）のジオキサン（０．５ｍＬ）と水（０．１ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．０６５ｇ、０．３０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を水とＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をＴＦＡ（２ｍＬ）に溶解し、８０℃に２０分間加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（６ｍｇ、２２％）をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（ＥＳ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ ＣＣ４ ５ｕｍ ２０×２５０ｍｍ）及びCO_2中３５％ＭｅＯＨ（６５ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＳＦＣにより生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{22}H_{14}F_2N_7O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４６．１；実測値４４６．１．

【０６００】

実施例１０６．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（オキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク２

【化２４２】

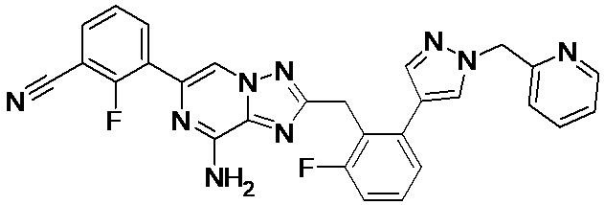


この化合物は、実施例１０５の記載と同様の手順を使用して調製した。その後、キラルカラム（ＥＳ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ ＣＣ４ ５ｕｍ ２０×２５０ｍｍ）及びCO_2中３５％ＭｅＯＨ（６５ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＳＦＣにより生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{22}H_{14}F_2N_7O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４６．１；実測値４４６．１．

【０６０１】

実施例１０７．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２４３】



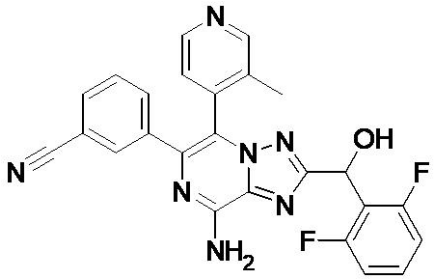
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．０１ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）（実施例９９、ステップ４から）、２－（（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピリジン（０．００９ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム

（１：１）（０．００２ｇ、０．００３ｍｍｏｌ）のジオキサン（０．３ｍＬ）と水（０．０６ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．０１０ｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を水とジクロロメタンで希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合一した有機画分を真空濃縮した。得られた物質をＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、ＤＭＦ（４ｍｌ）で希釈し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{28}H_{20}F_2N_9$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２０．２；実測値５２０．１．

【０６０２】

実施例１０８．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（３－メチルピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１

【化２４４】

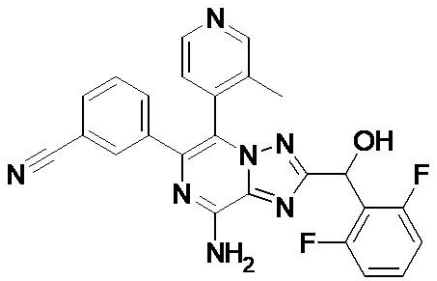


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．４３ｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）（実施例９２、ステップ２から）、３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（０．０５４ｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．０１０ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）のジオキサン（０．５ｍＬ）と水（０．１ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．０６５ｇ、０．３０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を水とＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をＴＦＡ（２ｍＬ）に溶解し、８０℃に２０分間加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（８ｍｇ、２８％）をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（ＥＳ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ ＣＣ４ ５ｕｍ ２０×２５０ｍｍ）及びCO_2中３５％ＭｅＯＨ（６５ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＳＦＣにより生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{25}H_{18}F_2N_7O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７０．２；実測値４７０．２．

【０６０３】

実施例１０９．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（３－メチルピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク２

【化２４５】

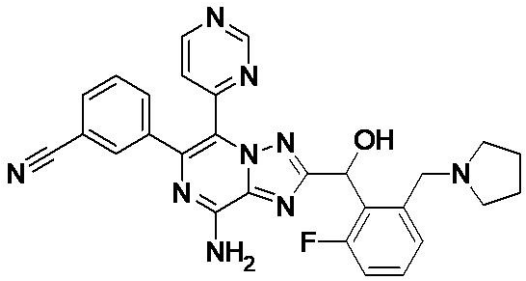


この化合物は、実施例１０８の記載と同様の手順を使用して調製した。その後、キラルカラム（ＥＳ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ ＣＣ４ ５ｕｍ ２０×２５０ｍｍ）及びCO_2中３５％ＭｅＯＨ（６５ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＳＦＣにより生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{25}H_{18}F_2N_7O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７０．２；実測値４７０．２．

【０６０４】

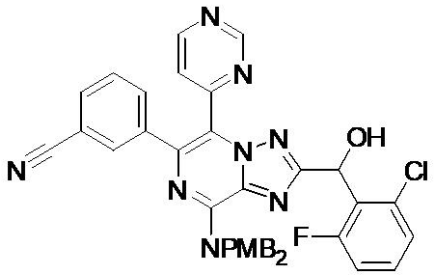
実施例１１０．３－（８－アミノ－２－（（２－フルオロ－６－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１

【化２４６】



ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（２－クロロ－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２４７】



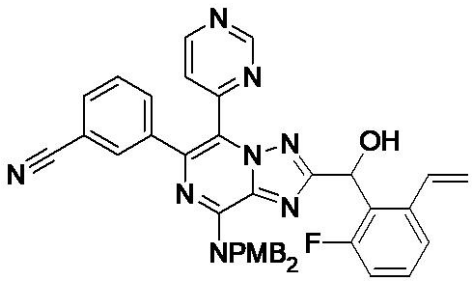
１－クロロ－３－フルオロ－２－ヨードベンゼン（０．３３５ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド－塩化リチウム（０．８７８ｍｌ、１．３Ｍ溶液）を－１０℃で添加し、得られた混合物を１時間撹拌した後、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．１９０ｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）（実施例４９ステップ８から）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）溶液を－１０℃で添加した。反応混合物を６０分間撹拌した後、塩化アンモニウム溶液（３ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を真空濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（１４７ｍｇ、６３％）をラセミ混合物として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{39}H_{31}ClFN_8O_3$

（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝７１３．２；実測値７１３．３．

【０６０５】

ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－６－ビニルフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２４８】

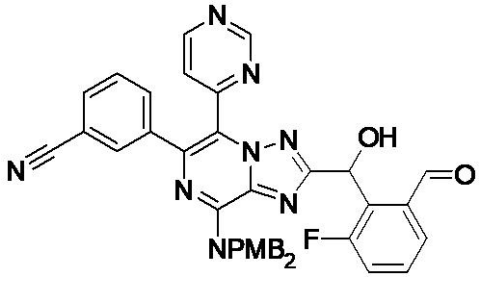


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（．２１２ｇ、０．２９７ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．０５５ｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．０２３ｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）のジオキサン（２．５ｍＬ）と水（０．５ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．１２６ｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を水とＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物を得た（０．１９５ｍｇ、９３％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{41}H_{34}FN_8O_3$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝７０５．３；実測値７０５．４．

【０６０６】

ステップ３：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－６－ホルミルフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

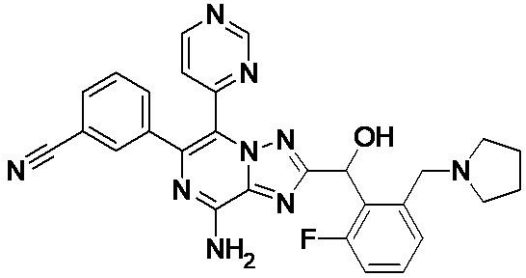
【化２４９】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－６－ビニルフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（．１９５ｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（２．５ｍｌ）、水（２．５ｍｌ）、過ヨウ素酸ナトリウム（０．２６６ｇ、１．２４５ｍｍｏｌ）、及び四酸化オスミウム溶液（０．１７６ｍｌ、４％水溶液）をバイアルに入れた。混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を水とジクロロメタンで希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合一した有機画分を硫酸マグネシウムの充填材に通して濾過し、自動フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た（０．１３５ｇ、６９％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{40}H_{32}FN_8O_4$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝７０７．２；実測値７０７．３．

【０６０７】
ステップ４：３－（８－アミノ－２－（（２－フルオロ－６－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク１
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－６－ホルミルフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（．０１３ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、ピロリジン（０．０１３ｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）、酢酸（２．０４１μｌ、０．０３６ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（０．４ｍｌ）、及び水素化ホウ素ナトリウム（１．３ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）をバイアルに入れた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。溶液をジクロロメタンで希釈し、層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出し、合一した有機画分を硫酸マグネシウムの充填材に通して濾過し、濃縮した。粗残渣を１ｍＬのＴＦＡに溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を添加することにより塩基性にした。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（６ｍｇ、６５％）をラセミ混合物として得た。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ ５ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－１、２１．２×２５０ｍｍ）及びヘキサン中３０％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク１を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{28}H_{25}FN_9O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２２．２；実測値５２２．２．

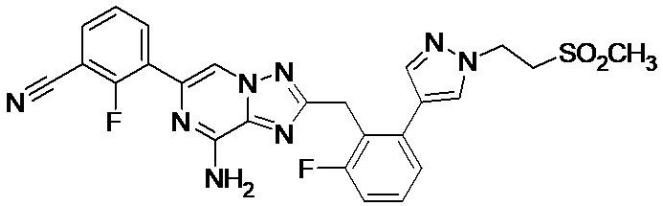
【０６０８】
実施例１１１．３－（８－アミノ－２－（（２－フルオロ－６－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル、ピーク２
【化２５０】



この化合物は、実施例１１０の記載と同様の手順を使用して調製した。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ ５ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－１、２１．２×２５０ｍｍ）及びヘキサン中３０％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{28}H_{25}FN_9O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２２．２；実測値５２２．２．

【０６０９】
実施例１１２．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（２－（メチルスルホニル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２５１】

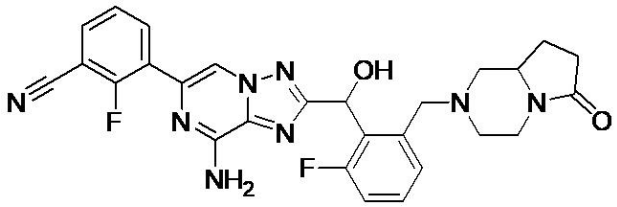


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（．０７５ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）（実施例９９、ステップ４から）、１－（２－（メチルスルホニル）エチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．０７１ｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．０１８ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）のジオキサン（１．０ｍＬ）と水（０．２ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．０７５ｇ、０．３５３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を水とジクロロメタンで希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合一した有機画分を真空濃縮した。得られた物質をＴＦＡ（２ｍＬ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、ＤＭＦ（３ｍｌ）で希釈し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）を使用して精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{25}H_{21}F_2N_8O_2S$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３５．１；実測値５３５．１．

【０６１０】

実施例１１３．３－（８－アミノ－２－（（２－フルオロ－６－（（６－オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２５２】



ステップ１：６－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン

【化２５３】

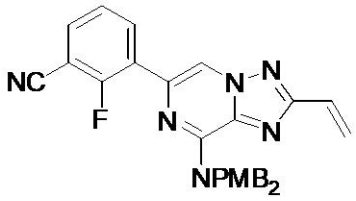
０℃の１，２－ジアミノ－３－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモピラジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート（１．００ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）（実施例９９、ステップ２から）及びアクリロイルクロリド（０．２５３ｍｌ、３．１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍｌ）とジクロロメタン（４ｍｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．５４０ｍｌ、３．８８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧除去し、粗残渣を自動フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た（０．２６８ｇ、３６％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{23}$

BrN_5O_2（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８０．１；実測値４８０．１．

【０６１１】

ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２５４】

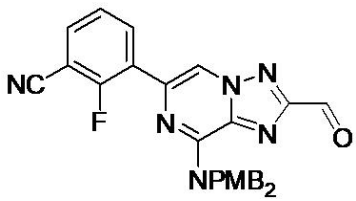


６－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン（０．０７０ｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）、（３－シアノ－２－フルオロフェニル）ボロン酸（０．０４８ｇ、０．２９１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．１４２ｇ、０．４３７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１．３ｍｌ）と水（０．１５ｍｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０３４ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素ガスに５分間曝気し、密閉し、９０℃に４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧除去し、粗残渣を自動フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た（０．０６１ｇ、８０％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{30}H_{26}FN_6O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２１．２；実測値５２１．１．

【０６１２】

ステップ３：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２５５】

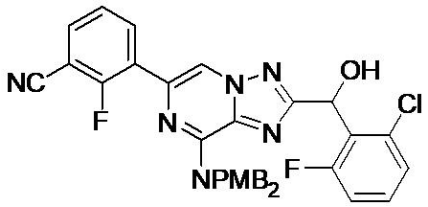


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．２８７ｇ、０．５５１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（２．５ｍｌ）、水（２．５ｍｌ）、過ヨウ素酸ナトリウム（０．５３１ｇ、２．４８１ｍｍｏｌ）、及び四酸化オスミウム溶液（０．４３３ｍｌ、４％水溶液）をバイアルに入れた。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をシリカゲルに吸着させ、溶媒を減圧除去した。粗物質（シリカゲル吸着物）を自動フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た（０．１２７ｇ、４４％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{29}H_{24}FN_6O_3$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２３．２；実測値５２３．１．

【０６１３】

ステップ４：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（２－クロロ－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２５６】

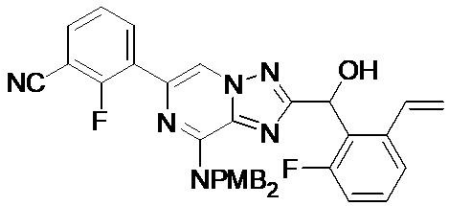


１－クロロ－３－フルオロ－２－ヨードベンゼン（０．４９１ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．５ｍＬ）溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド－塩化リチウム（１．４７ｍｌ、１．３Ｍ溶液）を－１０℃で添加し、得られた混合物を１時間撹拌した後、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ホルミル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１４３ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．５ｍＬ）溶液を－１０℃で添加した。反応混合物を６０分間撹拌した後、塩化アンモニウム溶液（３ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機層を真空濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物（１１６ｍｇ、６５％）をラセミ混合物として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{35}H_{28}ClF_2N_6O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６５３．２；実測値６５３．１．

【０６１４】

ステップ５：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－６－ビニルフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２５７】

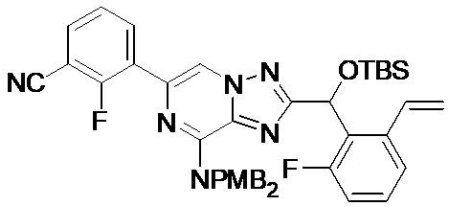


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（２－クロロ－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１９４ｇ、０．２９７ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．０９３ｇ、０．６０２ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．０１６ｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）のジオキサン（１．８ｍＬ）と水（０．２ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．１７０ｇ、０．８０３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を水とＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出し、合一した有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムにより直接精製して、目的生成物を得た（０．０９７ｍｇ、７５％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{37}H_{31}F_2N_6O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６４５．２；実測値６４５．３．

【０６１５】

ステップ６：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）（２－フルオロ－６－ビニルフェニル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２５８】

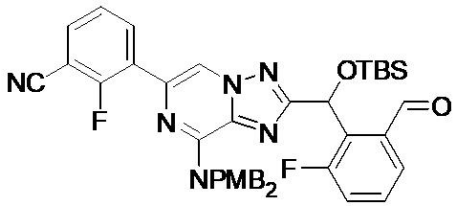


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－６－ビニルフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１７８ｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（２．７６ｍｌ）、イミダゾール（０．１５０ｇ、２．２０５ｍｍｏｌ）、及びＴＢＳ－Ｃｌ（０．１６６ｇ、１．１０２ｍｍｏｌ）をバイアルに入れた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧除去し、粗残渣を自動フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た（０．１６６ｇ、７９％）。ＬＣ－ＭＳを使用して特性決定するために、単一のＰＭＢ基の脱保護を目的生成物に施した。純粋な生成物のアリコートを１：１のジクロロメタン／トリフルオロ酢酸溶液（０．１ｍｌ）に溶解し、室温で５分間静置すると、３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）（２－フルオロ－６－ビニルフェニル）メチル）－８－（４－メトキシベンジルアミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリルが得られた。ＬＣ－ＭＳ $C_{35}H_{37}F_2N_6O_2Si$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６３９．３；実測値６３９．３．

【０６１６】

ステップ７：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）（２－フルオロ－６－ホルミルフェニル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２５９】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）（２－フルオロ－６－ビニルフェニル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１０９ｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）、過ヨウ素酸ナトリウム（０．１３８ｇ、０．６４６ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（０．７ｍｌ）、水（０．７ｍｌ）、及び四酸化オスミウム溶液（０．１１３ｍｌ、４％水溶液）をバイアルに入れた。混合物を４５℃で一晩撹拌した。反応混合物をシリカゲルに吸着させ、溶媒を減圧除去した。粗物質（シリカゲル吸着物）を自動フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た（０．０５ｇ、４６％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{42}H_{43}F_2N_6O_4Si$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝７６１．３；実測値７６１．３．

【０６１７】

ステップ８：３－（８－アミノ－２－（（２－フルオロ－６－（（６－オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

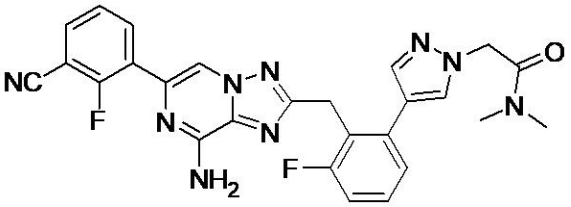
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）（２－フルオロ－６－ホルミルフェニル）メチル）－［１，２，

４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．０１ｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－６（７Ｈ）－オン（０．０１８ｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）、酢酸（１．５０５μｌ、０．０２６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（０．２０２ｍｌ）、及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（５．５７ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）をバイアルに入れた。反応混合物を４０℃に加熱し、２時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した。合一した有機画分を濃縮し、粗残渣を１ｍＬのＴＦＡと０．１ｍＬのＭｅＯＨに溶解した。溶液を８０℃で２０分間撹拌した。反応混合物をＤＭＦ（４ｍＬ）で希釈し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、目的とするラセミ生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{27}H_{25}F_2N_8O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３１．２；実測値５３１．２．

【０６１８】

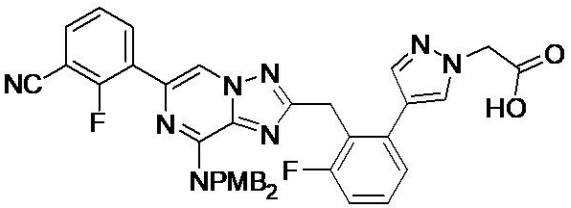
実施例１１４．２－（４－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

【化２６０】



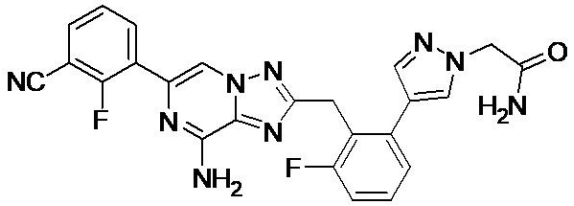
ステップ１：２－（４－（２－（（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸

【化２６１】



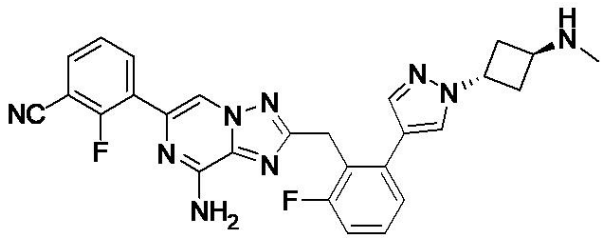
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．０７５ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ（実施例９９、ステップ４から）、２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸エチル（０．１５７ｇ、０．５５９ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．０２２ｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）のジオキサン（２．０ｍＬ）と水（０．４ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．１７８ｇ、０．８３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＭｅＯＨ（２ｍｌ）と水（２ｍｌ）で希釈し、この溶液に水酸化リチウム水和物（０．１７６ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）を添加した。懸濁液を室温で１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加することによって、懸濁液を中性にし、ＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した。合一した有機画分を硫酸マグネシウムの充填材に通して乾燥させ、濃縮した。自動フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物を得た（０．０５０ｇ、２５％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{40}H_{33}F_2N_8O_4$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／

ｚ＝７２７．３；実測値７２７．２．
【０６１９】
ステップ２：２－（４－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
２－（４－（２－（（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（０．０１ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（０．４６ｍｌ）、ジメチルアミン溶液（０．０６９ｍｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８．８９ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）、及び２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（１０．４６ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）をバイアルに入れた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンと水で希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した。合一した有機画分を硫酸マグネシウムの充填材に通して乾燥させ、濃縮した。合一した有機画分を濃縮し、粗残渣を１ｍＬのＴＦＡに溶解した。溶液を８０℃で２０分間撹拌した。反応混合物をＤＭＦ（４ｍＬ）で希釈し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{26}H_{22}F_2N_9O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５１４．２；実測値５１４．２．
【０６２０】
実施例１１５．２－（４－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド
【化２６２】

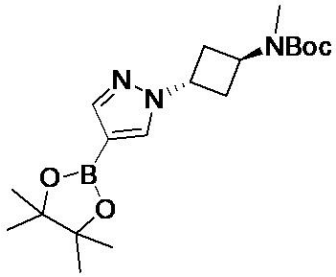


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．０７５ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）（実施例９９、ステップ４から）、２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド（０．０６０ｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（０．０１８ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）のジオキサン（１．０ｍＬ）と水（０．２ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．０７５ｇ、０．３５３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水とＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した。合一した有機画分を硫酸マグネシウムの充填材に通して乾燥させ、濃縮した。粗残渣をＴＦＡ（２ｍｌ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。反応混合物をＤＭＦ（３ｍＬ）で希釈し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／ＴＦＡ含有水）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{24}H_{18}F_2N_9O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８６．２；実測値４８６．１．
【０６２１】
実施例１１６．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（（ｔｒａｎｓ）－３－（メチルアミノ）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニト

リル
【化２６３】



ステップ１：（（ｔｒａｎｓ）－３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルメチル
【化２６４】



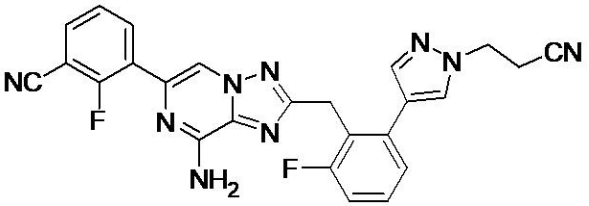
４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．１９２、０．９８８）、（（ｃｉｓ）－３－ヒドロキシシクロブチル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１ｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．２８５ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、及びＴＨＦ（１ｍｌ）をバイアルに入れた。溶液を０℃に冷却し、（Ｅ）－ジアゼン－１，２－ジカルボン酸ジイソプロピル（０．２３４ｍｌ、１．１９ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を室温までゆっくり温め、一晩撹拌した。溶媒を除去し、粗残渣を自動フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た（０．１１２ｇ、６０％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{19}H_{33}BN_3O_4$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３７８．３；実測値３７８．３．

【０６２２】

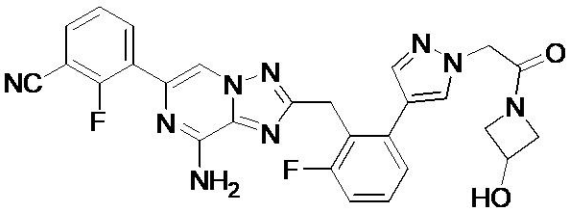
ステップ２：３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（（ｔｒａｎｓ）－３－（メチルアミノ）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．０１ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）（実施例９９、ステップ４から）、（（ｔｒａｎｓ）－３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルメチル（０．０１２ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（２．５０ｍｇ、３．１４μｍｏｌ）のジオキサン（０．２４ｍＬ）と水（０．０６ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．０１０ｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水とＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した。合一した有機画分を硫酸マグネシウムの充填材に通して乾燥させ、濃縮した。粗残渣をＴＦＡ（１ｍｌ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。反応混合物をＤＭＦ（４ｍＬ）で希釈し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{27}H_{24}F_2N_9$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５１２．２；実測値５１２．１．

【０６２３】
実施例１１７．３－（８－アミノ－２－（２－（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル
【化２６５】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．０１ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）（実施例９９、ステップ４から）、３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（０．００８ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（２．５０ｍｇ、３．１４μｍｏｌ）のジオキサン（０．２４ｍＬ）と水（０．０６ｍＬ）の溶液に、リン酸三カリウム（０．０１０ｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水とＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した。合一した有機画分を硫酸マグネシウムの充填材に通して乾燥させ、濃縮した。粗残渣をＴＦＡ（１ｍｌ）に溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。反応混合物をＤＭＦ（４ｍＬ）で希釈し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{25}H_{18}F_2N_9$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８２．２；実測値４８２．２．
【０６２４】
実施例１１８．３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（２－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル
【化２６６】



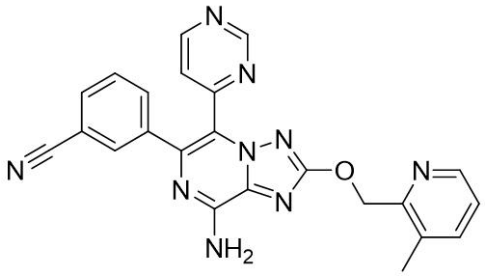
２－（４－（２－（（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（０．０１ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）（実施例１１４、ステップ１から）、ＤＭＦ（０．４６ｍｌ）、アゼチジン－３－オール（１０ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８．８９ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）、及び２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（１０．４６ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）をバイアルに入れた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンと水で希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した。合一した有機画分を硫酸マグネ

シウムの充填材に通して乾燥させ、濃縮した。合一した有機画分を濃縮し、粗残渣を１ｍＬのＴＦＡに溶解した。溶液を８０℃で２０分間撹拌した。反応混合物をＤＭＦ（４ｍＬ）で希釈し、分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{27}H_{22}F_2N_9O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$ に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４２．２；実測値５４２．１．

【０６２５】

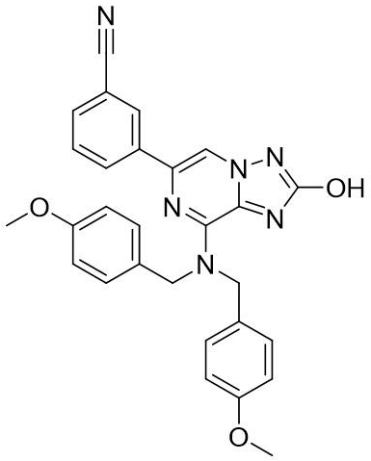
実施例１１９．３－（８－アミノ－２－（（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２６７】



ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２６８】

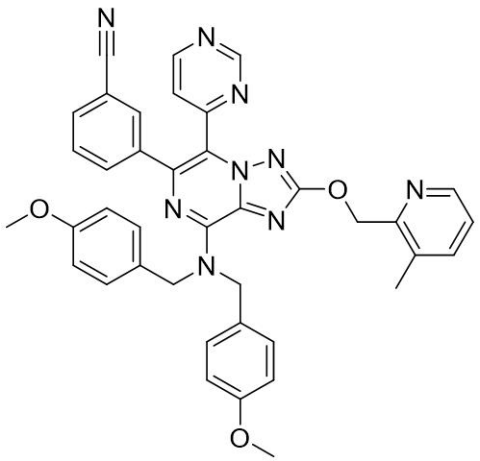


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（５０ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）（実施例２７、ステップ４から）、ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（３．８ｍｇ、０．００４５ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１７．３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、H_2O（０．１ｍＬ）、及びジオキサン（１ｍＬ）を反応バイアルに入れた。反応混合物を窒素で５分間パージした後、１１０℃に加熱し、５時間撹拌した。次に、反応混合物を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（４０ｍｇ、９０％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{28}H_{25}N_6O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$ に対する計算値：ｍ／ｚ＝４９３．２；実測値４９３．３．

【０６２６】

ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２６９】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１５ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（０．５ｍＬ）に溶解し、２－（クロロメチル）－３－メチルピリジン（１３ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１３ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。完了したら、NH_4Cl飽和水溶液を添加し、内容物をＥｔＯＡｃ（２ｍＬ×３）で抽出した。合一した有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。粗生成物をジクロロメタン（１ｍＬ）に再溶解した。ＮＢＳ（８ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌した後、Na_2SO_3水溶液を添加してクエンチした。有機層を分離して、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。臭素化粗生成物に、ＬｉＣｌ（１．３ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（５．８ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２．３ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）、PPh_3（１．３ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）、及び４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（１４ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をジオキサンに溶解し、窒素で５分間パージした後、１５時間かけて１００℃に加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を白色固体として得た（１０ｍｇ、５０％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{39}H_{34}N_9O_3$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６７６．３；実測値６７６．３．

【０６２７】

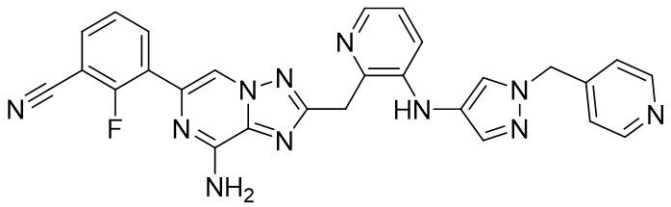
ステップ３：３－（８－アミノ－２－（（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）にＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加し、１００℃で５分間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、溶媒を除去し、メタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{23}H_{18}N_9O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３６．２；実測値４３６．０．

【０６２８】

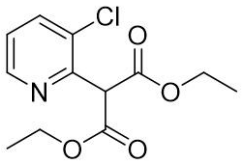
実施例１２０．３－（８－アミノ－２－（（３－（（１－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２７０】



ステップ１：２－（３－クロロピリジン－２－イル）マロン酸ジエチル

【化２７１】

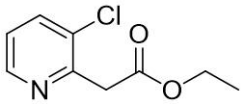


３－クロロ－２－フルオロピリジン（６．２５ｇ、４７．５ｍｍｏｌ）、マロン酸ジエチル（１８．２７ｇ、１１４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３７．２ｇ、１１４ｍｍｏｌ）及びＤＭＳＯ（５５．９ｍｌ）の混合物を１００℃で１０時間加熱した。混合物を氷に注ぎ、酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、水とブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン中０～３０％酢酸エチルの勾配で溶出）により精製して、目的生成物を得た（１２．９ｇ、１００％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{12}H_{15}ClNO_4$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２７２．１；実測値２７２．１．

【０６２９】

ステップ２：２－（３－クロロピリジン－２－イル）酢酸エチル

【化２７２】

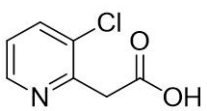


ＤＭＳＯ（６８ｍｌ）中の、２－（３－クロロピリジン－２－イル）マロン酸ジエチル（１２．９ｇ、４７．５ｍｍｏｌ）、塩化ナトリウム（３．０５ｍｌ、５２．２ｍｍｏｌ）、水（１．７１１ｍｌ、９５ｍｍｏｌ）の混合物を１４５℃で５時間加熱した。ＬＣＭＳは反応の完了を示した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水（２回）、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン中０～３０％酢酸エチルの勾配で溶出）により精製して、目的生成物を得た（７．８ｇ、８２％）。ＬＣ－ＭＳ $C_9H_{11}ClNO_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２００．０；実測値２００．０．

【０６３０】

ステップ３：２－（３－クロロピリジン－２－イル）酢酸

【化２７３】



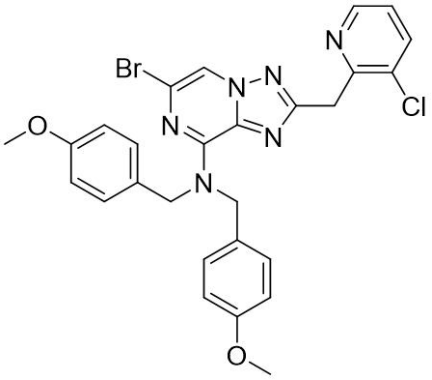
２－（３－クロロピリジン－２－イル）酢酸エチル（７．８ｇ、３９．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１３０ｍｌ）溶液に、１．０Ｍ水酸化ナトリウム溶液（７８ｍｌ、７８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応の完了を示した。反応混合物のｐＨを１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３に調整した。有機溶媒を真空除去した。得られた沈殿物を濾取し、水と酢酸エチルで洗浄し、真空乾燥させて生成物を白色固体として得た（５．５ｇ、８２％）。ＬＣ－ＭＳ $C_7H_7ClNO_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値

：ｍ／ｚ＝１７２．０；実測値１７２．０．

【０６３１】

ステップ４：６－ブロモ－２－（（３－クロロピリジン－２－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン

【化２７４】

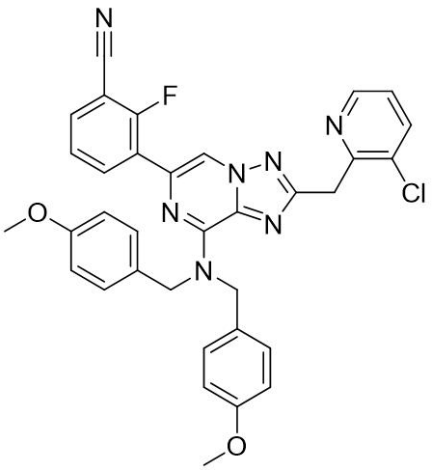


２－（３－クロロピリジン－２－イル）酢酸（０．３７２ｇ、２．１６８ｍｍｏｌ）、ＣＨ２Ｃｌ２（２１．６８ｍｌ）中のＨＡＴＵ（０．９０７ｇ、２．３８５ｍｍｏｌ）を入れたフラスコに、１，２－ジアミノ－３－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモピラジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート（１．３９８ｇ、２．１６８ｍｍｏｌ）（実施例９９、ステップ２から）、続いてＤＩＥＡ（０．７５７ｍｌ、４．３４ｍｍｏｌ）を加えた。室温で６時間撹拌した後、ＬＣＭＳは反応の完了を示した。反応混合物をＤＣＭと水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー（１０％ＤＣＭ含有ヘキサン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶出）により精製して、目的生成物を得た（１．０ｇ、８０％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{27}H_{25}BrClN_6O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７９．１，５８１．１；実測値５７９．１，５８１．１．

【０６３２】

ステップ５：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（３－クロロピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２７５】



６－ブロモ－２－（（３－クロロピリジン－２－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン（４．７０ｇ、８．１１ｍｍｏｌ）、（３－シアノ－２－フルオロフェニル）ボロン酸（１．８７１ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５．２８ｇ、１６．２１ｍｍｏｌ）

、テトラキス（０．９３７ｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（７３．７ｍｌ）、及び水（７．３７ｍｌ）を入れたフラスコを真空排気し、Ｎ２を再充填した（３回反復）。混合物を９０℃で４時間加熱した。さらに０．３当量の（３－シアノ－２－フルオロフェニル）ボロン酸（１．８７１ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）を添加し、９０℃で２時間加熱した。ＬＣＭＳは反応の完全な完了を示した。反応混合物をＤＣＭと水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をヘキサンと酢酸エチルでトリチュレーションし、得られた沈殿物を濾取し、メタノールで洗浄し、真空乾燥させて目的生成物を白色固体として得た（４．４ｇ、８８％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{34}H_{28}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６２０．２；実測値６２０．２．

【０６３３】

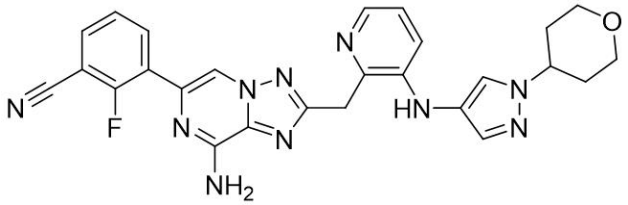
ステップ６：３－（８－アミノ－２－（（３－（（１－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（３－クロロピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（１５ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、１－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（４．２１ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ（３．２９ｍｇ、３．６３μｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（１２．４４μｌ、０．０７３ｍｍｏｌ）をバイアルに入れた。テフロン製スクリューキャップでバイアルを密閉し、排気し、窒素を充填した（この工程を合計３回反復した）。無水ｔ－ブタノール（１ｍｌ）を添加した。混合物を９０℃に２時間加熱した。反応混合物をＳｉｌｉａＰｒｅｐ－Ｔｈｉｏｌ漏斗で濾過し、濾液を濃縮した。残渣をＴＦＡ（１ｍＬ）によって８０℃で２０分間処理した。揮発性物質を除去し、粗製物をメタノールに溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た（４ｍｇ、３３％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{27}H_{21}FN_{11}$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５１８．２；実測値５１８．２．

【０６３４】

実施例１２１．３－（８－アミノ－２－（（３－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２７６】

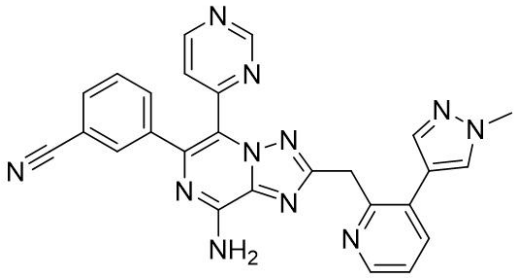


実施例１２０の記載と同様の手順を使用し、ステップ９の１－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの代わりに１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{26}H_{24}FN_{10}O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５１１．２；実測値５１１．２．

【０６３５】

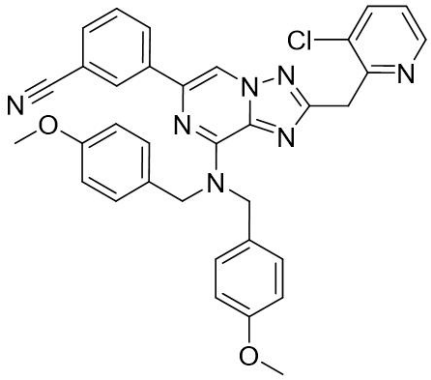
実施例１２２．３－（８－アミノ－２－（（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２７７】



ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（３－クロロピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２７８】

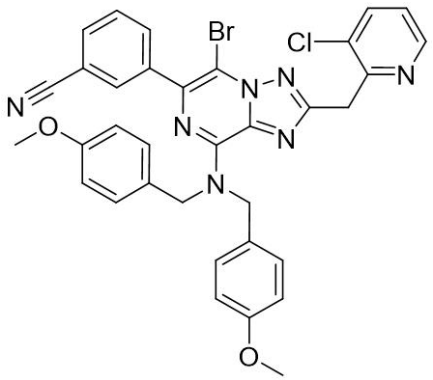


３－クロロ－２－メチルピリジン（０．３６７ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、０．６５Ｍ（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－１－イル）亜鉛（ＩＩ）塩化リチウム（６．６５ｍｌ、４．３２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた黄色溶液を同じ温度で１時間撹拌し、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム（０．０５７ｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１５分間撹拌した。３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．６４ｇ、１．１５２ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（０．０２１ｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）、及び２´－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ，Ｎ´，Ｎ´－テトラメチルビフェニル－２，６－ジアミン（０．０８０ｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）をマイクロ波バイアルに入れ、高真空排気し、窒素を充填した。混合物を０℃に冷却し、亜鉛試薬をシリンジを用いてゆっくり加えた。添加後、反応物を１時間かけて６０℃に加熱した。反応溶液をＥｔＯＡｃと飽和NH_4Cl溶液とに分配した。層を分離し、さらに水層をＥｔＯＡｃで（２回）抽出した。合一した有機層を水とブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{34}H_{29}ClN_7O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６０２．２；実測値６０２．２．

【０６３６】

ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（（３－クロロピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２７９】

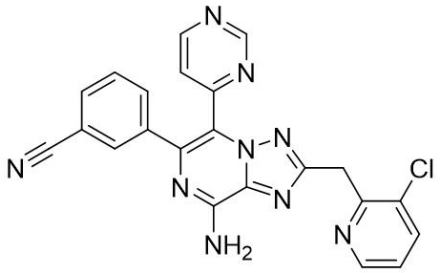


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（３－クロロピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．２１８ｇ、０．３６２ｍｍｏｌ）、１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（０．０６１ｇ、０．３４４ｍｍｏｌ）、及びＣＨ２Ｃｌ２（４ｍｌ）の混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ３で希釈した。混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ Ｃ３４Ｈ２８ＢｒＣｌＮ７Ｏ２ （Ｍ＋Ｈ）＋に対する計算値：ｍ／ｚ＝６８０．１，６８２．１；実測値６８０．１，６８２．１．

【０６３７】

ステップ３：３－（８－アミノ－２－（（３－クロロピリジン－２－イル）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２８０】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（（３－クロロピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（８６ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）、４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（６９．９ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）と、ＴＨＦ（３ｍｌ）中の塩化銅（Ｉ）（１５．００ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（６．４２ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１４．５９ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）との混合物を最初にＮ２でパージした後、加熱して９０℃で２時間撹拌した。反応物をメタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、カップリング生成物を得て、これをＴＦＡ（１ｍＬ）によって８０℃で２０分間処理した。揮発性物質を除去し、得られた残渣をメタノールに溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、目的生成物を得た。ＬＣ－ＭＳ Ｃ２２Ｈ１５ＣｌＮ９ （Ｍ＋Ｈ）＋に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４０．１ 実測値４４０．１．

【０６３８】

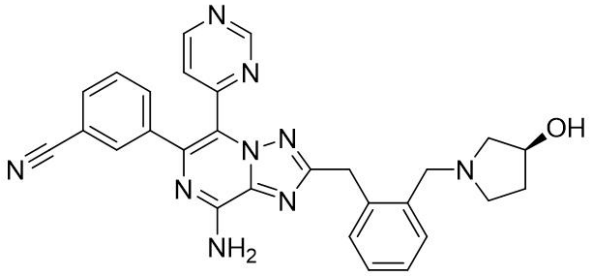
ステップ４：３－（８－アミノ－２－（（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］

トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル
１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）／水（０．６５ｍＬ）中の、３－（８－アミノ－２－（（３－クロロピリジン－２－イル）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５．７ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（１．８ｍｇ、２．３μｍｏｌ）、及びリン酸三カリウム水和物（１１．５ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１時間撹拌した。混合物をメタノールとＤＭＳＯで希釈し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{26}H_{20}N_{11}$ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：４８６．２ 実測値４８６．２．

【０６３９】

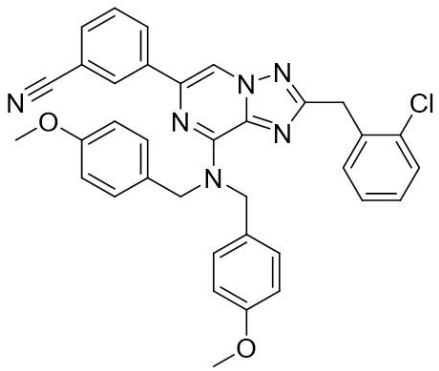
実施例１２３．（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－（（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２８１】



ステップ１：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２８２】



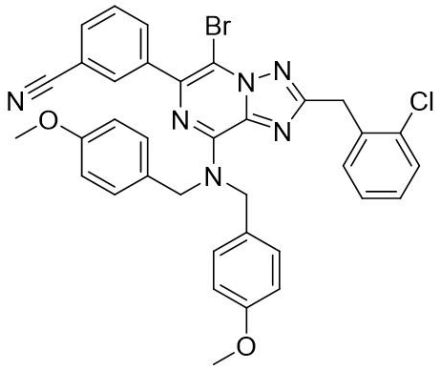
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（３５０ｍｇ、０．６３０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（７．０７ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、及び２′－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルビフェニル－２，６－ジアミン（２７．５ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）をマイクロ波バイアルに入れ、高真空排気し、窒素を充填した。（２－クロロベンジル）塩化亜鉛（ＩＩ）（１．４ｍＬ、０．６９３ｍｍｏｌ）をシリンジを用いて添加した。添加後、反応物を１時間かけて６０℃に加熱した。反応溶液をＥｔＯＡｃと飽和NH_4Cl溶液とに分配した。層を分離し、さらに水層をＥｔＯＡｃで（２回）抽出した。合一した有機層を水とブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ

４で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た（０．３２ｇ、８２％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{35}H_{30}ClN_6O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$ に対する計算値：ｍ／ｚ＝６０１．２；実測値６０１．２．

【０６４０】

ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（２－クロロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２８３】

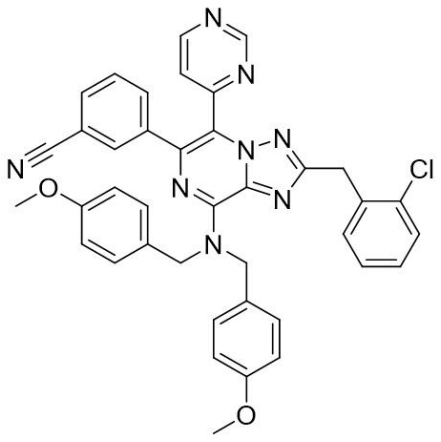


３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（０．３７９ｇ、０．６３１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．３ｍｌ）溶液に、１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（０．１０７ｇ、０．５９９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$で希釈した。混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を淡黄色油として得た（０．３８ｇ、８９％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{35}H_{29}BrClN_6O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６７９．１，６８１．１；実測値６７９．１，６８１．１．

【０６４１】

ステップ３：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２８４】



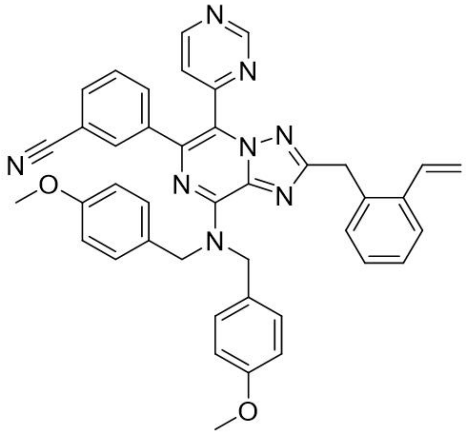
３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（２－クロロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（３８１ｍｇ、０．５６０ｍｍｏｌ）、４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（３１０ｍｇ、０．８４０ｍｍｏｌ）と、ＴＨＦ（６ｍｌ）中の塩化銅（Ｉ）（６６．６ｍｇ、０．６７２ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（２８．５ｍｇ、０．６７２ｍｍｏｌ）、及び

テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（６４．７ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）との混合物を最初にN_2でパージした後、加熱して９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を淡黄色油として得た（０．３１ｇ、８３％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{39}H_{32}ClN_8O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６７９．２ 実測値６７９．２．

【０６４２】

ステップ４：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－（ピリミジン－４－イル）－２－（２－ビニルベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２８５】

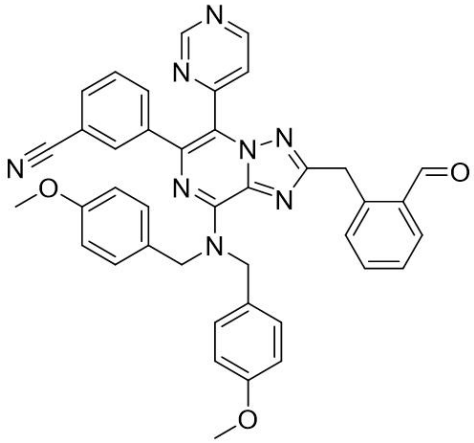


１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）／水（１．７ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－クロロベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６）ベンゾニトリル（３００ｍｇ、０．４４２ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（８２ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン－（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム（１：１）（３４．８ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、及びリン酸三カリウム水和物（２２４ｍｇ、０．９７２ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{41}H_{35}N_8O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６７１．３；実測値６７１．３．

【０６４３】

ステップ５：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－ホルミルベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２８６】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－（ピリミジン－４－イル）－２－（２－ビニルベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２９６ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（２．２ｍＬ）、０．１６Ｍ四酸化オスミウム水溶液（２２０μＬ、０．０３５ｍｍｏｌ）、メタ過ヨウ素酸ナトリウム（４２５ｍｇ、１．９８６ｍｍｏｌ）、及び水（２．２ｍＬ）と混合した。反応物を６０℃で１時間撹拌した後、飽和$Na_2S_2O_3$でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を淡黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{40}H_{33}N_8O_3$ （Ｍ＋Ｈ）＋に対する計算値：ｍ／ｚ＝６７３．３；実測値６７３．３．

【０６４４】

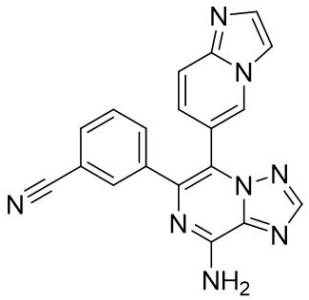
ステップ６：（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－（（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中の（３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（２－ホルミルベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（１２ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－ピロリジン－３－オール（１．６ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）の混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（７．６ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩撹拌した後、溶媒を真空除去した。残渣をＴＦＡ（１ｍＬ）によって８０℃で２０分間処理した。揮発性物質の除去後、残渣をメタノールに溶解し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{28}H_{26}N_9O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：５０４．２ 実測値５０４．２．

【０６４５】

実施例１２４．３－（８－アミノ－５－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２８７】

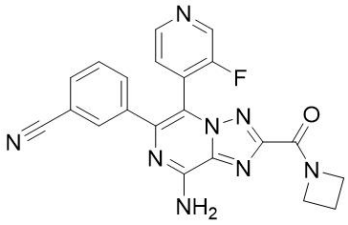


実施例１５の記載と同様の手順を使用して、ステップ５の（６－メトキシピリジン－３－イル）ボロン酸の代わりに６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジンを用いて表題化合物を調製した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{19}H_{13}N_8$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３５３．１；実測値３５３．１．

【０６４６】

実施例１２５．３－（８－アミノ－２－（アゼチジン－１－カルボニル）－５－（３－フルオロピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２８８】

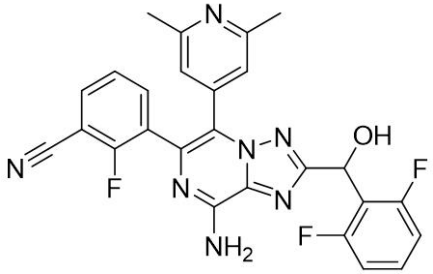


４：１のジオキサン／水（１．３ｍＬ）中の、３－（２－（アゼチジン－１－カルボニル）－８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（２０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）（実施例６１、ステップ２から）、３－フルオロピリジン－４－ボロン酸（１６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（３４ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、及びクロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（５ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１．５時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンと水で希釈し、有機溶媒を真空濃縮し、粗生成物を３ｍＬのＴＦＡに溶解し、８０℃で２０分間撹拌した。ＴＦＡの除去後、粗生成物を分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{21}H_{16}FN_8O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１５．２；実測値４１５．１．

【０６４７】

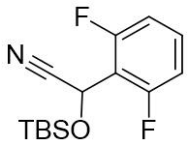
実施例１２６．３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２８９】



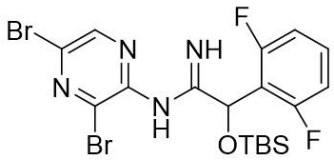
ステップ１：２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（２，６－ジフルオロフェニル）アセトニトリル

【化２９０】

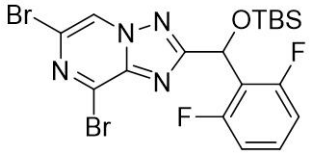


２，６－ジフルオロベンズアルデヒド（０．９８７ｍｌ、８．９７ｍｍｏｌ）を室温でアセトニトリル（９ｍｌ）に撹拌した溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルシアニド（１．９５９ｇ、１３．４５ｍｍｏｌ）（１．５当量）及びフッ化セシウム（０．２７２ｇ、１．７９３ｍｍｏｌ）（０．２当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩（１６時間）撹拌した。反応混合物を濾過してＣｓＦを除去した。濾液を真空濃縮した。０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するＢｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ（４０ｇシリカゲルカラム搭載）により残渣を精製して、生成物を無色油として得た（２．４６８ｇ、９７％）。ＬＣＭＳ $C_{14}H_{20}F_2NOSi$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２８４．

１；実測値２８４．１．
【０６４８】
ステップ２：２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３，５－ジブロモピラジン－２－イル）－２－（２，６－ジフルオロフェニル）アセトイミドアミド
【化２９１】

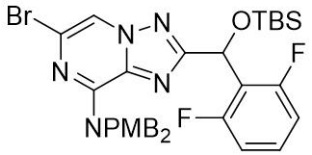


２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（２，６－ジフルオロフェニル）アセトニトリル（２．０ｇ、７．０６ｍｍｏｌ）を室温で無水１，２－ジクロロエタン（１０ｍｌ）（５容量）に撹拌した溶液に、３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（２．７３ｇ、１０．５９ｍｍｏｌ）（１．５当量）及び塩化スズ（ＩＶ）（１．２６４ｍｌ、１０．５９ｍｍｏｌ）（１．５当量）を添加した。得られた懸濁液を１１０℃で一晩（１５時間）加熱した。反応混合物を室温に冷却した。それをジクロロメタン（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＮａＯＨで塩基性にし、ｐＨを１０にした。それをジクロロメタン（５０ｍＬ）で抽出した。ジクロロメタン層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するＢｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ（１２０ｇシリカゲルカラム搭載）により残渣を精製して、生成物を淡黄色固体として得た（２．６８１ｇ、７０％）。ＬＣＭＳ $C_{18}H_{23}Br_2F_2N_4OSi$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３４．９；実測値５３４．９．
【０６４９】
ステップ３：６，８－ジブロモ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン
【化２９２】



２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３，５－ジブロモピラジン－２－イル）－２－（２，６－ジフルオロフェニル）アセトイミドアミド（１．０ｇ、１．８３１ｍｍｏｌ）を室温でヘキサフルオロイソプロパノール（１８ｍｌ）（ＨＦＩＰＡ、１８容量）に撹拌した溶液に、（ビス（トリフルオロアセトキシ）ヨード）ベンゼン（１．６２３ｇ、３．６６ｍｍｏｌ）（２当量）及びトリエチルアミン（１．０２３ｍｌ、７．３２ｍｍｏｌ）（４当量）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$飽和水溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。それをジクロロメタン（５０ｍＬ）で抽出した。ジクロロメタン層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するＢｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ（１２０ｇシリカゲルカラム搭載）により残渣を精製して、生成物を粘稠な淡黄色油として得た（０．９８ｇ、９５％）。ＬＣＭＳ $C_{18}H_{21}Br_2F_2N_4OSi$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３３．０；実測値５３２．８．
【０６５０】
ステップ４：６－ブロモ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン

【化２９３】

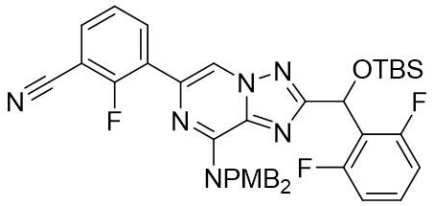


６，８－ジブロモ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン（０．９８ｇ、１．７４１ｍｍｏｌ）を室温で２－プロパノール（１０ｍｌ）に撹拌した溶液に、ビス（４－メトキシベンジル）アミン（０．５９４ｇ、２．２６４ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６１３ｍｌ、３．４８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空濃縮した。０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するＢｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ（１２０ｇシリカゲルカラム搭載）により残渣を精製して、生成物を白色泡状固体として得た（１．１９０ｇ、９６％）。ＬＣＭＳ $C_{34}H_{39}BrF_2N_5O_3Si$ に対する計算値：ｍ／ｚ＝７１０．２，実測値７１０．３．

【０６５１】

ステップ５：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２９４】

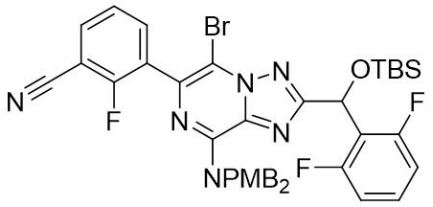


６－ブロモ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン（１．３７ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン／Ｈ２Ｏ（４：１、１３ｍＬ）に撹拌した溶液に、（３－シアノ－２－フルオロフェニル）ボロン酸（０．４１３ｇ、２．５ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（７８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）（ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２）及び炭酸ナトリウム（０．６１３ｍｇ、５．７８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を９０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタンで抽出し、真空濃縮した。０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するＢｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａにより残渣を精製して、生成物を泡状固体として得た（１．３ｇ、９０％）。ＬＣＭＳ $C_{41}H_{42}F_3N_6O_3Si$ に対する計算値：ｍ／ｚ＝７５１．３，実測値７５１．２．

【０６５２】

ステップ６：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【化２９５】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（６９０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の５ｍＬジクロロメタン溶液に、１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（１８０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を一晩撹拌した後、０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するＢｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａにより精製して、生成物を泡状固体として得た（７００ｍｇ、９２％）。ＬＣＭＳ $C_{41}H_{41}BrF_3N_6O_3Si$ に対する計算値：ｍ／ｚ＝８２９．２，実測値８２９．３．

【０６５３】

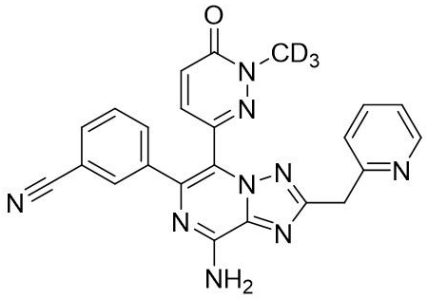
ステップ７：３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

４：１のジオキサン／水（５ｍＬ）中の、３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（３５０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）ボロン酸（９６ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１３４ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、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）（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で７５分間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンと水で希釈し、有機溶媒を真空除去し、粗生成物を１０ｍＬのＴＦＡに溶解し、８０℃で１時間撹拌した。ＴＦＡを真空除去した後、粗生成物を重炭酸ナトリウム溶液で塩基性にし、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を真空濃縮し、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａにより精製して、目的生成物をラセミ混合物として得た（１４０ｍｇ、６６％）。その後、キラルカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　５ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２１．２×２５０ｍｍ）及びヘキサン中７５％ＥｔＯＨ（２０ｍＬ／ｍｉｎ）溶媒系を使用するキラルＨＰＬＣにより生成物を分離した。ピーク２を単離し、さらに分取ＬＣ／ＭＳ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製し、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{26}H_{19}F_3N_7O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０２．２；実測値５０２．２．

【０６５４】

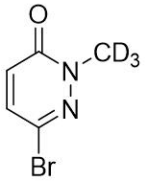
実施例１２７．３－（８－アミノ－５－（１－（メチル－ｄ３）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２９６】



ステップ１：６－ブロモ－２－（メチル－ｄ３）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン

【化２９７】

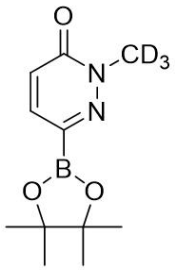


６－ブロモピリダジン－３（２Ｈ）－オン（１．１ｇ、６．３ｍｍｏｌ）の９ｍＬ ＤＭＦ溶液に、ヨードメタン－ｄ３（１．０ｇ、６．９１ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．３ｇ、９．４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、一晩撹拌した。得られた混合物を塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、真空濃縮した後、粗生成物をＢｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａにより精製して、目的生成物（０．９６ｇ、８０％）を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_5H_3D_3BrN_2O$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝１９２．０；実測値１９２．１．

【０６５５】

ステップ２：２－（メチル－ｄ３）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン

【化２９８】



ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモ－２－（メチル－ｄ３）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（３００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（４６０ｍｇ、４．６９ｍｍｏｌ）、及び４，４，４′，４′，５，５，５′，５′－オクタメチル－２，２′－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（４４０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）の混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（９０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を室温で添加し、得られた混合物を１００℃で一晩撹拌した。次に、反応混合物を塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、真空濃縮した後、粗生成物をＢｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒにより精製して、目的生成物（０．１７ｇ、４６％）を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ $C_{11}H_{15}D_3BN_2O_3$ $(M+H)^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２４０．２；実測値２４０．２．

【０６５６】

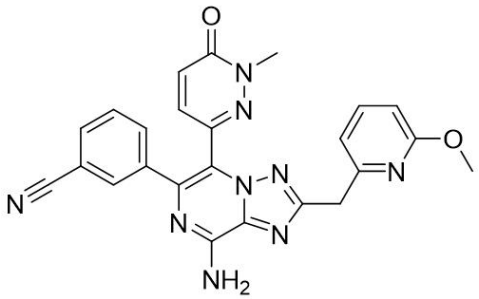
ステップ３：３－（８－アミノ－５－（１－（メチル－ｄ３）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］

トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル
ジオキサン／水（４：１、１．５ｍＬ）中の３－（８－アミノ－５－ブロモ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（実施例２７、ステップ７；２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、２－（メチル－ｄ３）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（２４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（２０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の混合物に、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（４ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）（ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２）を添加した。得られた混合物を９０℃で１時間加熱した。混合物を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{23}H_{15}D_3N_9O$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３９．２；実測値４３９．２．

【０６５７】

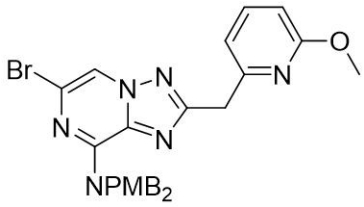
実施例１２８．３－（８－アミノ－２－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化２９９】



ステップ１：６－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン

【化３００】



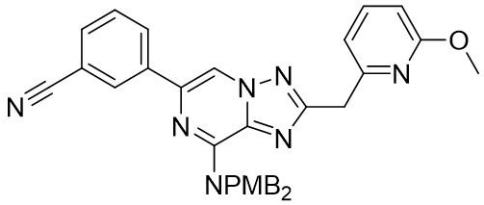
２－（６－メトキシピリジン－２－イル）酢酸（４７ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン２ｍＬ中のＨＡＴＵ（１３３ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を入れたバイアルに、１，２－ジアミノ－３－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－ブロモピラジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート（実施例９９、ステップ２、１５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、続いてＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（９０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を添加した。室温で６時間撹拌した後、反応混合物をジクロロメタンと水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１０％酢酸エチルの勾配で溶出）により精製して、目的生成物を得た（１００ｍｇ、７５％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{28}H_{28}BrN_6O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７５．１，５７７．１；実測値５７５．１，５７７．１．

【０６５８】

ステップ２：３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（６－メト

キシピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化３０１】

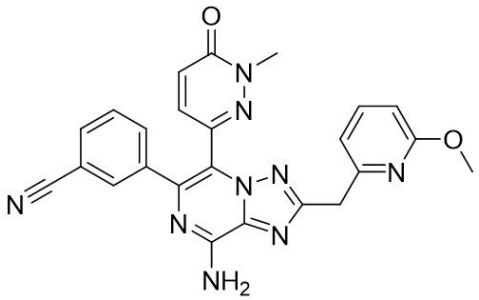


２ｍＬの１，４ジオキサン／H_2O＝４：１中の６－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン（７５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）と（３－シアノフェニル）ボロン酸（２９ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸ナトリウム（４２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）［２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（３ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）（ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２）を添加した。反応混合物を９０℃に加熱し、１時間撹拌した後、ジクロロメタンと水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１０％酢酸エチルの勾配で溶出）により精製して、目的生成物を得た（６０ｍｇ、７７％）。ＬＣ－ＭＳ $C_{35}H_{32}N_7O_3$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９８．２；実測値５９８．２．

【０６５９】

ステップ３：３－（８－アミノ－５－（１－（メチル－ｄ３）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化３０２】



３－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル（６０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の４ｍＬ　ＴＦＡ溶液を８０℃に加熱し、２０分間撹拌した。次に、反応混合物を真空濃縮し、重炭酸ナトリウム溶液で塩基性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を濃縮し、次のステップのため粗生成物を得た。

【０６６０】

上記生成物の３ｍＬジクロロメタン溶液に１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（２３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を一晩撹拌した後、真空濃縮した。次に、粗生成物をそれ以上何も精製せずに次のステップで使用した。

【０６６１】

上記の粗生成物のジオキサン／水（４：１、２．０ｍＬ）溶液に、２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（３５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（３０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、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）（４ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）（ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２）を添加した。得られた混合物を９０℃で１時間加熱した後、アセトニトリルとメタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、アセトニトリル／水、ＴＦＡ含有）により精製して、目的生成物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ $C_{24}H_{20}N_9O_2$ （Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４６６．２；実測値４６６．２．

【０６６２】

実施例Ａ．アデノシンＡ２Ａ受容体サイクリックＡＭＰ　ＧＳアッセイ

ヒトアデノシンＡ２Ａ受容体を発現する安定的にトランスフェクトされたＨＥＫ－２９３細胞（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を、１０％ＦＢＳ及び４００μｇ／ｍＬのＧｅｎｅｔｉｃｉｎ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を含有するＭＥＭ培地で維持する。アッセイの１８～２４時間前に、ｇｅｎｅｔｉｃｉｎを培地から除去する。ＦＲＥＴ（蛍光共鳴エネルギー移動）技術を利用したｃｉｓｂｉｏ　ｃＡＭＰ－ＧＳ　Ｄｙｎａｍｉｃキットを使用して、細胞内のｃＡＭＰ蓄積を測定する。適切な濃度の本開示の化合物を白色の９６ウェルハーフエリアプレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）中の１００００細胞／ウェルと、室温で穏やかに振盪しながら３０分間混合する。４ｎＭのアゴニストＣＧＳ２１６８０（Ｒ＆Ｄ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を各ウェルに添加し、室温で６０分間穏やかに振盪する。検出試薬、ｄ２標識ｃＡＭＰ（受容体）、及び抗ｃＡＭＰクリプテート（供与体）を各ウェルに添加し、室温で６０分間穏やかに振盪する。プレートをＰｈｅｒａｓｔａｒ（ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ）で読み取り、蛍光比６６５／６２０を計測し、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを使用して、化合物濃度の対数に対する対照の比をカーブフィッティングすることによりEC_{50}の測定を実施する。

【０６６３】

実施例Ｂ．アデノシンＡ２Ｂ受容体サイクリックＡＭＰ　ＧＳアッセイ

ヒトアデノシンＡ２Ｂ受容体を発現する安定的にトランスフェクトされたＨＥＫ－２９３細胞（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を、１０％ＦＢＳ及び１００μｇ／ｍＬのＧｅｎｅｔｉｃｉｎ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を含有するＭＥＭ培地で維持した。アッセイの１８～２４時間前に、ｇｅｎｅｔｉｃｉｎを培地から除去した。ＦＲＥＴ（蛍光共鳴エネルギー移動）技術を利用したｃｉｓｂｉｏ　ｃＡＭＰ－ＧＳ　Ｄｙｎａｍｉｃキットを使用して、細胞内のｃＡＭＰ蓄積を測定した。適切な濃度の本開示の化合物を白色の９６ウェルハーフエリアプレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）中の１００００細胞／ウェルと、室温で穏やかに振盪しながら３０分間混合した。１２ｎＭのアゴニストＮＥＣＡ（Ｒ＆Ｄ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を各ウェルに添加し、室温で６０分間穏やかに振盪した。検出試薬、ｄ２標識ｃＡＭＰ（受容体）、及び抗ｃＡＭＰクリプテート（供与体）を各ウェルに添加し、室温で６０分間穏やかに振盪した。プレートをＰｈｅｒａｓｔａｒ（ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ）で読み取り、蛍光比６６５／６２０を計測し、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを使用して、化合物濃度の対数に対する対照の比をカーブフィッティングすることによりEC_{50}の測定を実施した。この方法で得た各実施例のEC_{50}データを表１に示す。

【０６６４】

実施例Ｃ．Ａ２Ａ　Ｔａｇ－ｌｉｔｅ（登録商標）ＨＴＲＦアッセイ

黒色の低容量３８４ウェルポリスチレンプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　７８４０７６－２５）中にて、最終容量１０μＬでアッセイを実施した。最初に試験化合物をＤＭＳＯで段階希釈し、１００ｎｌをプレートのウェルに添加した後、他の反応成分を添加した。ＤＭＳＯの最終濃度は１％であった。Ｔａｇ－ｌｉｔｅ（登録商標）アデノシンＡ２Ａ標識細胞（ＣｉｓＢｉｏ　Ｃ１ＴＴ１Ａ２Ａ）をＴａｇ－ｌｉｔｅ緩衝液（ＣｉｓＢｉｏ　ＬＡＢＭＥＤ）で１：５に希釈し、１２００ｇで５分間回転させた。ペレットを初期細胞懸濁量の１０．４倍の量でＴａｇ－ｌｉｔｅ緩衝液に再懸濁し、アデノシンＡ２Ａ受容体の赤色アンタゴニスト蛍光リガンド（ＣｉｓＢｉｏ　Ｌ００５８ＲＥＤ）を最終濃度１２．５ｎＭで添加した。１０ｕｌの細胞とリガンドの混合物をアッセイウェルに加え、室温で４５分間インキュベートした後、ＨＴＲＦ３３７／６２０／６６５光学モジュールを備えたＰ

ＨＥＲＡｓｔａｒ ＦＳプレートリーダー（ＢＭＧ Ｌａｂｔｅｃｈ）で読み取った。蛍光リガンドの結合率を算出した。１００ｎＭのＡ２Ａアンタゴニスト対照ＺＭ２４１３８５（Ｔｏｃｒｉｓ １０３６）はこのリガンドを１００％阻害し、１％ＤＭＳＯの阻害は０％である。阻害剤濃度の対数に対する結合率のデータを、リガンド定数＝１２．５ｎＭ及びリガンドＫｄ＝１．８５ｎＭである１部位競合結合モデル（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍバージョン７．０２）に適合させた。この方法で得た各実施例のＫｉデータを表１に示す。

【０６６５】

実施例Ｄ．Ａ２Ｂフィルター結合アッセイ

ポリプロピレン製ディープウェルプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ ７８６２０１）中にて、最終容量５５０μＬでアッセイを実施する。最初に試験化合物をＤＭＳＯで段階希釈し、次に５．５ｕｌをプレートのウェルに添加した後、他の反応成分を添加する。ＤＭＳＯの最終濃度は３％である。ヒトアデノシン受容体Ａ２Ｂ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ ＥＳ－１１３－Ｍ４００ＵＡ）を過剰発現するＨＥＫ２９３細胞膜を５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．０、５ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＥＤＴＡ（アッセイ緩衝液）で４０μｇ／ｍＬに希釈する。［３Ｈ］８－シクロペンチル－１，３－ジプロピルキサンチン（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ ＮＥＴ９７４００１ＭＣ）をアッセイ緩衝液＋２２％ＤＭＳＯで２４．２ｎＭに希釈した後、希釈した細胞膜に添加してさらに１ｎＭに希釈する。５４５μｌの細胞膜とリガンドの混合物をアッセイウェルに加え、シェーカー上で室温にて１時間インキュベートする。次に、５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ６．５、５ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＥＤＴＡ、０．５％ＢＳＡに事前に浸漬したＵｎｉＦｉｌｔｅｒ ＧＦ／Ｃフィルタープレート（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ ６００５１７４）で細胞膜混合物を濾過した後、５ｍＬの氷冷した５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ６．５、５ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＥＤＴＡ、０．２％ＢＳＡで洗浄する。５０μｌ ＭｉｃｒｏＳｃｉｎｔ（商標）カクテル（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ ６０１３６２１）を添加し、Ｔｏｐｃｏｕｎｔ ＮＸＴ ＦＳ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）でプレートを読み取る。［３Ｈ］リガンドの結合率を算出する。１０００ｎＭのＬＵＦ５８３４（Ｔｏｃｒｉｓ ４６０３）対照はこのリガンドを１００％阻害し、３％ＤＭＳＯの阻害は０％である。阻害剤濃度の対数に対する結合率のデータを、リガンド定数＝２ｎＭ及びリガンドＫｄ＝１３ｎＭである１部位競合結合モデル（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍバージョン７．０２）に適合させる。

【０６６６】

実施例Ｅ．Ａ１及びＡ３のＳＰＡ結合アッセイ

白色の３８４ウェルポリスチレンプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ ７８１０７５）中にて、最終容量５０μＬで両方のアッセイを実施する。最初に阻害剤をＤＭＳＯで段階希釈し、１００ｎＬをプレートのウェルに添加した後、他の反応成分を添加する。ＤＭＳＯの最終濃度は２％である。

【０６６７】

小麦胚芽凝集素でコーティングされたケイ酸イットリウムＳＰＡビーズ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ ＲＰＮＱ００２３）及び各ヒトアデノシン受容体を過剰発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞膜を、ロータリースターラー上の５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．０、５ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＥＤＴＡ（アッセイ緩衝液）中で、４℃で２時間インキュベートする。６０００ｇで１分間遠心分離してビーズをペレット化した後、膜が結合していない上清を廃棄する。アッセイ緩衝液でビーズを再懸濁し、元の容量にする。各放射性リガンドをアッセイ緩衝液＋２２％ＤＭＳＯで最終濃度１２．２倍に希釈した後、ＳＰＡビーズ懸濁液に添加する。５０μｌのＳＰＡビーズ反応混合物をアッセイウェルに加え、プレートを室温にて６００ｒｐｍで１時間振盪する。次に、ビーズを１時間静置した後ビスｐｃｏｕｎｔ ＮＸＴ ビスＰｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）で読み取る。放射性標識リガンドの結合率を算出する。Ｋｉが１００倍超の対照はこのリガンドを１００％阻害し、２％ＤＭＳＯの阻害は０％である。阻害剤濃度の対数に対する結合率のデータを、１部位競合結合モデル（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍバージョン７．０２）に適合させる。アッセイ条件を以下

の表Ａに示す。

【表１】

表Ａ.

アッセイの構成要素	A1	A3
Hepes 緩衝液中 SPA ビーズ	3mg/mL	1.25mg/mL
膜	60μg/mL Perkin Elmer ES-010	20μg/mL Perkin Elemer ES-012
放射性リガンド	1 nM [3H] DP-CPX (Perkin Elmer NET974) K_D = 1nM	0.1 nM [125I] MECA (Perkin Elmer NEX312) K_D = 0.8nM
対照	1μM DPCPX (Tocris 0439)	0.1μM IB-MECA (Tocris 1066)

【０６６８】

Ａ$_{2A}$＿ＫｉデータとＡ$_{2B}$＿ｃＡＭＰ＿ＥＣ$_{50}$データを以下に示す。記号「†」はＡ$_{2A}$＿ＫｉまたはＡ$_{2B}$＿ｃＡＭＰ＿ＥＣ$_{50}$が１０ｎＭ以下であることを示し、「††」はＡ$_{2A}$＿ＫｉまたはＡ$_{2B}$＿ｃＡＭＰ＿ＥＣ$_{50}$が１０ｎＭを超えるが、１００ｎＭ以下であることを示す。「†††」はＡ$_{2A}$＿ＫｉまたはＡ$_{2B}$＿ｃＡＭＰ＿ＥＣ$_{50}$が１００ｎＭを超えるが、１μＭ以下であることを示し、「††††」はＡ$_{2A}$＿ＫｉまたはＡ$_{2B}$＿ｃＡＭＰ＿ＥＣ$_{50}$が、１μＭより大きいことを示す。

【表２－１】

表１

実施例番号	A_{2A}_Ki (nM)	A_{2B}_cAMP_EC_{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	†	†
41	†	†

【表２－２】

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	†	†
81	†	†
82	†	†
83	†	†
84	†	†
85	†	† †

【表２－３】

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	†	† †
121	†	† †
122	†	† †
123	†	† †
124	†	†
125	†	† †
126	†	† †
127	†	†
128	†	† †

【０６６９】

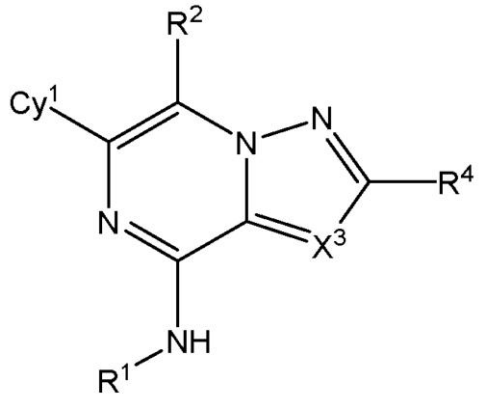
上記の説明から、本明細書に記載されたものに加えて本発明の様々な変形例が当業者に明らかであろう。そのような変形例も、添付の特許請求の範囲の範囲内に包含されることを意図する。すべての特許、特許出願、及び刊行物を含め、本出願に引用される各参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

また、本願は下記の態様も包含する。

［態様１］

式（Ｉ）：

【化３０３】



(I)

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：
R^1は、Ｈ、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（Ｏ）R^{b1}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c1}R^{d1}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a1}、Ｃ（＝NR^{e1}）R^{b1}、Ｃ（＝NR^{e1}）$NR^{c1}R^{d1}$、Ｓ（Ｏ）$_2R^{b1}$、及びＳ（Ｏ）$_2NR^{c1}R^{d1}$から選択され、R^1の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、及び前記C_{1-6}ハロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{1A}置換基で置換されており；
R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、及びR^{d1}はそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、及びR^{d1}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{2-6}アルケニル、及び前記C_{2-6}アルキニルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{1A}置換基で置換されており；
各R^{e1}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；
各R^{1A}は、ＯＨ、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、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから独立して選択され；
X^3はＮまたはＣR^3であり；
R^3は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、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_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、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_{3-5}シクロアルキル、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_{1-4}アルコキシカルボニル、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}アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、C_{1-3}アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ（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；
Cy^1は、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、Cy^1の前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、及び前記４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の

独立して選択されるR^{7}置換基で置換されており；
各R^{7}は、D、ハロ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（5～10員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－、CN、NO$_2$、OR^{a7}、SR^{a7}、NHOR^{a7}、C（O）R^{b7}、C（O）NR^{c7}R^{d7}、C（O）NR^{c7}（OR^{a7}）、C（O）OR^{a7}、OC（O）R^{b7}、OC（O）NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C（O）R^{b7}、NR^{c7}C（O）OR^{a7}、NR^{c7}C（O）NR^{c7}R^{d7}、C（＝NR^{e7}）R^{b7}、C（＝NOH）R^{b7}、C（＝NCN）R^{b7}、C（＝NR^{e7}）NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C（＝NR^{e7}）NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C（＝NOH）NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C（＝NCN）NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C（＝NR^{e7}）R^{b7}、NR^{c7}S（O）NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}S（O）R^{b7}、NR^{c7}S（O）$_2$R^{b7}、NR^{c7}S（O）（＝NR^{e7}）R^{b7}、NR^{c7}S（O）$_2$NR^{c7}R^{d7}、S（O）R^{b7}、S（O）NR^{c7}R^{d7}、S（O）$_2$R^{b7}、S（O）$_2$NR^{c7}R^{d7}、OS（O）（＝NR^{e7}）R^{b7}、OS（O）$_2$R^{b7}、SF$_5$、P（O）R^{f7}R^{g7}、OP（O）（OR^{h7}）（OR^{i7}）、P（O）（OR^{h7}）（OR^{i7}）、及びBR^{j7}R^{k7}から独立して選択され、R^{7}の前記C$_{1-6}$アルキル、前記C$_{2-6}$アルケニル、前記C$_{2-6}$アルキニル、前記C$_{6-10}$アリール、前記C$_{3-10}$シクロアルキル、前記5～10員ヘテロアリール、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、前記C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、前記（5～10員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び前記（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、1個、2個、3個、または4個の独立して選択されるR^{7A}置換基で置換されており；
R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}、及びR^{d7}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（5～10員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され、R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}、及びR^{d7}の前記C$_{1-6}$アルキル、前記C$_{2-6}$アルケニル、前記C$_{2-6}$アルキニル、前記C$_{6-10}$アリール、前記C$_{3-10}$シクロアルキル、前記5～10員ヘテロアリール、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、前記C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、前記（5～10員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び前記（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、1個、2個、3個、または4個の独立して選択されるR^{7A}置換基で置換されているか、あるいは、任意のR^{c7}及びR^{d7}は同じN原子に結合し、それらが結合する前記N原子とともに、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は任意選択的に、1個、2個、3個、または4個の独立して選択されるR^{7A}置換基で置換されており；
各R^{e7}は、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、及びC$_{2-6}$アルキニルから独立して選択され；
R^{f7}及びR^{g7}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（5～10員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；
R^{h7}及びR^{i7}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{j7}及びR^{k7}はそれぞれ、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じＢ原子に結合された任意のR^{j7}及びR^{k7}は、それらが結合する前記Ｂ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各R^{7A}は、ＯＨ、NO_2、ＣＮ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、シアノ－C_{1-6}アルキル、ＨＯ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキル、C_{3-5}シクロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-6}アルキルアミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、チオ、C_{1-6}アルキルチオ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、カルバミル、C_{1-6}アルキルカルバミル、ジ（C_{1-6}アルキル）カルバミル、カルボキシ、C_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルコキシカルボニル、C_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ、C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、C_{1-6}アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノカルボニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C_{1-6}アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C_{1-6}アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（C_{1-6}アルキル）アミノカルボニルアミノから独立して選択され；

R^2は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$NHOR^{a2}$、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NOH)R^{b2}$、$C(=NCN)R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$、$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$OS(O)_2R^{b2}$、$SF_5$、$P(O)R^{f2}R^{g2}$、$OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$、$P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$、及び$BR^{j2}R^{k2}$から選択され、$R^2$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{6-10}$アリール、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

R^4は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリ

ール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、Ｃ（Ｏ）R^{b4}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}(OR^{a4})$、Ｃ（Ｏ）OR^{a4}、ＯＣ（Ｏ）R^{b4}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、Ｃ（＝NR^{e4}）R^{b4}、Ｃ（＝ＮＯＨ）R^{b4}、Ｃ（＝ＮＣＮ）R^{b4}、Ｃ（＝NR^{e4}）$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$OS(O)_2R^{b4}$、$SF_5$、$P(O)R^{f4}R^{g4}$、ＯＰ（Ｏ）（$OR^{h4}$）（$OR^{i4}$）、Ｐ（Ｏ）（$OR^{h4}$）（$OR^{i4}$）、及び$BR^{j4}R^{k4}$から選択され、$R^4$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{6-10}$アリール、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

ただし、

（ａ）R^2が、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、及び前記４～１０員ヘテロシクロアルキルがそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている場合、

R^4は、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、Ｃ（Ｏ）R^{b4}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}(OR^{a4})$、Ｃ（Ｏ）OR^{a4}、ＯＣ（Ｏ）R^{b4}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、Ｃ（＝NR^{e4}）R^{b4}、Ｃ（＝ＮＯＨ）R^{b4}、Ｃ（＝ＮＣＮ）R^{b4}、Ｃ（＝NR^{e4}）$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$OS(O)_2R^{b4}$、$SF_5$、$P(O)R^{f4}R^{g4}$、ＯＰ（Ｏ）（$OR^{h4}$）（$OR^{i4}$）、Ｐ（Ｏ）（$OR^{h4}$）（$OR^{i4}$）、及び$BR^{j4}R^{k4}$から選択され、$R^4$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{6-10}$アリール、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されているか、

あるいは
（ｂ）R^2が、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$NHOR^{a2}$、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NOH)R^{b2}$、$C(=NCN)R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$、$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$、$OS(O)_2R^{b2}$、$SF_5$、$P(O)R^{f2}R^{g2}$、$OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$、$P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$、及び$BR^{j2}R^{k2}$から選択され、$R^2$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{6-10}$アリール－$C_{1-6}$アルキル－、前記$C_{3-10}$シクロアルキル－$C_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－$C_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されている場合、
R^4は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NOH)R^{b4}$、$C(=NCN)R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$、$OS(O)_2R^{b4}$、$SF_5$、$P(O)R^{f4}R^{g4}$、$OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$、$P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$、及び$BR^{j4}R^{k4}$から選択され、$R^4$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{6-10}$アリール－$C_{1-6}$アルキル－、前記$C_{3-10}$シクロアルキル－$C_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－$C_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、及びR^{d2}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、及びR^{d2}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシ

クロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されているか、
あるいは、任意のR^{c2}及びR^{d2}は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、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は任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{e2}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；
R^{f2}及びR^{g2}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；
R^{h2}及びR^{i2}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；
R^{j2}及びR^{k2}はそれぞれ、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、
あるいは、同じＢ原子に結合された任意のR^{j2}及びR^{k2}は、それらが結合する前記Ｂ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；
各R^{2A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NOH)R^{b21}$、$C(=NCN)R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NOH)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NCN)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、及び$BR^{j21}R^{k21}$から独立して選択され、
R^{2A}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記

４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{2B}置換基で置換されており；

Ｒ^{a21}、Ｒ^{b21}、Ｒ^{c21}、及びＲ^{d21}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され、Ｒ^{a21}、Ｒ^{b21}、Ｒ^{c21}、及びＲ^{d21}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{2B}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のＲ^{c21}及びＲ^{d21}は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、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は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{2B}置換基で置換されており；

各Ｒ^{e21}は、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、及びＣ$_{2-6}$アルキニルから独立して選択され；

Ｒ^{f21}及びＲ^{g21}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；

Ｒ^{h21}及びＲ^{i21}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；

Ｒ^{j21}及びＲ^{k21}はそれぞれ、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、及びＣ$_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じＢ原子に結合された任意のＲ^{j21}及びＲ^{k21}は、それらが結合する前記Ｂ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各Ｒ^{2B}は、Ｄ、ハロ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＲ^{a22}、ＳＲ^{a22}、ＮＨＯＲ^{a22}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b22}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c22}Ｒ^{d22}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c22}（ＯＲ^{a22}）、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a22}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{b22}、ＯＣ（Ｏ）Ｎ

$R^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(O)R^{b22}$、$NR^{c22}C(O)OR^{a22}$、$NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(=NR^{e22})R^{b22}$、$C(=NOH)R^{b22}$、$C(=NCN)R^{b22}$、$C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NOH)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NCN)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}S(O)R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)R^{b22}$、$S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)_2R^{b22}$、$S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}$、$OS(O)_2R^{b22}$、$SF_5$、$P(O)R^{f22}R^{g22}$、$OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$、$P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$、及び$BR^{j22}R^{k22}$から独立して選択され、$R^{2B}$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{6-10}$アリール、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で置換されており；

R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}、及びR^{d22}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}、及びR^{d22}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c22}及びR^{d22}は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、６員、または７員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で置換されており；

各R^{e22}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；

R^{f22}及びR^{g22}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{h22}及びR^{i22}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；

R^{j22}及びR^{k22}はそれぞれ、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、
あるいは、同じＢ原子に結合された任意のR^{j22}及びR^{k22}は、それらが結合する前記Ｂ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；
各R^{2C}は、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_{3-5}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_{1-4}アルコキシカルボニル、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}アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、C_{1-3}アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ（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独立して選択され；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されているか、
あるいは、任意のR^{c4}及びR^{d4}は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、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は任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{e4}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；
R^{f4}及びR^{g4}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；
R^{h4}及びR^{i4}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－

C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；
R^{j4}及びR^{k4}はそれぞれ、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、
あるいは、同じＢ原子に結合された任意のR^{j4}及びR^{k4}は、それらが結合する前記Ｂ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；
各R^{4A}は、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})R^{b41}$、$C(=NOH)R^{b41}$、$C(=NCN)R^{b41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NOH)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NCN)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$OS(O)_2R^{b41}$、$SF_5$、$P(O)R^{f41}R^{g41}$、$OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、$P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、及び$BR^{j41}R^{k41}$から独立して選択され、$R^{4A}$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{6-10}$アリール、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；
R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されているか、
あるいは、任意のR^{c41}及びR^{d41}は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、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は任意選択的に、１個、２個、３個、４個、５個、または６個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

各R^{e41}は、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；
R^{f41}及びR^{g41}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（5～10員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；
R^{h41}及びR^{i41}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（5～10員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－から独立して選択され；
R^{j41}及びR^{k41}はそれぞれ、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択されるか、
あるいは、同じB原子に結合された任意のR^{j41}及びR^{k41}は、それらが結合する前記B原子とともに、5員または6員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、2個、3個、または4個の置換基で置換されており；
各R^{4B}は、D、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（5～10員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、CN、NO_2、OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(=NR^{e42})R^{b42}$、$C(=NOH)R^{b42}$、$C(=NCN)R^{b42}$、$C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NOH)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NCN)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)R^{b42}$、$S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$、$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$OS(O)_2R^{b42}$、$SF_5$、$P(O)R^{f42}R^{g42}$、$OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$、$P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$、及び$BR^{j42}R^{k42}$から独立して選択され、
R^{4B}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記5～10員ヘテロアリール、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（5～10員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（4～10員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、1個、2個、3個、または4個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；
R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}はそれぞれ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（5～

１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され、Ｒ^{a42}、Ｒ^{b42}、Ｒ^{c42}、及びＲ^{d42}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4C}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のＲ^{c42}及びＲ^{d42}は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、６員、または７員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{4C}置換基で置換されており；

各Ｒ^{e42}は、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、及びＣ$_{2-6}$アルキニルから独立して選択され；

Ｒ^{f42}及びＲ^{g42}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；

Ｒ^{h42}及びＲ^{i42}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；

Ｒ^{j42}及びＲ^{k42}はそれぞれ、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、及びＣ$_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じＢ原子に結合された任意のＲ^{j42}及びＲ^{k42}は、それらが結合する前記Ｂ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各Ｒ^{4C}は、Ｄ、ハロ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、ＣＮ、ＮＯ$_2$、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（＝ＮＯＨ）Ｒ^{b43}、Ｃ（＝ＮＣＮ）Ｒ^{b43}、Ｃ（＝ＮＲ^{e43}）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、ＮＲ^{c43}Ｃ（＝ＮＲ^{e43}）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、ＮＲ^{c43}Ｃ（＝ＮＯＨ）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、ＮＲ^{c43}Ｃ（＝ＮＣＮ）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）$_2$Ｒ^{b43}、ＮＲ^{c43}Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e43}）Ｒ^{b43}、ＮＲ^{c43}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b43}、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b43}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c43}Ｒ^{d43}、ＯＳ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e43}）Ｒ^{b43}、ＯＳ（Ｏ）

$_2$R^{b43}、SF$_5$、P（O）R^{f43}R^{g43}、OP（O）（OR^{h43}）（OR^{i43}）、P（O）（OR^{h43}）（OR^{i43}）、及びBR^{j43}R^{k43}から独立して選択され、R^{4C}の前記C$_{1-6}$アルキル、前記C$_{2-6}$アルケニル、前記C$_{2-6}$アルキニル、前記C$_{6-10}$アリール、前記C$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、前記C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され、R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}の前記C$_{1-6}$アルキル、前記C$_{2-6}$アルケニル、前記C$_{2-6}$アルキニル、前記C$_{6-10}$アリール、前記C$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、前記C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c43}及びR^{d43}は同じN原子に結合し、それらが結合する前記N原子とともに、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、６員、または７員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

各R^{e43}は、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、及びC$_{2-6}$アルキニルから独立して選択され；

R^{f43}及びR^{g43}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；

R^{h43}及びR^{i43}はそれぞれ、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$_{6-10}$アリール、C$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-10}$シクロアルキル－C$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；

R^{j43}及びR^{k43}はそれぞれ、OH、C$_{1-6}$アルコキシ、及びC$_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択されるか、

あるいは、同じB原子に結合された任意のR^{j43}及びR^{k43}は、それらが結合する前記B原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；

各R^{4D}は、D、ハロ、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、フェニル、C$_{3-7}$シクロアルキル、５～７員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C$_{1-6}$アルキル－、C$_{3-7}$シクロアルキル－C$_1$

－6アルキル－、（５～７員ヘテロアリール）－C1－6アルキル－、（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C1－6アルキル－、CN、NO2、ORa44、SRa44、NHORa44、C（O）Rb44、C（O）NRc44Rd44、C（O）NRc44（ORa44）、C（O）ORa44、OC（O）Rb44、OC（O）NRc44Rd44、NRc44Rd44、NRc44NRc44Rd44、NRc44C（O）Rb44、NRc44C（O）ORa44、NRc44C（O）NRc44Rd44、C（＝NRe44）Rb44、C（＝NOH）Rb44、C（＝NCN）Rb44、C（＝NRe44）NRc44Rd44、NRc44C（＝NRe44）NRc44Rd44、NRc44C（＝NOH）NRc44Rd44、NRc44C（＝NCN）NRc44Rd44、NRc44C（＝NRe44）Rb44、NRc44S（O）NRc44Rd44、NRc44S（O）Rb44、NRc44S（O）2Rb44、NRc44S（O）（＝NRe44）Rb44、NRc44S（O）2NRc44Rd44、S（O）Rb44、S（O）NRc44Rd44、S（O）2Rb44、S（O）2NRc44Rd44、OS（O）（＝NRe44）Rb44、OS（O）2Rb44、SF5、P（O）Rf44Rg44、OP（O）（ORh44）（ORi44）、P（O）（ORh44）（ORi44）、及びBRj44Rk44から独立して選択され、R4Dの前記C1－6アルキル、前記C2－6アルケニル、前記C2－6アルキニル、フェニル、前記C3－7シクロアルキル、前記５～７員ヘテロアリール、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記フェニル－C1－6アルキル－、前記C3－7シクロアルキル－C1－6アルキル－、前記（５～７員ヘテロアリール）－C1－6アルキル－、及び前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C1－6アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR4E置換基で置換されており；

Ra44、Rb44、Rc44、及びRd44はそれぞれ、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、フェニル、C3－7シクロアルキル、５～７員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C1－6アルキル－、C3－7シクロアルキル－C1－6アルキル－、（５～７員ヘテロアリール）－C1－6アルキル－、及び（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C1－6アルキル－から独立して選択され、Ra44、Rb44、Rc44、及びRd44の前記C1－6アルキル、前記C2－6アルケニル、前記C2－6アルキニル、前記フェニル、前記C3－7シクロアルキル、前記５～７員ヘテロアリール、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記フェニル－C1－6アルキル－、前記C3－7シクロアルキル－C1－6アルキル－、前記（５～７員ヘテロアリール）－C1－6アルキル－、及び前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C1－6アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR4E置換基で置換されているか、

あるいは、任意のRc44及びRd44は同じN原子に結合し、それらが結合する前記N原子とともに、４員、５員、６員、または７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、６員、または７員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR4E置換基で置換されており；

各Re44は、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、及びC2－6アルキニルから独立して選択され；

Rf44及びRg44はそれぞれ、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、フェニル、C3－7シクロアルキル、５～７員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C1－6アルキル－、C3－7シクロアルキル－C1－6アルキル－、（５～７員ヘテロアリール）－C1－6アルキル－、及び（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C1－6アルキル－から独立して選択され；

Rh44及びRi44はそれぞれ、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、フェニル、C3－7シクロアルキル、５～７員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－C1－6アルキル－、C3－7シクロアルキル－C1－6アルキル－、（５～７員ヘテロアリール）－C1－6アルキル－、及び

（４～７員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され；
Ｒ^{j44}及びＲ^{k44}はそれぞれ、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、及びＣ$_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択されるか、
あるいは、同じＢ原子に結合された任意のＲ^{j44}及びＲ^{k44}は、それらが結合する前記Ｂ原子とともに、５員または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、それらの基は任意選択的に、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個、２個、３個、または４個の置換基で置換されており；
各Ｒ^{4E}は、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$_{3-5}$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$_{1-4}$アルコキシカルボニル、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$_{1-3}$アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ（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独立して選択される、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

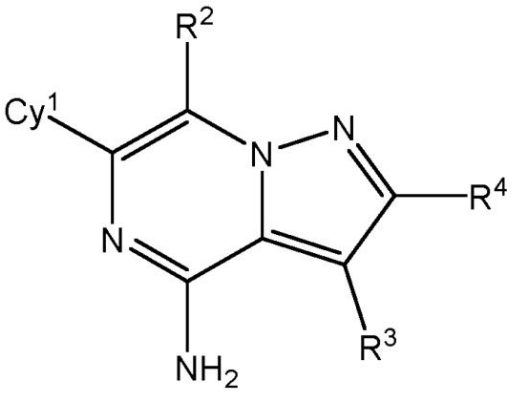
［態様２］

任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロアリール置換基、または－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレン結合基の炭素原子に結合した１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、または８個の水素原子がそれぞれ任意選択的に重水素原子で置換される、態様１記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様３］

式（ＩＩａ）：

【化３０４】



(IIa)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、態様１または２に記載の化合物。

［態様４］

Ｒ^{3}がＣＮまたはＨである、態様１～３のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様５］

Ｒ^{3}がＨである、態様１～３のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様６］

R^2が、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の前記フェニル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており、
各R^{2A}が、Ｄ、ハロ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、及び$S(O)_2R^{b21}$から独立して選択され、$R^{2A}$の前記フェニル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}がそれぞれ、Ｈ、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；
各R^{2B}が、ハロ、ＯＨ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから独立して選択される、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］
R^2が、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の前記C_{3-6}シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}が、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、及び$C(O)NR^{c21}R^{d21}$から独立して選択され、R^{2A}の前記C_{1-4}アルキルは、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意選択的に置換されており；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}がそれぞれ、Ｈ、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；
各R^{2B}が、ハロ及びＯＨから独立して選択される、態様１～５のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様８］
R^2が、シクロプロピル、オキサゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ジヒドロピリジン－（２Ｈ）－イル、及びピリジノニルから選択され、そのそれぞれが任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}が、ハロ、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、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、及び$S(O)R^{b21}$から独立して選択され、$R^{2A}$の前記$C_{1-6}$アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}がそれぞれ、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、及びC_{2-6}アルキニルから独立して選択され；
各R^{2B}が、ハロ及びＯＨから独立して選択される、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９］
R^2が、１－（トリフルオロメチル）シクロプロパ－１－イル、１－エチル－１Ｈ－ピ

ラゾール－５－イル、１－プロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、３，６－ジヒドロピリジン－４－イル－１（２Ｈ）－カルボキサミド、ピリジン－４－イル、４－（１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル、２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル、１－エチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル、及び１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イルから選択される、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１０］

R^4が、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、C_{3-7}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から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記C_{1-6}アルキル、前記フェニル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

各R^{4A}が、Ｄ、ハロ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、及び$S(O)_2R^{b41}$から独立して選択され、$R^{4A}$の前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記フェニル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}がそれぞれ、Ｈ、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、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}の前記C_{1-6}アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

各R^{4B}が、ハロ、ＯＨ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから独立して選択される、態様１～９のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様１１］

R^4が、フェニル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニ

ル－C_{1-3}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－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－、Ｃ（Ｏ）R^{b4}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、及び$NR^{c4}R^{d4}$から選択され、R^4の前記フェニル、前記５～６員ヘテロアリール、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記フェニル－C_{1-3}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、及び前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、フェニル、及び４～７員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記C_{1-6}アルキル、前記フェニル、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

各R^{4A}が、ハロ、４～７員ヘテロシクロアルキル、及びＯＨから独立して選択され、R^{4A}の前記４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

各R^{4B}が、ハロ、ＯＨ、及びC_{1-4}アルキルから独立して選択される、態様１～９のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様１２］

R^4が、Ｃ（Ｏ）ＮＨC_{1-6}アルキル、Ｃ（Ｏ）－アゼチジニル、Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、Ｃ（Ｏ）－ピペリジニル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_{1-6}アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）ＯC_{1-6}アルキル、（アゼチジニル）－C_{1-6}アルキル、（ピリジル）－C_{1-6}アルキル、（フェニル）－C_{1-6}アルキル、（フルオロフェニル）－C_{1-6}アルキル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、ＮＨ－（フェニル）、ピリジル、及び（ピロロ３，２－ｂ］ピリジニル－C_{1-6}アルキルから選択され、

各C_{1-6}アルキル及びアゼチジニル基が任意選択的に１個または２個のＯＨ基で置換され、各ピリジルは任意選択的にメチルピペラジニル基で置換される、態様１～９のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様１３］

R^4が、Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_2CH_3、Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）（CH_2CH_3）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_2CH_3）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）ＯCH_2CH_3、Ｃ（Ｏ）－アゼチジニル、Ｃ（Ｏ）－ヒドロキシアゼチジニル、Ｃ（Ｏ）－ピロリジニル、Ｃ（Ｏ）－ピペリジニル、CH_2－アゼチジニル、CH_2－ピリジル、CH_2－フルオロフェニル、ＣＨ（ＯＨ）－フルオロフェニル、ＮＨ－フェニル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、（メチルピペラジニル）ピリジニル、及び（１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メチルから選択される、態様１～９のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様１４］

R^2が、Ｈ、Ｄ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びＣＮ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１５］

R^2が、Ｈ、ジフルオロエチル、ブロモ、及びＣＮ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１６］

R^4が、フェニル－C_{1-6}アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及びＣ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$から選択され、R^4の前記フェニル－C_{1-6}アルキル－及び前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、ＯＨ及びハロから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されており；

R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される、態様１４及び１５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（Ｏ）ＮＨCH_2CH_3、－CH_2－ピリジル、CH_2－フルオロフェニル、及びＣＨ（ＯＨ）－フルオロフェニルから選択される、態様１４及び１５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^3がＨまたはＣＮであり；
Cy^1が、１個または２個の独立して選択されるR^7置換基で置換されたフェニルであり；
各R^7が、ハロ及びＣＮから独立して選択され；
R^2が、フェニル、C_{3-7}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から選択され、R^2の前記フェニル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；
各R^{2A}が、Ｄ、ハロ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、及び$S(O)_2R^{b21}$から独立して選択され、$R^{2A}$の前記フェニル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で置換されており；
R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}、及びR^{d21}がそれぞれ、Ｈ、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；
各R^{2B}が、ハロ、ＯＨ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから独立して選択され；
R^4が、Ｈ、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－、ＣＮ、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$NHOR^{a4}$、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルキル－、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-6}アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-6}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、C_{3-7}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から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記C_{1-6}アルキル、前記フェニル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；
各R^{4A}が、Ｄ、ハロ、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、フェニル、C_{3-7}シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、及び$S($

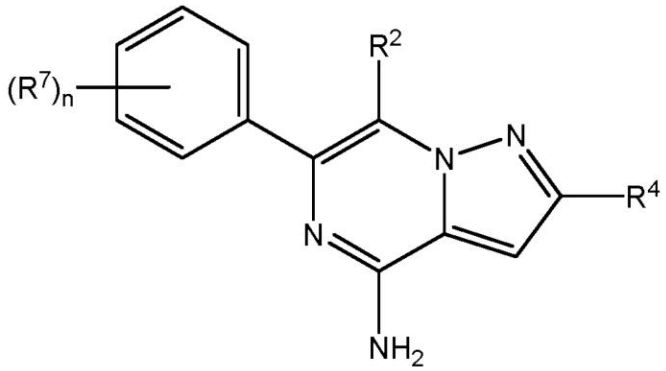
Ｏ）$_2$Ｒ^{ｂ４１}から独立して選択され、Ｒ^{４Ａ}の前記Ｃ$_{１－６}$アルキル、前記Ｃ$_{２－６}$アルケニル、前記Ｃ$_{２－６}$アルキニル、前記フェニル、前記Ｃ$_{３－７}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{４Ｂ}置換基で置換されており；
Ｒ^{ａ４１}、Ｒ^{ｂ４１}、Ｒ^{ｃ４１}、及びＲ^{ｄ４１}がそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{１－６}$アルキル、及びＣ$_{１－６}$ハロアルキルから独立して選択され、Ｒ^{ａ４１}、Ｒ^{ｂ４１}、Ｒ^{ｃ４１}、及びＲ^{ｄ４１}の前記Ｃ$_{１－６}$アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{４Ｂ}置換基で置換されており；
各Ｒ^{４Ｂ}が、ハロ、ＯＨ、Ｃ$_{１－４}$アルコキシ、Ｃ$_{１－４}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{１－４}$アルキル、Ｃ$_{１－４}$ハロアルキル、アミノ、Ｃ$_{１－３}$アルキルアミノ、及びジ（Ｃ$_{１－３}$アルキル）アミノから独立して選択される、態様３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^{３}がＨまたはＣＮであり；
Ｃｙ^{１}が、３－シアノフェニルまたは３－シアノ－２－フルオロフェニルであり；
Ｒ^{２}が、Ｃ$_{３－６}$シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、Ｒ^{２}の前記Ｃ$_{３－６}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{２Ａ}置換基で置換されており；
各Ｒ^{２Ａ}が、ハロ、Ｃ$_{１－４}$アルキル、Ｃ$_{１－４}$ハロアルキル、及びＣ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ２１}Ｒ^{ｄ２１}から独立して選択され、Ｒ^{２Ａ}の前記Ｃ$_{１－４}$アルキルは、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{２Ｂ}置換基で任意選択的に置換されており；
Ｒ^{ａ２１}、Ｒ^{ｂ２１}、Ｒ^{ｃ２１}、及びＲ^{ｄ２１}がそれぞれ、Ｈ、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；
各Ｒ^{２Ｂ}が、ハロ及びＯＨから独立して選択され；
Ｒ^{４}が、フェニル、５～６員ヘテロアリール、４～７員ヘテロシクロアルキル、フェニル－Ｃ$_{１－３}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－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－、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｂ４}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ４}Ｒ^{ｄ４}、及びＮＲ^{ｃ４}Ｒ^{ｄ４}から選択され、Ｒ^{４}の前記フェニル、前記５～６員ヘテロアリール、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記フェニル－Ｃ$_{１－３}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{１－３}$アルキル－、及び前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{１－３}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{４Ａ}置換基で置換されており；
Ｒ^{ａ４}、Ｒ^{ｂ４}、Ｒ^{ｃ４}、及びＲ^{ｄ４}がそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{１－６}$アルキル、フェニル、及び４～７員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、Ｒ^{ａ４}、Ｒ^{ｂ４}、Ｒ^{ｃ４}、及びＲ^{ｄ４}の前記Ｃ$_{１－６}$アルキル、前記フェニル、及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{４Ａ}置換基で置換されており；
各Ｒ^{４Ａ}が、ハロ、４～７員ヘテロシクロアルキル、及びＯＨから独立して選択され、Ｒ^{４Ａ}の前記４～７員ヘテロシクロアルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{４Ｂ}置換基で置換されており；
各Ｒ^{４Ｂ}が、ハロ、ＯＨ、及びＣ$_{１－４}$アルキルから独立して選択される、態様３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^{３}がＨまたはＣＮであり；
Ｃｙ^{１}が、１個または２個の独立して選択されるＲ^{７}置換基で置換されたフェニルであり；
各Ｒ^{７}が、ハロ及びＣＮから独立して選択され；
Ｒ^{２}が、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{１－６}$アルキル、Ｃ$_{１－６}$ハロアルキル、及びＣＮから選択され；
Ｒ^{４}が、フェニル－Ｃ$_{１－６}$アルキル－、（５～６員ヘテロアリール）－Ｃ$_{１－６}$アルキル－、及びＣ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ４}Ｒ^{ｄ４}から選択され、Ｒ^{４}の前記フェニル－Ｃ$_{１－６}$アルキル－及び前記（５～６員ヘテロアリール）－Ｃ$_{１－６}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、ＯＨ及びハロから独立して選択される１個または２個の置換基で置換されており；

R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、H及びC_{1-6}アルキルから独立して選択される、態様３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］

式（ＩＩｂ）：

【化３０５】



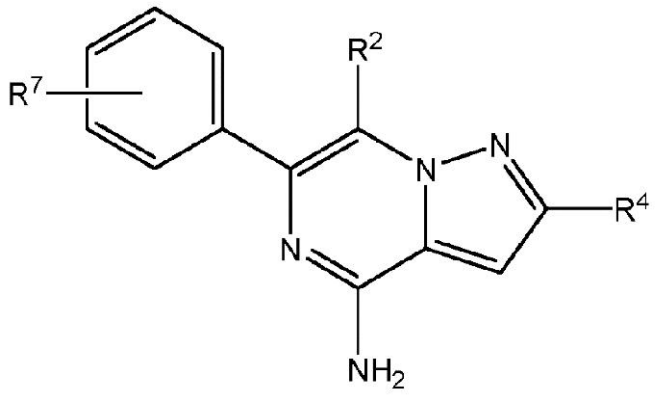
(IIb)

［式中、ｎは０～４の整数である］の化合物またはその薬学的に許容される塩である、態様１～３のいずれか１つに記載の化合物。

［態様２２］

式（ＩＩｃ）：

【化３０６】



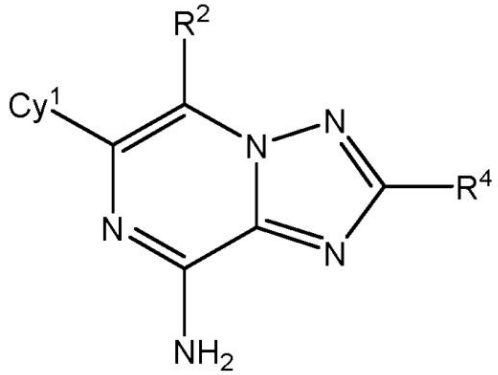
(IIc)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、態様１～３のいずれか１つに記載の化合物。

［態様２３］

式（ＩＩＩａ）：

【化３０７】



(IIIa)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、態様１または２に記載の化合物。

［態様２４］

Ｃｙ^{1}が、１個または２個の独立して選択されるＲ^{7}置換基で置換されたフェニルであり；
各Ｒ^{7}が、ハロ及びＣＮから独立して選択される、態様１～１７及び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］
Ｃｙ^{1}がシアノフェニルである、態様１～１７及び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］
Ｃｙ^{1}が３－シアノフェニルまたは３－シアノ－２－フルオロフェニルである、態様１～１７及び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］
Ｒ^{2}が、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}の前記Ｃ$_{6-10}$アリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、及び前記４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{2A}置換基で置換されており；
各Ｒ^{2A}が、Ｄ、ハロ、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$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＯＲ^{a21}、ＳＲ^{a21}、ＮＨＯＲ^{a21}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b21}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c21}Ｒ^{d21}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a21}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{b21}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{c21}Ｒ^{d21}、ＮＲ^{c21}Ｒ^{d21}、ＮＲ^{c21}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b21}、ＮＲ^{c21}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a21}、ＮＲ^{c21}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c21}Ｒ^{d21}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b21}、及びＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b21}から独立して選択され、Ｒ^{2A}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、及び前記４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{2B}置換基で置換されており；
Ｒ^{a21}、Ｒ^{241}、Ｒ^{c21}、及びＲ^{d21}がそれぞれ、Ｈ、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、Ｒ^{a21}、Ｒ^{241}、Ｒ^{c21}、及びＲ^{d21}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{2A}置換基で置換されており；
各Ｒ^{2B}が、Ｄ、ハロ、ＯＨ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、アミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、及びジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノから独立して選択される、態様１、２、及び２３～２６のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
［態様２８］
Ｒ^{2}が、５～１０員ヘテロアリール及び４～７員ヘテロシクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}の前記５～１０員ヘテロアリール及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{2A}置換基で置換されており；
各Ｒ^{2A}が、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＯＨから独立して選択され、Ｒ^{2A}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキルは、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{2B}置換基で任意選択的に置換されており；
各Ｒ^{2B}が、Ｄ、ハロ、及びＯＨから独立して選択される、態様１、２、及び２３～２６のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
［態様２９］
Ｒ^{2}が、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル、４－メチルオキサゾール－５－イル、４－エチルオキサゾール－５－イル、３－メチルピリジン－４－イル、４－（２，２－ジフル

オロ－１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル、２－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）オキサゾール－５－イル、１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、６－ヒドロキシピリジン－３－イル、２，６－ジメチルピリジン－４－イル、３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、オキサゾール－５－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、３－フルオロピリジン－４－イル、及び１－（メチル－ｄ３）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イルから選択される、態様１、２、及び２３～２６のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様３０］

R^2がＨである、態様１、２、及び２３～２６のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様３１］

R^2が、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イルまたはイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イルであり；R^4がＨである、態様１、２、及び２３～２６のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様３２］

R^2がＨであり；R^4が－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1-6}$アルキルである、態様１、２、及び２３～２６のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様３３］

R^4が、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、OR^{a4}、Ｃ（Ｏ）R^{b4}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c4}R^{d4}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a4}、$NR^{c4}R^{d4}$、Ｓ（Ｏ）$_2NR^{c4}R^{d4}$、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b4}$から選択され、R^4の前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

各R^{4A}が、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、ＣＮ、OR^{a41}、Ｃ（Ｏ）R^{b41}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c41}R^{d41}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a41}、$NR^{c41}R^{d41}$、Ｓ（Ｏ）$_2NR^{c41}R^{d41}$、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b41}$から独立して選択され、R^{4A}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記５Ｃ$_{6-10}$アリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}がそれぞれ、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、C_{3-6}シクロアルキル、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独立して選択され、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}の前記C_{1-6}アルキル、前記フェニル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

各R^{4B}が、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、C_{3-6}シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、フェニル－C_{1-3}アルキル－、（C_{3-6}シクロアルキル）－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－、ＣＮ、OR^{a42}、Ｃ（Ｏ）R^{b42}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c42}R^{d42}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a42}、$NR^{c42}R^{d42}$、Ｓ（Ｏ）$_2NR^{c42}R^{d42}$、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b42}$から独立して選択され、R^{4B}の前記C_{1-6}アルキル、前記フェニル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記フェニル－C_{1-3}アルキル－、前記（C_{3-6}シクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}がそれぞれ、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、C_{3-6}シクロアルキル、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独立して選択され、R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}の前記C_{1-6}アルキル、前記フェニル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

各R^{4C}が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ＣＮ、OR^{a43}、Ｃ（Ｏ）R^{b43}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c43}R^{d43}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a43}、$NR^{c43}R^{d43}$、Ｓ（Ｏ）$_2NR^{c43}R^{d43}$、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b43}$から独立して選択され、R^{4C}の前記C_{1-6}アルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}がそれぞれ、H、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、R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}の前記C_{1-6}アルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c43}及びR^{d43}は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、または６員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

各R^{4D}が、C_{1-3}アルキル及びＯＨから独立して選択される、態様１、２、及び２３～３０のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様３４］

R^4が、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－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、OR^{a4}、Ｃ（Ｏ）R^{b4}、及びＳ（Ｏ）$_2R^{b4}$から選択され、R^4の前記フェニル－C_{1-3}アルキル－、前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、及び前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、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）－C_{1-3}アルキル－から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２

個、または３個の独立して選択されるＲ^{４Ａ}置換基で置換されており；
各Ｒ^{４Ａ}が、ハロ、Ｃ$_{１－６}$アルキル、Ｃ$_{１－６}$ハロアルキル、５～６員ヘテロアリール、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{１－３}$アルキル－、ＯＲ^{ａ４１}、Ｓ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{ｂ４１}、及びＮＲ^{ｃ４１}Ｒ^{ｄ４１}から独立して選択され、Ｒ^{４Ａ}の前記Ｃ$_{１－６}$アルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{１－３}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{４Ｂ}置換基で置換されており；
Ｒ^{ａ４１}、Ｒ^{ｂ４１}、Ｒ^{ｃ４１}、及びＲ^{ｄ４１}がそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{１－６}$アルキル、Ｃ$_{１－６}$ハロアルキル、及び５～６員ヘテロアリールから独立して選択され、Ｒ^{ａ４１}、Ｒ^{ｂ４１}、Ｒ^{ｃ４１}、及びＲ^{ｄ４１}の前記Ｃ$_{１－６}$アルキル及び前記５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{４Ｂ}置換基で置換されており；
各Ｒ^{４Ｂ}が、ハロ、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、４～７員ヘテロシクロアルキル、（５～６員ヘテロアリール）－Ｃ$_{１－３}$アルキル－、ＣＮ、ＯＲ^{ａ４２}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｂ４２}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{ａ４２}、及びＮＲ^{ｃ４２}Ｒ^{ｄ４２}から独立して選択され、Ｒ^{４Ｂ}の前記Ｃ$_{１－６}$アルキル、前記Ｃ$_{３－６}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記（５～６員ヘテロアリール）－Ｃ$_{１－３}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{４Ｃ}置換基で置換されており；
Ｒ^{ａ４２}、Ｒ^{ｂ４２}、Ｒ^{ｃ４２}、及びＲ^{ｄ４２}がそれぞれ、Ｈ、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５～７員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、Ｒ^{ａ４２}、Ｒ^{ｂ４２}、Ｒ^{ｃ４２}、及びＲ^{ｄ４２}の前記Ｃ$_{１－６}$アルキル、前記Ｃ$_{３－６}$シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記５～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{４Ｃ}置換基で置換されており；
各Ｒ^{４Ｃ}が、Ｃ$_{１－６}$アルキル、ＣＮ、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ４３}Ｒ^{ｄ４３}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{ａ４３}、ＮＲ^{ｃ４３}Ｒ^{ｄ４３}、及びＳ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{ｂ４３}から独立して選択され、Ｒ^{４Ｃ}の前記Ｃ$_{１－６}$アルキルは任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{４Ｄ}置換基で置換されており；
Ｒ^{ａ４３}、Ｒ^{ｂ４３}、Ｒ^{ｃ４３}、及びＲ^{ｄ４３}がそれぞれ、Ｈ、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、Ｒ^{ａ４３}、Ｒ^{ｂ４３}、Ｒ^{ｃ４３}、及びＲ^{ｄ４３}の前記Ｃ$_{１－６}$アルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるＲ^{４Ｄ}置換基で置換されているか、
あるいは、任意のＲ^{ｃ４３}及びＲ^{ｄ４３}は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、または６員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるＲ^{４Ｄ}置換基で置換されており；
各Ｒ^{４Ｄ}が、Ｃ$_{１－３}$アルキル及びＯＨから独立して選択される、態様１、２、及び２３～３０のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
［態様３５］
Ｒ^{４}が、ピリジン－２－イルメチル、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル、７Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル、２－フルオロフェノキシ、ヒドロキシ（ピリジン－２－イル）メチル、２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－８－イル）メチル、（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）メチル、（２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル、（１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル、（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２，３－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、ヒドロキシ（フェニル）メチル、フェニルスルホニル、アゼチジン－１－カルボニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イルメチル、２

－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（６－メチル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（６－オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（（２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（３－オキソピペラジン－１－イル）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（（２－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）アミノ）メチル）ベンジル、２－（（（２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル、アミノ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル、（２，６－ジフルオロフェニル）（メチルアミノ）メチル、（２，６－ジフルオロフェニル）（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル、アミノ（２－フルオロフェニル）メチル、アミノ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル、（３－（オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル、２－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピロリジン－２－イル）メチル、２－（（１－アセチルピペリジン－４－イル）メチル）－６－フルオロベンジル、（２－（ジフルオロメトキシ）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、２－フルオロ－６－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル、２－フルオロ－６－（１－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（２－フルオロ－６－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル、２－フルオロ－６－（１－（２－（メチルスルホニル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、２－フルオロ－６－（（６－オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル、２－フルオロ－６－（１－（（ｔｒａｎｓ）－３－（メチルアミノ）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、２－（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－フルオロベンジル、２－フルオロ－６－（１－（２－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル、（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ、（３－（（１－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）メチル、（３－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）メチル、（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）メチル、２－（（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）ベンジル、及び（６－メトキシピリジン－２－イル）メチルから選択される、態様１、２、及び２３～３０のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様３６］

Cy^1が、１個または２個の独立して選択されるR^7置換基で置換されたフェニルであり；

各R^7が、ハロ及びＣＮから独立して選択され；

R^2が、Ｈ、C_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、及び４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の前記C_{6-10}アリール、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、及び前記４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

各R^{2A}が、Ｄ、ハロ、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_{6-10}アリール、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、Ｃ（Ｏ）R^{b21}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a21}、ＯＣ（Ｏ）R^{b21}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、NR^{c21}Ｃ（Ｏ）R^{b2}

１、ＮＲ^{c21}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a21}、ＮＲ^{c21}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c21}Ｒ^{d21}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b21}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b21}から独立して選択され、Ｒ^{2A}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、及び前記４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{2B}置換基で置換されており；

Ｒ^{a21}、Ｒ^{241}、Ｒ^{c21}、及びＲ^{d21}がそれぞれ、Ｈ、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、Ｒ^{a21}、Ｒ^{241}、Ｒ^{c21}、及びＲ^{d21}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキルは任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{2A}置換基で置換されており；

各Ｒ^{2B}が、Ｄ、ハロ、ＯＨ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、アミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、及びジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノから独立して選択され；

Ｒ^{4}が、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、ＯＲ^{a4}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a4}、ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b4}から選択され、Ｒ^{4}の前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基で置換されており；

Ｒ^{a4}、Ｒ^{b4}、Ｒ^{c4}、及びＲ^{d4}がそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－から独立して選択され、Ｒ^{a4}、Ｒ^{b4}、Ｒ^{c4}、及びＲ^{d4}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基で置換されており；

各Ｒ^{4A}が、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、ＣＮ、ＯＲ^{a41}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b41}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a41}、ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、及びＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b41}から独立して選択され、Ｒ^{4A}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記５Ｃ$_{6-10}$アリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、前記（５～１０員ヘテロアリール）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で置換されており；

Ｒ^{a41}、Ｒ^{b41}、Ｒ^{c41}、及びＲ^{d41}がそれぞれ、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、フェニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、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独立して選択され、Ｒ^{a41}、Ｒ^{b41}、Ｒ^{c41}、及びＲ^{d41}の前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記フェニル、前記Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で置換されており；

各R^{4B}が、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、C_{3-6}シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、フェニル－C_{1-3}アルキル－、（C_{3-6}シクロアルキル）－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－、ＣＮ、OR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、及び$S(O)_2R^{b42}$から独立して選択され、R^{4B}の前記C_{1-6}アルキル、前記フェニル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記フェニル－C_{1-3}アルキル－、前記（C_{3-6}シクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}がそれぞれ、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、C_{3-6}シクロアルキル、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独立して選択され、R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}の前記C_{1-6}アルキル、前記フェニル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

各R^{4C}が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ＣＮ、OR^{a43}、$C(O)R^{b43}$、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、及び$S(O)_2R^{b43}$から独立して選択され、R^{4C}の前記C_{1-6}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}がそれぞれ、Ｈ、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、R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}の前記C_{1-6}アルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c43}及びR^{d43}は同じＮ原子に結合し、それらが結合する前記Ｎ原子とともに、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、または６員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

各R^{4D}が、C_{1-3}アルキル及びＯＨから独立して選択される、態様２３に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様３７］

Cy^1が、３－シアノフェニルまたは３－シアノ－２－フルオロフェニルであり；

R^2が、Ｈ、５～１０員ヘテロアリール及び４～７員ヘテロシクロアルキルから選択され、R^2の前記５～１０員ヘテロアリール及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2A}置換基で置換されており；

各R^{2A}が、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びＯＨから独立して選択され、R^{2A}の前記C_{1-6}アルキルは、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意選択的に置換されており；

各R^{2B}が、Ｄ、ハロ、及びＯＨから独立して選択され；

R^4が、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－、（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、及び$S(O)_2R^{b4}$から選択され、R^4の前記フェニル－C_{1-3}アルキル－、前記（４～７員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、及び前記（５～１０員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}がそれぞれ、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）－C_{1-3}アルキル－から独立して選択され、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、及びR^{d4}の前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基で置換されており；

各R^{4A}が、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、５～６員ヘテロアリール、（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－、OR^{a41}、$S(O)_2R^{b41}$、及び$NR^{c41}R^{d41}$から独立して選択され、R^{4A}の前記C_{1-6}アルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記（４～１０員ヘテロシクロアルキル）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}がそれぞれ、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及び５～６員ヘテロアリールから独立して選択され、R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}、及びR^{d41}の前記C_{1-6}アルキル及び前記５～６員ヘテロアリールはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で置換されており；

各R^{4B}が、ハロ、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、４～７員ヘテロシクロアルキル、（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－、CN、OR^{a42}、C（O）R^{b42}、C（O）OR^{a42}、及び$NR^{c42}R^{d42}$から独立して選択され、R^{4B}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}がそれぞれ、H、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５～７員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}、及びR^{d42}の前記C_{1-6}アルキル、前記C_{3-6}シクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、及び前記５～７員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個、２個、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で置換されており；

各R^{4C}が、C_{1-6}アルキル、CN、C（O）$NR^{c43}R^{d43}$、C（O）OR^{a43}、$NR^{c43}R^{d43}$、及び$S(O)_2R^{b43}$から独立して選択され、R^{4C}の前記C_{1-6}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記（５～６員ヘテロアリール）－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}がそれぞれ、H、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、R^{a43}、R^{b43}、R^{c43}、及びR^{d43}の前記C_{1-6}アルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されているか、

あるいは、任意のR^{c43}及びR^{d43}は同じN原子に結合し、それらが結合する前記N原子とともに、４員、５員、または６員のヘテロシクロアルキル基を形成し、４員、５員、または６員の前記ヘテロシクロアルキル基は任意選択的に、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるR^{4D}置換基で置換されており；

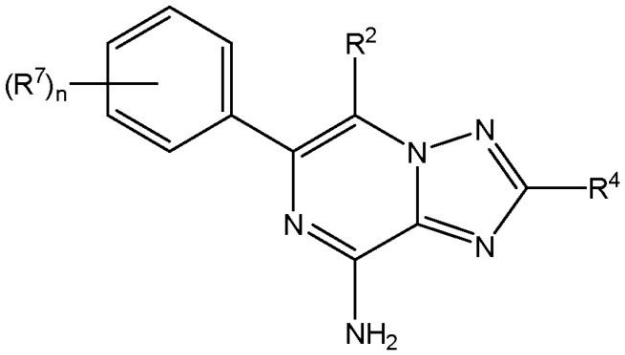
各R^{4D}が、C_{1-3}アルキル及びOHから独立して選択される、態様２３に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様３８］

R^2が、５～６員ヘテロアリール及び４～６員ヘテロシクロアルキルから選択され、前記５～６員ヘテロアリール及び前記４～６員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意選択的に、１個または２個のC_{1-3}アルキル基で置換されており；

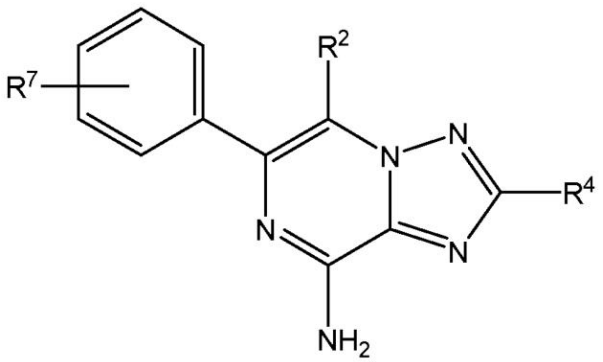
R^4が、フェニル－C_{1-3}アルキル－またはピリジル－C_{1-3}アルキル－であり、前記フェニル－C_{1-3}アルキル－及び前記ピリジル－C_{1-3}アルキル－はそれぞれ任意選択

的に、ＯＨ及びハロから独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で置換されており；
Cy^1がシアノフェニルである、態様１、２、及び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３９］
式（ＩＩＩｂ）：
【化３０８】



(IIIb)

［式中、ｎは０～４の整数である］の化合物またはその薬学的に許容される塩である、態様１、２、及び２３のいずれか１つに記載の化合物。
［態様４０］
式（ＩＩＩｃ）：
【化３０９】



(IIIc)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、態様１、２、及び２３のいずれか１つに記載の化合物。
［態様４１］
４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチル－７－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド；
４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチル－７－（１－プロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド；
４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチル－７－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド；
４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチル－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド；
４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－７－（１，１－ジフルオロエチル）－Ｎ－エチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド；
４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチル－７－（１－トリフルオロメチル）シクロプロピル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド；
３－（４－アミノ－２－（アゼチジン－１－カルボニル）－７－（ピリミジン－４－イル

）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－７－（ピリミジン－４－イル）－２－（ピロリジン－１－カルボニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－２－（ピペリジン－１－カルボニル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジエチル－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド；
４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－Ｎ－エチル－Ｎ－メチル－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド；
３－（４－アミノ－２－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボニル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－２－（アゼチジン－１－イルメチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）カルバミン酸エチル；
３－（８－アミノ－５－（６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－７－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
４－（４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－７－イル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド；
４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－７－カルボニトリル；
４－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－２－（２－フルオロベンジル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル；
３－（４－アミノ－７－ブロモ－２－（（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－２－（（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－２－（フェニルアミノ）－７－（ピリジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｓ）－１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－

４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）ピロリジン－３－カルボン酸；
１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）アゼチジン－３－カルボン酸；
３－（２－（（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（２－（（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）メチル）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－７－（４－（１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－７－（４－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－２－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－７－（１－エチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－７－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－アミノ－２－（（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロフェノキシ）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（ヒドロキシ（ピリジン－２－イル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（４－エチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（３－メチルピリジン－４－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－８－イルメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イルメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（２－（（２Ｈ－インダゾール－２－イル）メチル）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾ

ニトリル；
３－（２－（（１Ｈ－インダゾール－１－イル）メチル）－８－アミノ－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，３－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（ヒドロキシ（フェニル）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（フェニルスルホニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（アゼチジン－１－カルボニル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（６－ヒドロキシピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イルメチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）－３－メチルピロリジン－３－カルボン酸；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（６－メチル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（６－オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（（２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
２－（（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フ

ルオロベンジル）アミノ）アセトアミド；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（３－オキソピペラジン－１－イル）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（１Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）アミノ）シクロブタン－１－カルボン酸；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（（２－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－（（（２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－１－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノフェニル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロベンジル）－３－メチルピロリジン－３－カルボン酸；
３－（８－アミノ－２－（アミノ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（メチルアミノ）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（アミノ（２－フルオロフェニル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（アミノ（２，６－ジフルオロフェニル）メチル）－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（３－（オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）アミノ）メチル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（（６－メチル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）メチル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（４－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－２－メ

チルオキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（２－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）オキサゾール－５－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピロリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（２－（２－（（１－アセチルピペリジン－４－イル）メチル）－６－フルオロベンジル）－８－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル：
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（２－（（１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メチル）－４－アミノ－７－（ピリミジン－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２－（ジフルオロメトキシ）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－６－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（５－（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル）－８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（オキサゾール－５－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（３－メチルピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２－フルオロ－６－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；

３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（２－（メチルスルホニル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２－フルオロ－６－（（６－オキソヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）フェニル）（ヒドロキシ）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
２－（４－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
２－（４－（２－（（８－アミノ－６－（３－シアノ－２－フルオロフェニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（（ｔｒａｎｓ）－３－（メチルアミノ）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－（１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－フルオロベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（２－フルオロ－６－（１－（２－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンジル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（３－（（１－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（３－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｓ）－３－（８－アミノ－２－（２－（（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）ベンジル）－５－（ピリミジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（アゼチジン－１－カルボニル）－５－（３－フルオロピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－２－（（２，６－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）－２－フルオロベンゾニトリル；
３－（８－アミノ－５－（１－（メチル－ｄ３）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリル；及び
３－（８－アミノ－２－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾ

ロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゾニトリルから選択される、態様１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

［態様４２］

態様１～４１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賦形剤または担体とを含む、医薬組成物。

［態様４３］

態様１～４１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アデノシン受容体と接触させることを含む、前記受容体の活性を阻害する方法。

［態様４４］

患者の疾患または障害を治療する方法であって、前記疾患または障害がＡ２Ａ受容体またはＡ２Ｂ受容体の異常発現に関連するものであり、態様１～４１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治療有効量で前記患者に投与することを含む、前記方法。

［態様４５］

前記疾患または障害が、がん、炎症性疾患、心血管疾患、または神経変性疾患である、態様４４に記載の方法。

［態様４６］

前記がんが、膀胱癌、肺癌、黒色腫、乳癌、子宮頸癌、卵巣癌、結腸直腸癌、膵癌、食道癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、甲状腺癌、肝臓癌、子宮癌、頭頸部癌、または腎細胞癌である、態様４５に記載の方法。

［態様４７］

前記がんが、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、転移性去勢抵抗性前立腺癌（ｍＣＲＰＣ）、または大腸癌（ＣＲＣ）である、態様４５に記載の方法。

［態様４８］

前記炎症性疾患が肺炎症である、態様４５に記載の方法。

［態様４９］

前記肺炎症がブレオマイシン誘発性肺線維症である、態様４８に記載の方法。

［態様５０］

前記炎症性疾患がアデノシン受容体依存性アレルギー反応またはアデノシン受容体免疫反応である、態様４５に記載の方法。

［態様５１］

前記アデノシン受容体依存性アレルギー反応がＡ２Ｂ受容体依存性である、態様５０に記載の方法。

［態様５２］

前記炎症性疾患が、呼吸器障害、敗血症、再灌流傷害、または血栓症である、態様４５に記載の方法。

［態様５３］

前記心血管疾患が、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患、大動脈硬化症、または動脈瘤である、態様４５に記載の方法。

［態様５４］

前記冠動脈疾患が、心筋梗塞、狭心症、または心不全である、態様５３に記載の方法。

［態様５５］

前記脳血管疾患が脳卒中または一過性脳虚血発作である、態様５３に記載の方法。

［態様５６］

前記神経変性疾患がパーキンソン病である、態様４５に記載の方法。

［態様５７］

前記疾患または障害が糖尿病またはインスリン抵抗性である、態様４４に記載の方法。

［態様５８］

治療または予防を必要とする患者において、アテローム性動脈硬化症のプラーク形成を治療または予防する方法であって、態様１～４１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治療有効量で前記患者に投与することを含む、前記方法。

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		
A61P	*5/50*	*(2006.01)*	A61P	5/50	
A61P	*7/00*	*(2006.01)*	A61P	7/00	
A61P	*7/02*	*(2006.01)*	A61P	7/02	
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P	*9/04*	*(2006.01)*	A61P	9/04	
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P	*9/14*	*(2006.01)*	A61P	9/10	101
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	9/14	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P	*25/16*	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*35/04*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	35/04	
A61P	*37/08*	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	37/08	
C07D	*519/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	105
			A61P	43/00	111
			C07D	487/04	CSP
			C07D	487/04	146
			C07D	519/00	311

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１番
(72)発明者　ピーター・ニールス・カールセン
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１番
(72)発明者　ガン・ペイ
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１番
(72)発明者　リィ・ヨン
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１番
(72)発明者　チィ・チャオ
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１番
(72)発明者　ウー・リアンシン
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１番
(72)発明者　ウェンチン・ヤオ
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１番
(72)発明者　ユー・ジヨン
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１番
(72)発明者　ウェンユー・ジュー
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－オフ１８０１番
審査官　阿久津　江梨子

(56)参考文献 国際公開第２００４／０９２１７７（WO，Ａ１）
特表２０１７－５１１３６５（ＪＰ，Ａ）
特表２０１５－５０９５１２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９８／０４２７１１（WO，Ａ１）
国際公開第９９／０４３６７８（WO，Ａ１）
特表２００３－５２８８１１（ＪＰ，Ａ）
米国特許第５３５６８９４（ＵＳ，Ａ）
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters，2005年，Vol. 15, No. 21，p. 4809-4813

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）