

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6073328号
(P6073328)

(45) 発行日 平成29年2月1日 (2017.2.1)

(24) 登録日 平成29年1月13日 (2017.1.13)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/506

請求項の数 3 (全 118 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-531265 (P2014-531265)
 (86) (22) 出願日 平成24年9月24日 (2012.9.24)
 (65) 公表番号 特表2014-526545 (P2014-526545A)
 (43) 公表日 平成26年10月6日 (2014.10.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/068786
 (87) 国際公開番号 W02013/045400
 (87) 国際公開日 平成25年4月4日 (2013.4.4)
 審査請求日 平成27年7月24日 (2015.7.24)
 (31) 優先権主張番号 11306217.8
 (32) 優先日 平成23年9月26日 (2011.9.26)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

前置審査

(73) 特許権者 504456798
 サノフィ
 フランス国、エフ-75008・パリ、リ
 ュ・ラ・ボエティ・54
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (72) 発明者 ベナゼ, アレクサンドル
 フランス国、エフ-75008・パリ、リ
 ュ・ラ・ボエティ・54、サノフィ、パテ
 ント・デパートメント気付

最終頁に続く

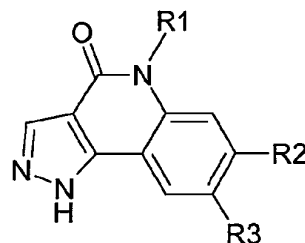
(54) 【発明の名称】 ピラゾロキノリノン誘導体、その製造およびその治療的使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物、その塩基もしくは酸付加塩、または水和物を含む医薬。

【化 1】



(I)

〔式中、

R 1 は、

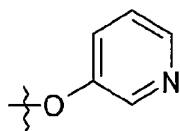
- ・ - (C 1 - C 4) アルキル
- ・ - (C 1 - C 4) ハロアルキル

を表し；

R 2 は、

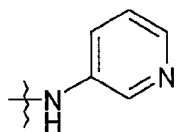
- ・ 下記の基：

【化 2】



・下記の基：

【化 3】



・基：—A—X

を表し；

R 3 は、

- ・—H
- ・ハロゲン
- ・—(C 1—C 6) アルキル
- ・シアノ基
- ・—CO₂H
- ・—CONH₂

を表し；

A は、

・アリーレンもしくはヘテロアリーレン基、またはXが非存在である場合、アリールもしくはヘテロアリール基

を表し；

X は、非存在であるか、

- ・ハロゲン
- ・シアノ基
- ・オキシ基
- ・—(CH₂)_nOH
- ・—(C 1—C 6) ハロアルキル
- ・—(C 1—C 6) アルキル
- ・—(C 1—C 6) アルコキシ
- ・—CHOH—アリール
- ・複素環
- ・ヘテロアリール
- ・—(C 1—C 6) アルキレン—複素環
- ・—(C 1—C 6) アルキレン—ヘテロアリール
- ・—(C 1—C 6) アルキレン—COOR_a
- ・—(C 1—C 6) アルキレン—NR_aR_b
- ・—ヘテロアリーレン—(CH₂)_n—NR_aR_b
- ・—(CH₂)_n—NR_a—C(O)—R_b
- ・—NR_aR_b
- ・—NR_a—(CH₂)_n—O—R_b
- ・—NR_a—複素環
- ・—NR_a—アリール
- ・—NR_a—C(O)—(CH₂)_n—NR_aR_b
- ・—NR_a—C(O)—(C 1—C 6) アルキル
- ・—NR_a—C(O)—(C 1—C 6) アルキレン—アリール
- ・—NR_a—C(O)—(CH₂)_n—O—R_b

10

20

30

40

50

- ・ $-\text{NRa}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{アリール}$
- ・ $-\text{NRa}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NRaRb}$
- ・ $-\text{NRa}-\text{SO}_2-\text{Rb}$
- ・ $-\text{NRa}-\text{SO}_2-\text{アリーレン}-\text{O}-\text{アリール}$
- ・ $-\text{NRa}-\text{SO}_2-\text{アリーレン}-(\text{CH}_2)_n-\text{NRb}-\text{C}(\text{O})-\text{Rb}$
- ・ $-\text{COORa}$
- ・ $-\text{CONRaRb}$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NRa}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{Rb}$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NRa}-\text{アリーレン}-\text{C}(\text{O})-\text{NRaRb}$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NRa}-(\text{CH}_2)_n-\text{NRaRb}$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NRa}-(\text{CH}_2)_n-\text{ヘテロアリール}$
- ・ $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NRaRb}$
- ・ $-\text{O}-\text{複素環}$
- ・ $-\text{CO}-\text{複素環}$
- ・ $-\text{CO}-\text{ヘテロアリール}$
- ・ $-\text{SO}_2\text{NRaRb}$
- ・ $-\text{SO}_2-\text{複素環}$

10

を表し；

RaおよびRbは、独立に：

- ・ $-\text{H}$
- ・ $-(\text{C}1-\text{C}6)\text{アルキル}$

20

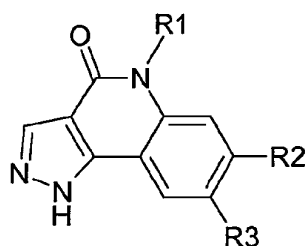
を表し；

nは0、1、2または3を表す。]

【請求項2】

下記式(I)の化合物、その塩基もしくは酸付加塩、または水和物：

【化4】



(I)

30

[式中、

R1は、

- ・ $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{アルキル}$
- ・ $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{ハロアルキル}$

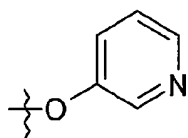
を表し；

40

R2は、

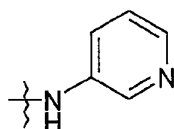
- ・ 下記の基：

【化5】



- ・ 下記の基：

【化 6】



・基：－A－X

を表し；

R 3 は、

- ・－H
- ・ハロゲン
- ・－(C 1－C 6) アルキル
- ・シアノ基
- ・－CO₂H
- ・－CONH₂

10

を表し；

A は、

・アリーレンもしくはヘテロアリーレン基、またはXが非存在である場合、アリールもしくはヘテロアリール基

を表し；

X は、非存在であるか、

20

- ・ハロゲン
- ・シアノ基
- ・オキシ基
- ・－(CH₂)_nOH
- ・－(C 1－C 6) ハロアルキル
- ・－(C 1－C 6) アルキル
- ・－(C 1－C 6) アルコキシ
- ・－CHOH－アリール
- ・複素環
- ・ヘテロアリール
- ・－(C 1－C 6) アルキレン－複素環
- ・－(C 1－C 6) アルキレン－ヘテロアリール
- ・－(C 1－C 6) アルキレン－COOR_a
- ・－(C 1－C 6) アルキレン－NR_aR_b
- ・－ヘテロアリーレン－(CH₂)_n－NR_aR_b
- ・－(CH₂)_n－NR_a－C(O)－R_b
- ・－NR_aR_b
- ・－NR_a－(CH₂)_n－O－R_b
- ・－NR_a－複素環
- ・－NR_a－アリール
- ・－NR_a－C(O)－(CH₂)_n－NR_aR_b
- ・－NR_a－C(O)－(C 1－C 6) アルキル
- ・－NR_a－C(O)－(C 1－C 6) アルキレン－アリール
- ・－NR_a－C(O)－(CH₂)_n－O－R_b
- ・－NR_a－SO₂－(CH₂)_n－アリール
- ・－NR_a－SO₂－(CH₂)_n－NR_aR_b
- ・－NR_a－SO₂－R_b
- ・－NR_a－SO₂－アリーレン－O－アリール
- ・－NR_a－SO₂－アリーレン－(CH₂)_n－NR_b－C(O)－R_b
- ・－COOR_a

30

40

50

- ・ $-\text{CONRaRb}$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NRa}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{Rb}$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NRa}-\text{アリーレン}-\text{C}(\text{O})-\text{NRaRb}$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NRa}-(\text{CH}_2)_n-\text{NRaRb}$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NRa}-(\text{CH}_2)_n-\text{ヘテロアリール}$
- ・ $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NRaRb}$
- ・ $-\text{O}-\text{複素環}$
- ・ $-\text{CO}-\text{複素環}$
- ・ $-\text{CO}-\text{ヘテロアリール}$
- ・ $-\text{SO}_2\text{NRaRb}$
- ・ $-\text{SO}_2-\text{複素環}$

10

を表し；

RaおよびRbは、独立に：

- ・ $-\text{H}$
- ・ $-(\text{C}1-\text{C}6)\text{アルキル}$

を表し；

nは0、1、2または3を表す。]、

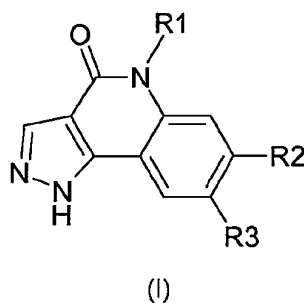
および少なくとも一つの医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項3】

肺線維症および肝線維症；糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性（ARMD）および乾癬；肺癌、乳癌、前立腺癌、食道癌、膵臓癌、肝臓癌、結腸癌、腎臓癌、結腸癌、乳癌、肝臓癌および胃癌、ならびにメラノーマ；膵臓腫瘍、乳房腫瘍、前立腺腫瘍、結腸腫瘍および腎臓腫瘍から選択される固形腫瘍、神経芽細胞腫およびカポジ肉腫；肝細胞癌；胆管癌；悪性中皮腫；膵臓癌；血管腫；子宮内膜症；関節炎；肥満；自己免疫疾患；微孢子虫症の予防もしくは治療のための医薬製造のための下記式（I）の化合物、その塩基もしくは酸付加塩、または水和物の使用。

20

【化7】



30

[式中、

R1は、

- ・ $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{アルキル}$
- ・ $-(\text{C}1-\text{C}4)\text{ハロアルキル}$

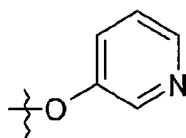
40

を表し；

R2は、

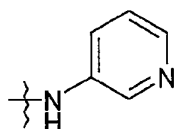
- ・ 下記の基：

【化8】



- ・ 下記の基：

【化 9】



・基：－A－X

を表し；

R 3 は、

- ・－H
- ・ハロゲン
- ・－(C 1－C 6) アルキル
- ・シアノ基
- ・－CO₂H
- ・－CONH₂

10

を表し；

A は、

・アリーレンもしくはヘテロアリーレン基、またはXが非存在である場合、アリールもしくはヘテロアリール基

を表し；

X は、非存在であるか、

20

- ・ハロゲン
- ・シアノ基
- ・オキシ基
- ・－(CH₂)_nOH
- ・－(C 1－C 6) ハロアルキル
- ・－(C 1－C 6) アルキル
- ・－(C 1－C 6) アルコキシ
- ・－CHOH－アリール
- ・複素環
- ・ヘテロアリール
- ・－(C 1－C 6) アルキレン－複素環
- ・－(C 1－C 6) アルキレン－ヘテロアリール
- ・－(C 1－C 6) アルキレン－COOR_a
- ・－(C 1－C 6) アルキレン－NR_aR_b
- ・－ヘテロアリーレン－(CH₂)_n－NR_aR_b
- ・－(CH₂)_n－NR_a－C(O)－R_b
- ・－NR_aR_b
- ・－NR_a－(CH₂)_n－O－R_b
- ・－NR_a－複素環
- ・－NR_a－アリール
- ・－NR_a－C(O)－(CH₂)_n－NR_aR_b
- ・－NR_a－C(O)－(C 1－C 6) アルキル
- ・－NR_a－C(O)－(C 1－C 6) アルキレン－アリール
- ・－NR_a－C(O)－(CH₂)_n－O－R_b
- ・－NR_a－SO₂－(CH₂)_n－アリール
- ・－NR_a－SO₂－(CH₂)_n－NR_aR_b
- ・－NR_a－SO₂－R_b
- ・－NR_a－SO₂－アリーレン－O－アリール
- ・－NR_a－SO₂－アリーレン－(CH₂)_n－NR_b－C(O)－R_b
- ・－COOR_a

30

40

50

- ・ $-\text{CONR}^a\text{R}^b$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}^b$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-\text{アリーレン}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a\text{R}^b$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{R}^b$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-(\text{CH}_2)_n-\text{ヘテロアリール}$
- ・ $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{R}^b$
- ・ $-\text{O}-$ 複素環
- ・ $-\text{CO}-$ 複素環
- ・ $-\text{CO}-$ ヘテロアリール
- ・ $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$
- ・ $-\text{SO}_2-$ 複素環

10

を表し；

R^a および R^b は、独立に：

- ・ $-\text{H}$
- ・ $-(\text{C}1-\text{C}6)$ アルキル

を表し；

n は0、1、2または3を表す。]

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、ピラゾロキノリノン誘導体、その製造およびその治療的使用に関するものである。

【背景技術】

【0002】

本発明による化合物は、2型メチオニンアミノペプチダーゼ (MetAP2) の可逆的および選択的阻害薬である。

【0003】

MetAP2 は、ポリペプチド異化反応に関与する遍在的細胞質ゾル系金属プロテアーゼである。

【0004】

30

MetAP2 は、細胞によって新たに合成されるタンパク質のN末端にあるメチオニン残基の開裂を触媒する (Bradshaw R. A. et al., TIBS, 1998, 23, 263-267)。N末端メチオニン残基の開裂は、多くのタンパク質およびポリペプチドの成熟において重要な段階である。それによって、細胞は、通常の翻訳後修飾 (ミリスチル化、パルミトイル化など) を続けることができ、そしてこれらの同じタンパク質を分解することができる。しかしながら、 MetAP2 は、第2の残基が相対的に小さい大きさのものであり未変化であるという条件でのみ、この残基を開裂させることができる。

【0005】

MetAP2 は、活性部位が Co(II) または Mn(II) などの2個の2価金属原子を含む場合に活性である (Li X., Chang Y. H., Biochem. Biophys. Res. Commun. 227, 1996, 152-159)。さらに、研究によって、ヒト MetAP2 がほぼ間違いなく生理的金属イオンとしてマンガンを用いることを確立することが可能となった (Wang J. et al., Biochemistry 2003, 42, 5035-5042)。

40

【0006】

MetAP2 の別の機能は、タンパク質翻訳因子である eIF2 (真核生物開始因子2) との組み合わせによって、そのリン酸化が防止されるというものである (Datta et al., 1988; Li and Chang, 1996)。 eIF2 のリン酸化によって、真核生物細胞におけるタンパク質合成全体の障害が生じることが示され

50

ている。e I F 2 への結合により、M e t A P 2 はリン酸化部位を保護する (D a t t a , 2000 ; K i m b a l l , 1999 ; P e s t o v a e t a l . , 2001) 。しかしながら、M e t A P 2 活性の阻害薬は、M e t A P 2 が e I F 2 のリン酸化を遮断する能力に影響せず (G r i f f i t h , 1997) 、前記二つの機能が独立であることを示唆している。

【0007】

M e t A P 2 アイソフォームである M e t A P 1 が存在する。これらの2種類のアイソフォームは、M e t A P 2 のC末ドメイン内の約60残基の別のらせンドメインの存在によって識別される。真核生物はその二つの型を有する。その二つの型の突然変異は、真核生物細胞にとって致死性である。この結果により、M e t A P 2 に対して選択的である阻害薬を確認する点での関心が高まる。他方、一方のアイソフォームのみが突然変異する場合、成長低下が認められる (L i X . and C h a n g Y . H . , P o r c . N a t l . A c a d . S c i . 1995 , 92 , 12357-12361) 。これらの結果は、メチオニンアミノペプチダーゼ (M A P) 機能が細胞増殖において必須であり、M e t A P 類から独立の経路によって、この活性を中継することができないことを確認するものである。

10

【0008】

可逆的阻害薬および不可逆的阻害薬という2種類の M e t A P 2 阻害薬も存在する。ある種の公知の不可逆的阻害薬は、フマギリン、T N P - 470 およびオバリシンである。分子レベルでは、T N P - 470 は、フマギリンおよびオバリシンと同様に、M e t A P 2 に共有結合的かつ不可逆的に結合する (G r i f f i t h E . C . e t a l . , C h e m . B i o l . 1997 , 4 , 461-471) 。

20

【0009】

M e t A P 2 は、強力な不可逆的 M e t A P 2 阻害薬と記載されているフマギリンから誘導される血管新生阻害剤のファミリーの標的であることが確認されている。M e t A P 2 の阻害と結果的に生じる内皮細胞増殖および新血管新生の阻害との間の因果関係は明瞭に確立されている (G r i f f i t h E . C . e t a l . , C h e m . B i o l . 1998 , 95 , 15183-15188) 。

【先行技術文献】

【非特許文献】

30

【0010】

【非特許文献1】B r a d s h a w R . A . e t a l . , T I B S , 1998 , 23 , 263-267 .

【非特許文献2】L i X . , C h a n g Y . H . , B i o c h e m . B i o p h y s . R e s . C o m m u n . 227 , 1996 , 152-159 .

【非特許文献3】W a n g J . e t a l . , B i o c h e m i s t r y 2003 , 42 , 5035-5042 .

【非特許文献4】L i X . and C h a n g Y . H . , P o r c . N a t l . A c a d . S c i . 1995 , 92 , 12357-12361 .

【非特許文献5】G r i f f i t h E . C . e t a l . , C h e m . B i o l . 1997 , 4 , 461-471 .

40

【非特許文献6】G r i f f i t h E . C . e t a l . , C h e m . B i o l . 1998 , 95 , 15183-15188 .

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

細胞レベルでは、M e t A P 2 の標的タンパク質は、現在もなお、ほとんど知られていない。それらの一つは、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼである。この酵素の合成における欠損が、T N P - 470 による内皮細胞処理時に認められている。最近の試験は、T N P - 470 の抗 M e t A P 2 活性がその血管新生阻害活性の源である

50

ことを裏付けている。

【0012】

不可逆的MetAP2阻害薬が、肺線維症および肝線維症の治療においてある役割を果たすことが明らかになっている。線維症は、組織病変後の瘢痕組織の異常形成であり、罹患臓器の慢性かつ進行性の障害を生じるものであり、それによって、罹患臓器の重篤な機能不全に至る可能性がある。線維症には多くの原因が存在し得るが、大半の場合、その病気の原因は不明であり、病変を検出することが困難である。活性化された線維芽細胞および筋線維芽細胞の凝集体が発達し、それは多くの線維化巣の開始を構成する。その病変が形成されると、それは不可逆的であり、除去することができない。そこで治療は、愁訴の進行を遅延させることおよび症状を改善することに向けられる。この文脈では、不可逆的

10

【課題を解決するための手段】

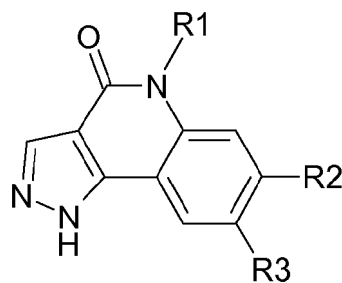
【0013】

本発明の一つの主題は、下記式(I)に相当する化合物である。

【0014】

【化1】

20



(I)

30

式中、

R1は、

- ・－(C1－C4)アルキル
- ・－(C1－C4)ハロアルキル

を表し；

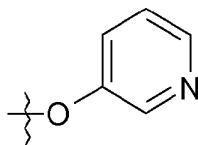
R2は、

- ・下記の基：

【0015】

【化2】

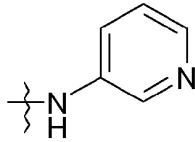
40



- ・下記の基：

【0016】

【化 3】



・基：－A－X

を表し；

R 3 は、

- ・－H
- ・ハロゲン
- ・－(C 1－C 6) アルキル
- ・シアノ基
- ・－CO₂H
- ・－CONH₂

を表し；

A は、

- ・アリールまたはヘテロアリール基

を表し；

X は、非存在であるか、

- ・ハロゲン
- ・シアノ基
- ・オキシ基
- ・－(CH₂)_nOH
- ・－(C 1－C 6) ハロアルキル
- ・－(C 1－C 6) アルキル
- ・－(C 1－C 6) アルコキシ
- ・－CHOH－アリール
- ・複素環
- ・ヘテロアリール
- ・－(C 1－C 6) アルキル－複素環
- ・－(C 1－C 6) アルキル－ヘテロアリール
- ・－(C 1－C 6) アルキル－COOR_a
- ・－(C 1－C 6) アルキル－NR_aR_b
- ・－ヘテロアリール－(CH₂)_n－NR_aR_b
- ・－(CH₂)_n－NR_a－C(O)－R_b
- ・－NR_aR_b
- ・－NR_a－(CH₂)_n－O－R_b
- ・－NR_a－複素環
- ・－NR_a－アリール
- ・－NR_a－C(O)－(CH₂)_n－NR_aR_b
- ・－NR_a－C(O)－(C 1－C 6) アルキル
- ・－NR_a－C(O)－(C 1－C 6) アルキル－アリール
- ・－NR_a－C(O)－(CH₂)_n－O－R_b
- ・－NR_a－SO₂－(CH₂)_n－アリール
- ・－NR_a－SO₂－(CH₂)_n－NR_aR_b
- ・－NR_a－SO₂－R_b
- ・－NR_a－SO₂－アリール－O－アリール
- ・－NR_a－SO₂－アリール－(CH₂)_n－NR_b－C(O)－R_b
- ・－COOR_a

10

20

30

40

50

- ・ $-\text{CONR}^a\text{R}^b$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}^b$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-\text{アリール}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a\text{R}^b$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{R}^b$
- ・ $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-(\text{CH}_2)_n-\text{ヘテロアリール}$
- ・ $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{R}^b$
- ・ $-\text{O}-$ 複素環
- ・ $-\text{CO}-$ 複素環
- ・ $-\text{CO}-$ ヘテロアリール
- ・ $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$
- ・ $-\text{SO}_2-$ 複素環

10

を表し；

R^a および R^b は、独立に：

- ・ $-\text{H}$
- ・ $-(\text{C}1-\text{C}6)$ アルキル

を表し；

n は0、1、2または3を表す。

【0017】

式(I)の化合物は、1以上の不斉炭素原子を有していても良い。従ってそれは、エナンチオマーまたはジアステレオマーの形態で存在することができる。これらのエナンチオマーおよびジアステレオマーならびにラセミ混合物などのそれらの混合物は、本発明の一部を形成するものである。

20

【0018】

式(I)の化合物は、互変異体の形態で存在しても良い。これらの互変異体型は、本発明の一部を形成するものである。

【0019】

式(I)の化合物は、塩基の形態で存在しても良いか、酸もしくは塩基、特には医薬として許容される酸もしくは塩基で塩化されていても良い。そのような付加塩は、本発明の一部を形成するものである。

【0020】

30

これらの塩は有利には、医薬として許容される酸を用いて製造されるが、例えば、式(I)の化合物を精製もしくは単離する上で有用な他の酸の塩も本発明の一部を形成するものである。

【0021】

式(I)の化合物は、水和物の形態で、すなわち1以上の水分子との会合もしくは組み合わせの形態で存在することもできる。そのような水和物も本発明の一部を形成する。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本発明の文脈において、そして本文において別段の言及がない限り、下記の定義が適用される。

40

－ハロゲン原子：フッ素、塩素、臭素またはヨウ素。

－アルキル基：直鎖、分岐もしくは環状の飽和脂肪族基。アルキル基は、1以上のアルコキシ基によって置換されていても良い。挙げることができる例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの基などがある。

－アルコキシ基：基－O－アルキル（アルキル基は前記で定義の通りである。）；挙げられる例には、メトキシがある。

－ハロアルキル基：前記で定義の1から5個のハロゲン原子によって置換されている上記で定義のアルキル基。挙げられる例には、トリフルオロメチル、トリフルオロエチルなどの基がある。

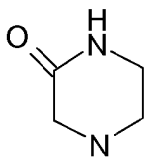
50

－シアノ基：基CN。

－オキソ基： $=O$ の形で二重結合した酸素原子を含む基；この基は、下記の例のように、アリール、ヘテロアリールまたは複素環基を置換することができる。

【0023】

【化4】



10

－アリール基：5から10個の炭素原子を含む環状芳香族基であり、この基はモルホリン（化合物56）などの複素環と縮合することができる。挙げることができるアリール基の例にはフェニル基がある。アリール基は、1以上のハロゲン原子または（C1－C6）アルキル、（C1－C6）アルコキシ、NRaRb、OH、C（O）－（C1－C6）アルキルまたはオキソ基で置換されていても良い。

－ヘテロアリール基：5から10個の炭素原子を含み、窒素、酸素または硫黄などの1から5個のヘテロ原子を含む環状芳香族基。ヘテロアリール基は、N－オキサイド基を含んでいても良い。挙げることができるヘテロアリール基の例には、ピリジン、2－ピリジル、4－ピリジル、3－ピリジル、ピラゾール、チオフェン、インドール、ピリミジン、イミダゾール、フラン、インダゾール、テトラゾール、ベンゾオキサジン、オキサゾール、キノリン、トリアゾールおよびオキサジアゾール基などがある。ヘテロアリール基は、1以上のハロゲン原子または（C1－C6）アルキル、（C1－C6）アルコキシ、NRaRb、OH、C（O）－（C1－C6）アルキルまたはオキソ基によって置換されていても良い。

20

－複素環：その環を形成する4から9個の原子を含み、そのうちの1個または2個が酸素、窒素または硫黄などのヘテロ原子である架橋していても良い環状アルキル基。特に、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、オキシアゼパン、ジアゼパンおよびアゼチジン基を挙げることができる。複素環基は、1以上のハロゲン原子または（C1－C6）アルキル、（C1－C6）アルコキシ、NRaRb、OH、C（O）－（C1－C6）アルキルまたはオキソ基で置換されていても良い。

30

【0024】

本発明の主題である化合物の中で、R3がHまたはハロゲン原子、詳細には塩素を表し、他の置換基の定義は変わらない式（I）の化合物の第1の群を挙げることができる。

【0025】

本発明の主題である化合物の別の群は、R1が（C1－C4）アルキル基、詳細にはエチル基、または（C1－C4）ハロアルキル基、詳細にはトリフルオロエチル基を表し、他の置換基の定義は変わらない式（I）の化合物によって形成される。

【0026】

本発明の主題である化合物の別の群は、R2が基：－A－Xを表し、Aがアリールまたはヘテロアリール基を表し、Xが非存在であるか、複素環、NRaRb、（C1－C6）アルキル、ハロゲン、詳細には塩素もしくはフッ素、シアノ、NRa－SO2－RbまたはCO－複素環基を表し、他の置換基の定義は変わらない式（I）の化合物によって形成される。

40

【0027】

上記の本発明の化合物群の組み合わせも、本発明による実施形態として本発明の一部を形成するものである。

【0028】

本発明の主題である化合物の別の群は、下記化合物：

－化合物2：7－（2－アミノピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

50

－化合物 12：7－[2－(モルホリン－4－イルカルボニル)フェニル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 14：7－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 16：7－(2－モルホリン－4－イルメチルフェニル)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 19：7－[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)フェニル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

10

－化合物 23：7－(4－ジエチルアミノフェニル)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 30：7－[4－(ピペラジン－1－イル)フェニル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 32：7－(4－ジメチルアミノフェニル)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 42：7－(2－{5－[(プロパン－2－イルアミノ)メチル]フラン－2－イル}フェニル)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

20

－化合物 66：7－[6－(ピペラジン－1－イル)ピリド－3－イル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 68：7－[2－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピリド－4－イル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 70：7－[2－(ピペラジン－1－イル)ピリド－4－イル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

30

－化合物 83：7－[6－(モルホリン－4－イル)ピリド－3－イル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 95：7－(6－アミノピリド－3－イル)－5－エチル－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 113：2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]安息香酸イソプロピル；

－化合物 114：シクロプロパンカルボン酸{2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]フェニル}アミド；

40

－化合物 115：7－[2－(1－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)フェニル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 116：7－(4－シクロペンチルピリミジン－5－イル)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 117：7－(4－シクロヘキシルピリミジン－5－イル)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン

50

－４－オン；

－化合物 118：７－（２－プロピルアミノメチルフェニル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

－化合物 119：２－メトキシ－Ｎ－〔２－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕フェニル〕アセトアミド；

－化合物 120：Ｎ－〔２－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕フェニル〕イソブチルアミド；

－化合物 121：Ｎ－〔４－メチル－２－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕フェニル〕プロピオンアミド；

－化合物 123：７－〔４－メチル－２－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル〕－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

－化合物 124：７－〔２－（１，４－ジアゼパネン－１－イルメチル）フェニル〕－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

－化合物 125：２－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕安息香酸エチル；

－化合物 126：７－（２－アミノフェニル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

－化合物 127：７－（２－ピペラジン－１－イルフェニル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

－化合物 172：７－〔２－（モルホリン－４－イル）ピリド－３－イル〕－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

－化合物 174：７－（２－シクロプロピルアミノピリド－３－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

－化合物 178：２－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕ニコチン酸メチル；

－化合物 181：７－〔２－（４－フルオロフェニルアミノ）ピリド－３－イル〕－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

－化合物 196：８－クロロ－７－（ピリド－４－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

－化合物 204：２－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕安息香酸；

－化合物 209：７－〔２－〔（４－メチル－１，４－ジアゼパネン－１－イル）カルボニル〕フェニル〕－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

－化合物 210：７－〔２－〔（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル〕フェニル〕－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

－化合物 212：Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－２－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

10

20

30

40

50

ノリン-7-イル] ベンズアミド；

－化合物 214：2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] -N- [2- (ピリド-4-イル) エチル] ベンズアミド；

－化合物 218：2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] -N- (ピリド-3-イルメチル) ベンズアミド；

－化合物 219：N-エチル-2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] -N- (ピリド-4-イルメチル) ベンズアミド；

－化合物 223：N- {3- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミド；

－化合物 224：3-ジメチルアミノ-N- {2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-2H, 4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} プロピオンアミド；

－化合物 225：4- (ジメチルアミノ) -N- {2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} ブタンアミド；

－化合物 230：2- (3-クロロフェニル) -N- {4- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル} アセトアミド；

－化合物 231：2- (2, 4-ジクロロフェニル) -N- {4- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル} アセトアミド；

－化合物 232：N- {2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} メタンスルホンアミド；

－化合物 233：2- (ジメチルアミノ) -N- {2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} エタンスルホンアミド；

－化合物 234：N- {2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} -1-フェニルメタンスルホンアミド；

－化合物 235：3-クロロ-N- {2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} ベンゼンスルホンアミド；

－化合物 236：N- {4- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル} メタンスルホンアミド；

－化合物 237：N- {4- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル} -1-フェニルメタンスルホンアミド；

－化合物 238：3-クロロ-N- {4- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル} ベンゼンスルホンアミド；

－化合物 240：N- {4- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル} -2-フェノキシベンゼンスルホンアミド

を除く式 (I) の化合物によって形成される。

10

20

30

40

50

【0029】

本発明の主題である式 (I) の化合物の中で、下記化合物：

- －化合物 1：7－（ピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 2：7－（2－アミノピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 3：7－（2－フルオロフェニル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 4：5－エチル－7－ピリド－2－イル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 5：5－エチル－7－（4－フルオロフェニル）－2，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 6：7－（ピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 7：5－エチル－7－ピリド－4－イル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 8：7－（2－ジメチルアミノフェニル）－5－エチル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 9：N－（3－ジメチルアミノプロピル）－4－（5－エチル－4－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－7－イル）ベンズアミド；
- －化合物 10：5－エチル－7－（4－ピペラジーン－1－イルフェニル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 11：5－エチル－7－[4－（4－メチルピペラジーン－1－イル）フェニル]－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 12：7－[2－（モルホリン－4－イルカルボニル）フェニル]－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 13：N－（2－ジメチルアミノエチル）－4－（5－エチル－4－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－7－イル）ベンズアミド；
- －化合物 14：7－（2－モルホリン－4－イルフェニル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 15：7－[4－（1－ジメチルアミノエチル）フェニル]－5－エチル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 16：7－（2－モルホリン－4－イルメチルフェニル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 17：5－エチル－7－（2－モルホリン－4－イルメチルフェニル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 18：5－エチル－7－[4－（ピペラジーン－1－カルボニル）フェニル]－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 19：7－[4－（4－メチルピペラジーン－1－イル）フェニル]－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 20：5－エチル－7－（2－ピペラジーン－1－イルピリミジン－5－イル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 21：5－エチル－7－[4－（4－メチルピペラジーン－1－カルボニル）フェニル]－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；
- －化合物 22：5－エチル－7－[4－（1－ピロリジン－1－イル－エチル）フェニル]－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

10

20

30

40

50

ー化合物 23: 7-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 24: 7-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 25: 7-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 26: 5-エチル-7-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 27: 5-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル)-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド;

10

ー化合物 28: 5-エチル-7-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 29: 7-[3-クロロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 30: 7-[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 31: 5-エチル-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

20

ー化合物 32: 7-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 33: 2-クロロ-4-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル)ベンズアミド;

ー化合物 34: 5-エチル-7-(1H-インダゾール5-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 35: N-エチル-3-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル)ベンズアミド;

ー化合物 36: 5-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル)-2-フルオロベンズアミド;

30

ー化合物 37: N-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル)ベンズアミド;

ー化合物 38: N-[4-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル)ベンジル]アセトアミド;

ー化合物 39: 3-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド;

ー化合物 40: 7-(3-ヒドロキシフェニル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 41: 7-(2-クロロ-3-フルオロピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

40

ー化合物 42: 7-(2-{5-[(プロパン-2-イルアミノ)メチル]フラン-2-イル}フェニル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 43: N-[2-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル)フェニル]メタンスルホンアミド;

ー化合物 44: 7-(2-アミノフェニル)-5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 45: 5-エチル-7-(3-モルホリン-4-イルフェニル)-1, 5-ジ

50

ヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 46 : N- [2- (5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) フェニル] アセトアミド ;

ー化合物 47 : 5-エチル-7- (2-ヒドロキシフェニル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 48 : 5-エチル-7- [4- (モルホリン-4-スルホニル) フェニル] -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 49 : 7- (2-ヒドロキシメチル-4-メトキシフェニル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 50 : 5-エチル-7- (3-ピラゾール-1-イルフェニル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 51 : 5-エチル-7- (1H-インドール-5-イル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 52 : 5- (5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) -チオフエン-2-カルボニトリル ;

ー化合物 53 : 7- (3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 54 : 5-エチル-7- (2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 55 : 3-アミノ-4- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] 安息香酸メチル ;

ー化合物 56 : 5-エチル-7- (4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-イル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 57 : 7- (2, 5-ジクロロピリド-3-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 58 : 7- (2-クロロ-5-メトキシフェニル) -5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 59 : N- (3-ジメチルアミノプロピル) -3- (5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) ベンズアミド ;

ー化合物 60 : 5-エチル-7- (4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 61 : 5-エチル-7- (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 62 : 7- (4-アミノメチルフェニル) -5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 63 : 5-エチル-7- (2-フルオロ-3-メトキシフェニル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 64 : 7- (2-ジメチルアミノメチルフェニル) -5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 65 : 4- (5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) 安息香酸 ;

ー化合物 66 : 7- [6- (ピペラジン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

10

20

30

40

50

- －化合物 67：5－エチル－7－[6－(ピペラジン－1－イル)ピリド－3－イル]
－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 68：7－[2－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピリド－4－イル]
－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3
－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 69：5－エチル－7－[2－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピリド－
4－イル]－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 70：7－[2－(ピペラジン－1－イル)ピリド－4－イル]－5－(2,
2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノ
リン－4－オン；
- －化合物 71：5－エチル－7－(2－ピペラジン－1－イルピリド－4－イル)－1
, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 72：7－(2－メチルピリド－3－イル)－5－(2, 2, 2－トリフルオ
ロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 73：5－エチル－7－(2－メチルピリド－3－イル)－1, 5－ジヒドロ
－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 74：7－(2－クロロ－6－メチルピリド－3－イル)－5－エチル－1,
5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 75：7－(2－クロロ－6－メチルピリド－3－イル)－5－(2, 2, 2
－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－
4－オン；
- －化合物 76：7－(2－クロロピリド－4－イル)－5－(2, 2, 2－トリフルオ
ロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 77：7－(2－フルオロピリド－3－イル)－5－(2, 2, 2－トリフル
オロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 78：5－エチル－7－(2－フルオロピリド－3－イル)－1, 5－ジヒド
ロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 79：7－(6－クロロ－2－メチルピリド－3－イル)－5－(2, 2, 2
－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－
4－オン；
- －化合物 80：7－(2－メトキシピリド－3－イル)－5－(2, 2, 2－トリフル
オロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 81：5－エチル－7－(2－メトキシピリド－3－イル)－1, 5－ジヒド
ロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 82：7－(6－クロロ－4－メチルピリド－3－イル)－5－(2, 2, 2
－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－
4－オン；
- －化合物 83：7－[6－(モルホリン－4－イル)ピリド－3－イル]－5－(2,
2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノ
リン－4－オン；
- －化合物 84：7－[6－(3－ジメチルアミノプロポキシ)ピリド－3－イル]－5
－エチル－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 85：5－エチル－7－キノリン－8－イル－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラ
ゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 86：7－(6－クロロピリド－2－イル)－5－(2, 2, 2－トリフルオ
ロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 87：5－エチル－7－キノリン－6－イル－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラ
ゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；
- －化合物 88：7－(6－クロロピリド－3－イル)－5－(2, 2, 2－トリフルオ
ロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

10

20

30

40

50

－化合物 89：7－（6－クロロ－5－メチルピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 90：5－エチル－7－（3－フルオロピリド－4－イル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 91：7－（3－クロロピリド－4－イル）－5－エチル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 92：5－エチル－7－（6－フルオロ－5－メチルピリド－3－イル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 93：7－（2－エトキシピリド－3－イル）－5－エチル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン； 10

－化合物 94：5－エチル－7－（5－メトキシピリド－3－イル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 95：7－（6－アミノピリド－3－イル）－5－エチル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 96：5－エチル－7－ピリド－3－イル－2，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 97：7－（2－クロロ－6－イソプロピルピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン； 20

－化合物 98：7－（5－クロロ－2－メトキシピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 99：7－（ピリド－3－イルオキシ）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－2，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 100：5－エチル－7－（ピリド－3－イルオキシ）－2，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 101：7－（ピリド－3－イルアミノ）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－2，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 102：5－（2，2－ジフルオロエチル）－7－ピリド－4－イル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン； 30

－化合物 103：5－シクロプロピルメチル－7－ピリド－4－イル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 104：5－プロピル－7－ピリド－4－イル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 105：5－（2，2－ジフルオロシクロプロピルメチル）－7－ピリド－4－イル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 106：5－（2－フルオロエチル）－7－ピリド－4－イル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 107：5－イソプロピル－7－ピリド－4－イル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン； 40

－化合物 108：5－シクロプロピル－7－ピリド－4－イル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 109：8－フルオロ－7－ピリド－2－イル－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 110：7－（2－クロロピリド－3－イル）－8－メチル－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 111：7－（2－クロロピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン； 50

－化合物 112：7－[2－(ジメチルアミノ)フェニル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 113：2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]安息香酸イソプロピル；

－化合物 114：シクロプロパンカルボン酸{2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]フェニル}アミド；

－化合物 115：7－[2－(1－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボニル)フェニル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

10

－化合物 116：7－(4－シクロペンチルピリミジン－5－イル)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 117：7－(4－シクロヘキシルピリミジン－5－イル)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 118：7－(2－プロピルアミノメチルフェニル)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

20

－化合物 119：2－メトキシ－N－{2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]フェニル}アセトアミド；

－化合物 120：N－{2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]フェニル}イソブチルアミド；

－化合物 121：N－{4－メチル－2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]フェニル}プロピオンアミド；

30

－化合物 122：N－イソプロピル－2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]ベンズアミド；

－化合物 123：7－[4－メチル－2－(ピペリジン－4－イルオキシ)フェニル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 124：7－[2－(1, 4－ジアゼパン－1－イルメチル)フェニル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 125：2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]安息香酸エチル；

40

－化合物 126：7－(2－アミノフェニル)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 127：7－(2－ピペラジン－1－イルフェニル)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 128：7－(6－メトキシピリド－3－イル)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 129：7－(5－クロロ－2－フルオロピリド－3－イル)－5－(2, 2

50

、 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

－化合物 130: N- {5-メチル-3- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミド;

－化合物 131: 7- [2- (2-ヒドロキシ-エチル) フェニル] - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

－化合物 132: 7- (2-アミノ-5-フルオロピリド-3-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

－化合物 133: 7- [2- (ピロリジン-1-スルホニル) フェニル] - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

－化合物 134: N-イソプロピル-2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ベンゼンスルホンアミド;

－化合物 135: 7- (2-フルオロ-5-メチルピリド-3-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

－化合物 136: N, N-ジエチル-2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ベンゼンスルホンアミド;

－化合物 137: 7- (6-アミノ-4-メチルピリド-3-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

－化合物 138: 7- (6-メトキシ-2-メチルピリド-3-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

－化合物 139: 7- (5-メチル-6- [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルピリド-3-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

－化合物 140: 7- (4-メチル-6- [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルピリド-3-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

－化合物 141: 7- [6- (モルホリン-4-カルボニル) ピリド-3-イル] - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

－化合物 142: 7- (6-アミノ-2-メチルピリド-3-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

－化合物 143: 7- (4-エチルピリミジン-5-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

－化合物 144: {2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} 酢酸メチル;

－化合物 145: 7- (4-メトキシピリド-2-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

10

20

30

40

50

－化合物 146：7－（4－プロピルピリミジン－5－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 147：N－ {6－メチル－5－ [4－オキソ－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－7－イル] ピリド－2－イル} プロピオンアミド；

－化合物 148：7－（2－オキサゾール－5－イルフェニル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 149：7－（4－ジメチルアミノ－2－メトキシピリミジン－5－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 150：7－ [2－（5－エチル－ [1，2，4] オキサジアゾール－3－イル）フェニル]－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 151：N－ {2－ [4－オキソ－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－7－イル] ベンジル} アセトアミド；

－化合物 152：7－ [5－（ヒドロキシフェニルメチル）ピリド－2－イル]－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 153：6－ [4－オキソ－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－7－イル] ピリジン－2－カルボニトリル；

－化合物 154：7－（6－ヒドロキシメチルピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 155：7－ [3－（2－ジメチルアミノエトキシ）フェニル]－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 156：2－ [4－オキソ－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－7－イル] 安息香酸メチル；

－化合物 157：7－（5－ヒドロキシメチルピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 158：7－（2－メトキシピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 159：7－（2－ [1，2，4] トリアゾール－1－イルメチルフェニル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 160：7－（4－フェニルピリミジン－5－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 161：7－（6－メトキシ－4－メチルピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 162：7－（4－イソプロピルピリミジン－5－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

10

20

30

40

50

－化合物 163：7－（6－フルオロピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 164：6－[4－オキソ－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－7－イル] ピリジン－2－カルボン酸メチル；

－化合物 165：7－（5－フルオロピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 166：7－[2－（4－メチルピペラジン－1－イル）ピリド－3－イル]－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 167：7－（3－アミノピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 168：7－（2，6－ジメチルピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 169：7－（3－クロロピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 170：3－[4－オキソ－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－7－イル] ピリジン－2－カルボン酸メチル；

－化合物 171：7－（6－メチルピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 172：7－[2－（モルホリン－4－イル）ピリド－3－イル]－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 173：5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－7－（2－トリフルオロメチルピリド－3－イル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 174：7－（2－シクロプロピルアミノピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 175：5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－7－（3－トリフルオロメチルピリド－2－イル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 176：3－[4－オキソ－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－7－イル] ピリジン－2－カルボニトリル；

－化合物 177：2－[4－オキソ－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－7－イル] ピリジン－3－カルボニトリル；

－化合物 178：2－[4－オキソ－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－7－イル] ニコチン酸メチル；

－化合物 179：7－（2－プロポキシピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 180：7－（3－ヒドロキシピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

10

20

30

40

50

－化合物 181：7－〔2－（4－フルオロフェニルアミノ）ピリド－3－イル〕－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 182：7－（2－メチルアミノフェニル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 183：7－（2－エトキシピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 184：7－（2－イソプロポキシピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 185：7－（5－クロロ－2－メトキシピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 186：7－（2－メチルピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 187：7－（4－メチルピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 188：7－（6－モルホリン－4－イルピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 189：7－（4－メチルアミノフェニル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 190：5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－7－（6－トリフルオロメチルピリド－3－イル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 191：7－（6－メトキシピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 192：7－〔4－（2H－テトラゾール－5－イル）フェニル〕－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－2，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 193：7－（3，5－ジクロロピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 194：8－クロロ－7－（ピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 195：8－ブromo－7－ピリド－2－イル－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 196：8－クロロ－7－（ピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 197：8－ブromo－7－（ピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－2，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 198：8－クロロ－5－エチル－7－ピリド－4－イル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン－4－オン；

－化合物 199：8－クロロ－7－（2－クロロピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ〔4，3－c〕キノリン

10

20

30

40

50

－４－オン；

－化合物 200：８－メチル－７－ピリド－２－イル－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

－化合物 201：４－オキソ－７－ピリド－４－イル－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－２Ｈ，４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－８－カルボニトリル；

－化合物 202：４－オキソ－７－ピリド－４－イル－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－２Ｈ，４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－８－カルボン酸；

－化合物 203：３－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕ピリジン－２－カルボン酸；

10

－化合物 204：２－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕安息香酸；

－化合物 205：４－オキソ－７－（ピリド－４－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－８－カルボキサミド；

－化合物 206：７－〔２－（モルホリン－４－イルカルボニル）ピリド－３－イル〕－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

20

－化合物 207：Ｎ－〔２－（ジメチルアミノ）エチル〕－Ｎ－メチル－２－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕ベンズアミド；

－化合物 208：Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）－Ｎ－エチル－２－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕ベンズアミド；

－化合物 209：７－〔２－〔（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）カルボニル〕フェニル〕－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

－化合物 210：７－〔２－〔（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル〕フェニル〕－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

30

－化合物 211：Ｎ－（３－カルバモイルフェニル）－２－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕ベンズアミド；

－化合物 212：Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－２－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕ベンズアミド；

－化合物 213：Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕ピリジン－２－カルボキサミド；

40

－化合物 214：２－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕－Ｎ－〔２－（ピリド－４－イル）エチル〕ベンズアミド；

－化合物 215：Ｎ－〔２－（ジメチルアミノ）エチル〕－Ｎ－メチル－３－〔４－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル〕ピリジン－２－カルボキサミド；

－化合物 216：７－〔２－（１，４－オキシアゼパン－４－イルカルボニル）ピリド－３－イル〕－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン；

50

－化合物 2 1 7：N－メチル－3－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]ピリジン－2－カルボキサミド；

－化合物 2 1 8：2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]－N－(ピリド－3－イルメチル)ベンズアミド；

－化合物 2 1 9：N－エチル－2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]－N－(ピリド－4－イルメチル)ベンズアミド；

－化合物 2 2 0：3－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]ピリジン－2－カルボキサミド；

－化合物 2 2 1：N－[2－(ジメチルアミノ)エチル]－N－エチル－3－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]ピリジン－2－カルボキサミド；

－化合物 2 2 2：7－[2－((2S, 6R)－2, 6－ジメチルモルホリン－4－カルボニル)ピリド－3－イル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 2 2 3：N－{3－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]ピリド－2－イル}アセトアミド；

－化合物 2 2 4：3－ジメチルアミノ－N－{2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－2H, 4H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]フェニル}プロピオンアミド；

－化合物 2 2 5：4－(ジメチルアミノ)－N－{2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]フェニル}ブタンアミド；

－化合物 2 2 6：N－{4－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]ピリド－3－イル}アセトアミド；

－化合物 2 2 7：N－{3－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]ピリド－2－イル}シクロプロパンカルボキサミド；

－化合物 2 2 8：2－メトキシ－N－{4－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]ピリド－3－イル}－2－フェニルアセトアミド；

－化合物 2 2 9：N－{4－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]ピリド－3－イル}－2－フェニルプロピオンアミド；

－化合物 2 3 0：2－(3－クロロフェニル)－N－{4－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]ピリド－3－イル}アセトアミド；

－化合物 2 3 1：2－(2, 4－ジクロロフェニル)－N－{4－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]ピリド－3－イル}アセトアミド；

－化合物 2 3 2：N－{2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－2H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン－7－イル]フェニル}メタンスルホンアミド；

－化合物 2 3 3：2－(ジメチルアミノ)－N－{2－[4－オキソ－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4, 3－c]キノリン

10

20

30

40

50

ー7-イル] フェニル} エタンスルホンアミド;

ー化合物 234: N- {2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} -1-フェニルメタンスルホンアミド;

ー化合物 235: 3-クロロ-N- {2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} ベンゼンスルホンアミド;

ー化合物 236: N- {4- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル} メタンスルホンアミド;

ー化合物 237: N- {4- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル} -1-フェニルメタンスルホンアミド;

ー化合物 238: 3-クロロ-N- {4- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル} ベンゼンスルホンアミド;

ー化合物 239: N- (4-メトキシ-3- {4- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イルスルファモイル} ベンジル) アセトアミド;

ー化合物 240: N- {4- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル} -2-フェノキシベンゼンスルホンアミド;

ー化合物 241: N-メチル-N- {3- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミド;

ー化合物 242: N-メチル-N- {3- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド;

ー化合物 243: 7- [2- (メチルアミノ) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 244: 7- [2- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 245: 7- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピリジニル-3'-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 246: 7- [2- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 247: 7- [2- (3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 248: 7- [2- (ジメチルアミノ) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 249: 7- {2- [エチル (メチル) アミノ] ピリド-3-イル} -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 250: 7- {2- [(2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ] ピリド-

10

20

30

40

50

3-イル} - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

- 化合物 251: 7 - [2 - (ピロリジン-1-イル) ピリド-3-イル] - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

- 化合物 252: 7 - [2 - (1, 4-オキシアゼパン-4-イル) ピリド-3-イル] - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

- 化合物 253: 7 - [2 - (3-オキソピペラジン-1-イル) ピリド-3-イル] - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

10

- 化合物 254: 7 - [2 - (アゼチジン-1-イル) ピリド-3-イル] - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

- 化合物 255: 7 - {2 - [(2-メトキシエチル) メチルアミノ] ピリド-3-イル} - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

- 化合物 256: 7 - [2 - (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリド-3-イル] - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

20

- 化合物 257: 7 - [2 - (ジエチルアミノ) ピリド-3-イル] - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

- 化合物 258: 7 - [2 - (シクロブチルアミノ) ピリド-3-イル] - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

- 化合物 259: 7 - [2 - (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) ピリド-3-イル] - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

- 化合物 260: 7 - [2 - (4-シクロプロピルピペラジン-1-イル) ピリド-4-イル] - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

30

- 化合物 261: 7 - (2-シクロヘキシルアミノピリド-3-イル) - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

- 化合物 262: 7 - [2 - (イソプロピルメチルアミノ) ピリド-3-イル] - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

- 化合物 263: 7 - (2-シクロペンチルアミノピリド-3-イル) - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

40

- 化合物 264: 7 - (6-ピロリジン-1-イルピリド-2-イル) - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

- 化合物 265: 7 - [6 - (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) ピリド-2-イル] - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

- 化合物 266: 7 - {2 - [シクロヘキシル (メチル) アミノ] ピリド-3-イル} - 5 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

50

ー化合物 267: 7- [2- (4-シクロプロピルピペラジン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 268: 7- [3- (4-シクロプロピルピペラジン-1-イル) フェニル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 269: 7- [2- (4-アセチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 270: 7- [2- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 271: 7- [2- (4-シクロプロピル- [1, 4] ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 272: 7- [2- (3-フルオロピロリジン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 273: 7- [2- (4-フルオロピペリジン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 274: 7- (2-ヒドロキシピリド-3-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 275: 7- (1-オキシピリド-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 276: 7- (1-オキシピリド-4-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン、およびその塩基もしくは酸付加物形態ならびにその水和物形態を特に挙げることができる。

【0030】

本発明の主題である式 (I) の化合物の中で、下記化合物:

ー化合物 1: 7- (ピリド-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 3: 7- (2-フルオロフェニル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 4: 5-エチル-7-ピリド-2-イル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

ー化合物 5: 5-エチル-7- (4-フルオロフェニル) -2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 6: 7- (ピリド-4-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 7: 5-エチル-7-ピリド-4-イル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 8: 7- (2-ジメチルアミノフェニル) -5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 9: N- (3-ジメチルアミノプロピル) -4- (5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) ベンズアミド;

ー化合物 10: 5-エチル-7- (4-ピペラジン-1-イルフェニル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

10

20

30

40

50

- ー化合物 11: 5-エチル-7-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]
]-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン;
- ー化合物 13: N-(2-ジメチルアミノエチル)-4-(5-エチル-4-オキソ-
4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)ベンズアミド;
- ー化合物 15: 7-[4-(1-ジメチルアミノエチル)フェニル]-5-エチル-1
, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン;
- ー化合物 17: 5-エチル-7-(2-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-1,
5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン;
- ー化合物 18: 5-エチル-7-[4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル]-
1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン; 10
- ー化合物 20: 5-エチル-7-(2-ピペラジン-1-イルピリミジン-5-イル)
-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン;
- ー化合物 21: 5-エチル-7-[4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フ
ェニル]-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン;
- ー化合物 22: 5-エチル-7-[4-(1-ピロリジン-1-イル-エチル)フェニ
ル]-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン;
- ー化合物 24: 7-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-5-エチル-1, 5-ジヒ
ドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン;
- ー化合物 25: 7-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-5-(2, 2, 2-トリ
フルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン 20
- ー化合物 26: 5-エチル-7-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1, 5-ジ
ヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン;
- ー化合物 27: 5-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[
4, 3-c]キノリン-7-イル)-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド;
- ー化合物 28: 5-エチル-7-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-1, 5-
ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン;
- ー化合物 29: 7-[3-クロロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-
5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン;
- ー化合物 31: 5-エチル-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジ
ン-5-イル]-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン 30
- ー化合物 33: 2-クロロ-4-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H
-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)ベンズアミド;
- ー化合物 34: 5-エチル-7-(1H-インダゾール-5-イル)-1, 5-ジヒドロ
-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン;
- ー化合物 35: N-エチル-3-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H
-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)ベンズアミド;
- ー化合物 36: 5-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[
4, 3-c]キノリン-7-イル)-2-フルオロ-ベンズアミド; 40
- ー化合物 37: N-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(5-エチル-4-オキソ-
4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)ベンズアミド;
- ー化合物 38: N-[4-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラ
ゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)ベンジル]アセトアミド;
- ー化合物 39: 3-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[
4, 3-c]キノリン-7-イル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド;
- ー化合物 40: 7-(3-ヒドロキシフェニル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエ
チル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン;
- ー化合物 41: 7-(2-クロロ-3-フルオロピリド-4-イル)-5-(2, 2,
2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン 50

- ー 4-オン；
- ー 化合物 43：N-[2-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)フェニル]メタンスルホンアミド；
- ー 化合物 44：7-(2-アミノフェニル)-5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 45：5-エチル-7-(3-モルホリン-4-イルフェニル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 46：N-[2-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)フェニル]アセトアミド；
- ー 化合物 47：5-エチル-7-(2-ヒドロキシフェニル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン； 10
- ー 化合物 48：5-エチル-7-[4-(モルホリン-4-スルホニル)フェニル]-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 49：7-(2-ヒドロキシメチル-4-メトキシフェニル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 50：5-エチル-7-(3-ピラゾール-1-イルフェニル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 51：5-エチル-7-(1H-インドール-5-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン； 20
- ー 化合物 52：5-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)-チオフエン-2-カルボニトリル；
- ー 化合物 53：7-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 54：5-エチル-7-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 55：3-アミノ-4-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル]安息香酸メチル； 30
- ー 化合物 56：5-エチル-7-(4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 57：7-(2, 5-ジクロロピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 58：7-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 59：N-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)ベンズアミド 40
- ；
- ー 化合物 60：5-エチル-7-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 61：5-エチル-7-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 62：7-(4-アミノメチルフェニル)-5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 63：5-エチル-7-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；
- ー 化合物 64：7-(2-ジメチルアミノメチルフェニル)-5-エチル-1, 5-ジ 50

- ヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 65 : 4-(5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) 安息香酸 ;
- 化合物 67 : 5-エチル-7-[6-(ピペラジン-1-イル) ピリド-3-イル]-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 69 : 5-エチル-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリド-4-イル]-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 71 : 5-エチル-7-(2-ピペラジン-1-イルピリド-4-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 72 : 7-(2-メチルピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 73 : 5-エチル-7-(2-メチルピリド-3-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 74 : 7-(2-クロロ-6-メチルピリド-3-イル)-5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 75 : 7-(2-クロロ-6-メチルピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 76 : 7-(2-クロロピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 77 : 7-(2-フルオロピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 78 : 5-エチル-7-(2-フルオロピリド-3-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 79 : 7-(6-クロロ-2-メチルピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 80 : 7-(2-メトキシピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 81 : 5-エチル-7-(2-メトキシピリド-3-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 82 : 7-(6-クロロ-4-メチルピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 84 : 7-[6-(3-ジメチルアミノプロポキシ) ピリド-3-イル]-5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 85 : 5-エチル-7-キノリン-8-イル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 86 : 7-(6-クロロピリド-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 87 : 5-エチル-7-キノリン-6-イル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 88 : 7-(6-クロロピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 89 : 7-(6-クロロ-5-メチルピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 90 : 5-エチル-7-(3-フルオロピリド-4-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;
- 化合物 91 : 7-(3-クロロピリド-4-イル)-5-エチル-1, 5-ジヒドロ

- －4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 92：5-エチル-7-（6-フルオロ-5-メチルピリド-3-イル）-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 93：7-（2-エトキシピリド-3-イル）-5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 94：5-エチル-7-（5-メトキシピリド-3-イル）-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 96：5-エチル-7-ピリド-3-イル-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 97：7-（2-クロロ-6-イソプロピルピリド-3-イル）-5-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 98：7-（5-クロロ-2-メトキシピリド-4-イル）-5-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 99：7-（ピリド-3-イルオキシ）-5-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 100：5-エチル-7-（ピリド-3-イルオキシ）-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 101：7-（ピリド-3-イルアミノ）-5-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 102：5-（2, 2-ジフルオロエチル）-7-ピリド-4-イル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 103：5-シクロプロピルメチル-7-ピリド-4-イル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 104：5-プロピル-7-ピリド-4-イル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 105：5-（2, 2-ジフルオロシクロプロピルメチル）-7-ピリド-4-イル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 106：5-（2-フルオロエチル）-7-ピリド-4-イル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 107：5-イソプロピル-7-ピリド-4-イル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 108：5-シクロプロピル-7-ピリド-4-イル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 109：8-フルオロ-7-ピリド-2-イル-5-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 110：7-（2-クロロピリド-3-イル）-8-メチル-5-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 111：7-（2-クロロピリド-3-イル）-5-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 112：7-〔2-（ジメチルアミノ）フェニル〕-5-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン；
- －化合物 122：N-イソプロピル-2-〔4-オクソ-5-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル〕ベンズアミド；
- －化合物 128：7-（6-メトキシピリド-3-イル）-5-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

;

化合物 1 2 9 : 7 - (5 - クロロ - 2 - フルオロピリド - 3 - イル) - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン ;

- 化合物 1 3 0 : N - { 5 - メチル - 3 - [4 - オキソ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 7 - イル] ピリド - 2 - イル } アセトアミド ;

- 化合物 1 3 1 : 7 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) フェニル] - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン ;

10

- 化合物 1 3 2 : 7 - (2 - アミノ - 5 - フルオロピリド - 3 - イル) - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン ;

- 化合物 1 3 3 : 7 - [2 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) フェニル] - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン ;

- 化合物 1 3 4 : N - イソプロピル - 2 - [4 - オキソ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 7 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

- 化合物 1 3 5 : 7 - (2 - フルオロ - 5 - メチルピリド - 3 - イル) - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン ;

20

- 化合物 1 3 6 : N , N - ジエチル - 2 - [4 - オキソ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 7 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

- 化合物 1 3 7 : 7 - (6 - アミノ - 4 - メチルピリド - 3 - イル) - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン ;

- 化合物 1 3 8 : 7 - (6 - メトキシ - 2 - メチルピリド - 3 - イル) - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン ;

30

- 化合物 1 3 9 : 7 - (5 - メチル - 6 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イルピリド - 3 - イル) - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン ;

- 化合物 1 4 0 : 7 - (4 - メチル - 6 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イルピリド - 3 - イル) - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン ;

- 化合物 1 4 1 : 7 - [6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピリド - 3 - イル] - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン ;

40

- 化合物 1 4 2 : 7 - (6 - アミノ - 2 - メチルピリド - 3 - イル) - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン ;

- 化合物 1 4 3 : 7 - (4 - エチルピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン ;

- 化合物 1 4 4 : { 2 - [4 - オキソ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 7 - イル] フェニル } 酢酸メチル ;

- 化合物 1 4 5 : 7 - (4 - メトキシピリド - 2 - イル) - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフ

50

ルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 146 : 7- (4-プロピルピリミジン-5-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 147 : N- {6-メチル-5- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} プロピオンアミド ;

ー化合物 148 : 7- (2-オキサゾール-5-イルフェニル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

10

ー化合物 149 : 7- (4-ジメチルアミノ-2-メトキシピリミジン-5-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 150 : 7- [2- (5-エチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニル] - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 151 : N- {2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ベンジル} アセトアミド ;

20

ー化合物 152 : 7- [5- (ヒドロキシフェニルメチル) ピリド-2-イル] - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 153 : 6- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリジン-2-カルボニトリル ;

ー化合物 154 : 7- (6-ヒドロキシメチルピリド-2-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 155 : 7- [3- (2-ジメチルアミノエトキシ) フェニル] - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

30

ー化合物 156 : 2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] 安息香酸メチル ;

ー化合物 157 : 7- (5-ヒドロキシメチルピリド-2-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 158 : 7- (2-メトキシピリド-4-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

40

化合物 159 : 7- (2- [1, 2, 4] トリアゾール-1-イルメチルフェニル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 160 : 7- (4-フェニルピリミジン-5-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 161 : 7- (6-メトキシ-4-メチルピリド-3-イル) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン ;

ー化合物 162 : 7- (4-イソプロピルピリミジン-5-イル) - 5- (2, 2, 2

50

ートリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 163: 7-(6-フルオロピリド-2-イル) - 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 164: 6-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリジン-2-カルボン酸メチル;

ー化合物 165: 7-(5-フルオロピリド-2-イル) - 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

10

ー化合物 166: 7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド-3-イル] - 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 167: 7-(3-アミノピリド-4-イル) - 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 168: 7-(2, 6-ジメチルピリド-4-イル) - 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 169: 7-(3-クロロピリド-2-イル) - 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

20

ー化合物 170: 3-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリジン-2-カルボン酸メチル;

ー化合物 171: 7-(6-メチルピリド-2-イル) - 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 173: 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 7-(2-トリフルオロメチルピリド-3-イル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 175: 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 7-(3-トリフルオロメチルピリド-2-イル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

30

ー化合物 176: 3-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリジン-2-カルボニトリル;

ー化合物 177: 2-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリジン-3-カルボニトリル;

化合物 179: 7-(2-プロポキシピリド-3-イル) - 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

40

ー化合物 180: 7-(3-ヒドロキシピリド-2-イル) - 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 182: 7-(2-メチルアミノフェニル) - 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 183: 7-(2-エトキシピリド-3-イル) - 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 184: 7-(2-イソプロポキシピリド-3-イル) - 5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4

50

－オン；

－化合物 185：7－（5－クロロ－2－メトキシピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 186：7－（2－メチルピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 187：7－（4－メチルピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 188：7－（6－モルホリン－4－イルピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

10

－化合物 189：7－（4－メチルアミノフェニル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 190：5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－7－（6－トリフルオロメチルピリド－3－イル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 191：7－（6－メトキシピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 192：7－[4－（2H－テトラゾール－5－イル）フェニル]－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－2，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

20

－化合物 193：7－（3，5－ジクロロピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 194：8－クロロ－7－（ピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 195：8－ブロモ－7－ピリド－2－イル－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

30

－化合物 197：8－ブロモ－7－（ピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－2，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 198：8－クロロ－5－エチル－7－ピリド－4－イル－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 199：8－クロロ－7－（2－クロロピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

－化合物 200：8－メチル－7－ピリド－2－イル－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－4－オン；

40

－化合物 201：4－オキソ－7－ピリド－4－イル－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－2H，4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－8－カルボニトリル；

－化合物 202：4－オキソ－7－ピリド－4－イル－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－2H，4H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－8－カルボン酸；

－化合物 203：3－[4－オキソ－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4，3－c]キノリン－7－イル]ピリジン－2－カルボン酸；

－化合物 204：2－[4－オキソ－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，

50

5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] 安息香酸;

ー化合物 205: 4-オキソ-7-(ピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボキサミド;

ー化合物 206: 7-[2-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 207: N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-2-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ベンズアミド;

10

ー化合物 208: N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-エチル-2-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ベンズアミド;

ー化合物 211: N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ベンズアミド;

ー化合物 213: N, N-ジメチル-3-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリジン-2-カルボキサミド;

ー化合物 215: N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-3-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリジン-2-カルボキサミド;

20

ー化合物 216: 7-[2-(1, 4-オキシアゼパン-4-イルカルボニル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 217: N-メチル-3-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリジン-2-カルボキサミド;

ー化合物 220: 3-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリジン-2-カルボキサミド;

30

ー化合物 221: N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-エチル-3-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリジン-2-カルボキサミド;

ー化合物 222: 7-[2-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

ー化合物 226: N-{4-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル} アセトアミド;

40

ー化合物 227: N-{3-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド;

ー化合物 228: 2-メトキシ-N-{4-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル}-2-フェニルアセトアミド;

ー化合物 229: N-{4-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル}-2-フェニルプロピオンアミド;

ー化合物 238: 3-クロロ-N-{4-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフル

50

オロエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル} ベンゼンスルホンアミド;

-化合物 239: N-(4-メトキシ-3-{4-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イルスルファモイル} ベンジル) アセトアミド;

-化合物 241: N-メチル-N-{3-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミド;

-化合物 242: N-メチル-N-{3-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド;

10

-化合物 243: 7-[2-(メチルアミノ)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

-化合物 244: 7-[2-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

-化合物 245: 7-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジニル-3'-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

20

-化合物 246: 7-[2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

-化合物 247: 7-[2-(3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

-化合物 248: 7-[2-(ジメチルアミノ)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

-化合物 249: 7-{2-[エチル(メチル)アミノ]ピリド-3-イル}-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

30

-化合物 250: 7-{2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]ピリド-3-イル}-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

-化合物 251: 7-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

-化合物 252: 7-[2-(1, 4-オキシアゼパン-4-イル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

40

-化合物 253: 7-[2-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

-化合物 254: 7-[2-(アゼチジン-1-イル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

-化合物 255: 7-{2-[(2-メトキシエチル)メチルアミノ]ピリド-3-イル}-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

50

－化合物 2 5 6：7－[2－(4－アセチルピペラジン－1－イル)ピリド－3－イル]
]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4,
3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 2 5 7：7－[2－(ジエチルアミノ)ピリド－3－イル]－5－(2, 2,
2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4, 3－c] キノリン
－4－オン；

－化合物 2 5 8：7－[2－(シクロブチルアミノ)ピリド－3－イル]－5－(2,
2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4, 3－c] キノ
リン－4－オン；

－化合物 2 5 9：7－[2－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)ピリド－3－
イル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ
[4, 3－c] キノリン－4－オン；

10

－化合物 2 6 0：7－[2－(4－シクロプロピルピペラジン－1－イル)ピリド－4
－イル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾ
ロ [4, 3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 2 6 1：7－(2－シクロヘキシルアミノピリド－3－イル)－5－(2, 2,
2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4, 3－c] キノリ
ン－4－オン；

－化合物 2 6 2：7－[2－(イソプロピルメチルアミノ)ピリド－3－イル]－5－
(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4, 3－c
] キノリン－4－オン；

20

－化合物 2 6 3：7－(2－シクロペンチルアミノピリド－3－イル)－5－(2, 2,
2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4, 3－c] キノリ
ン－4－オン；

－化合物 2 6 4：7－(6－ピロリジン－1－イルピリド－2－イル)－5－(2, 2,
2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4, 3－c] キノリ
ン－4－オン；

－化合物 2 6 5：7－[6－(2, 6－ジメチルモルホリン－4－イル)ピリド－2－
イル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ
[4, 3－c] キノリン－4－オン；

30

－化合物 2 6 6：7－{2－[シクロヘキシル(メチル)アミノ]ピリド－3－イル}
－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4,
3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 2 6 7：7－[2－(4－シクロプロピルピペラジン－1－イル)ピリド－3
－イル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾ
ロ [4, 3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 2 6 8：7－[3－(4－シクロプロピルピペラジン－1－イル)フェニル]
－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4,
3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 2 6 9：7－[2－(4－アセチル－1, 4－ジアゼパン－1－イル)ピリド
－3－イル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピ
ラゾロ [4, 3－c] キノリン－4－オン；

40

－化合物 2 7 0：7－[2－(4－メチル－1, 4－ジアゼパン－1－イル)ピリド－
3－イル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラ
ゾロ [4, 3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 2 7 1：7－[2－(4－シクロプロピル－[1, 4]ジアゼパン－1－イル)
ピリド－3－イル]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－
4H－ピラゾロ [4, 3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 2 7 2：7－[2－(3－フルオロピロリジン－1－イル)ピリド－3－イル]
]－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－2, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4

50

, 3-c] キノリン-4-オン;

—化合物 273: 7-[2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリド-3-イル]
—5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4,
3-c] キノリン-4-オン;

—化合物 274: 7-(2-ヒドロキシピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリ
フルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オ
ン;

—化合物 275: 7-(1-オキシピリド-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフル
オロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

—化合物 276: 7-(1-オキシピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフル
オロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
およびその塩基もしくは酸付加物形態ならびにその水和物形態
を特に挙げることができる。

【0031】

本発明の主題である式 (I) の化合物の中で、下記化合物:

—化合物 1: 7-(ピリド-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-
1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

—化合物 2: 7-(2-アミノピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロ
エチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

—化合物 6: 7-(ピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-
1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

—化合物 19: 7-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(2,
2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キ
ノリン-4-オン;

—化合物 67: 5-エチル-7-[6-(ピペラジン-1-イル)ピリド-3-イル]
—1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

—化合物 68: 7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド-4-イル]-
5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3
-c] キノリン-4-オン;

—化合物 69: 5-エチル-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド-
4-イル]-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

—化合物 72: 7-(2-メチルピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオ
ロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

—化合物 74: 7-(2-クロロ-6-メチルピリド-3-イル)-5-エチル-1,
5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

—化合物 75: 7-(2-クロロ-6-メチルピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-
トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-
4-オン;

—化合物 76: 7-(2-クロロピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオ
ロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

—化合物 77: 7-(2-フルオロピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフル
オロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

—化合物 79: 7-(6-クロロ-2-メチルピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-
トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-
4-オン;

—化合物 83: 7-[6-(モルホリン-4-イル)ピリド-3-イル]-5-(2,
2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノ
リン-4-オン;

—化合物 88: 7-(6-クロロピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオ
ロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

10

20

30

40

50

－化合物 111：7－（2－クロロピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 168：7－（2，6－ジメチルピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 169：7－（3－クロロピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 171：7－（6－メチルピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 172：7－[2－（モルホリン－4－イル）ピリド－3－イル]－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 176：3－[4－オキソ－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－7－イル] ピリジン－2－カルボニトリル；

－化合物 186：7－（2－メチルピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 196：8－クロロ－7－（ピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 199：8－クロロ－7－（2－クロロピリド－3－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 209：7－{2－[(4－メチル－1，4－ジアゼパベン－1－イル)カルボニル]フェニル}－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 232：N－{2－[4－オキソ－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－4，5－ジヒドロ－2H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－7－イル]フェニル}メタンスルホンアミド；

－化合物 248：7－[2－（ジメチルアミノ）ピリド－3－イル]－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 251：7－[2－（ピロリジン－1－イル）ピリド－3－イル]－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 257：7－[2－（ジエチルアミノ）ピリド－3－イル]－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 273：7－[2－（4－フルオロピペリジン－1－イル）ピリド－3－イル]－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

およびその塩基もしくは酸付加物形態ならびにその水和物形態を特に挙げることができる。

【0032】

本発明の主題である式 (I) の化合物の中で、下記化合物：

－化合物 1：7－（ピリド－2－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 6：7－（ピリド－4－イル）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [4，3－c] キノリン－4－オン；

－化合物 67：5－エチル－7－[6－（ピペラジン－1－イル）ピリド－3－イル]

10

20

30

40

50

- 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 69: 5-エチル-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド-4-イル]-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 72: 7-(2-メチルピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 74: 7-(2-クロロ-6-メチルピリド-3-イル)-5-エチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 75: 7-(2-クロロ-6-メチルピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 76: 7-(2-クロロピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 77: 7-(2-フルオロピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 79: 7-(6-クロロ-2-メチルピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 88: 7-(6-クロロピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 111: 7-(2-クロロピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 168: 7-(2, 6-ジメチルピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 169: 7-(3-クロロピリド-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 171: 7-(6-メチルピリド-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 176: 3-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル]ピリジン-2-カルボニトリル;
 - 化合物 186: 7-(2-メチルピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 199: 8-クロロ-7-(2-クロロピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 248: 7-[2-(ジメチルアミノ)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 251: 7-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 257: 7-[2-(ジエチルアミノ)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;
 - 化合物 273: 7-[2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン;

およびその塩基もしくは酸付加物形態ならびにその水和物形態を特に挙げることができる。

10

20

30

40

50

【0033】

下記の記載において、「保護基PG」という用語は、第1に、合成時に垂れさがっているヒドロキシルもしくはアミンなどの反応性官能基を保護することができ、第2に、合成終了後に無傷の反応性官能基を再生することができる基を意味する。保護基ならびに保護および脱保護方法の例が、"Protective Groups in Organic Synthesis", Greene et al., 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York)にある。

【0034】

下記の記載において、「脱離基LG」という用語は、電子対を失ってヘテロ結合を切ることで、分子から容易に開裂させることができる基を意味する。従ってこの基は、例えば置換反応時に容易に別の基で置き換えることができる。そのような脱離基は、例えばハロゲンまたは活性化ヒドロキシル基、例えばメシル、トシル、トリフレート、アセチルなどである。脱離基の例およびその製造についての言及が、"Advanced Organic Chemistry", J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, pp. 310-316にある。

【0035】

本発明によれば、一般式(I)の化合物は、下記の方法に従って製造することができる。

【0036】

別段の言及がない限り、R1、R2およびR3は前記で定義の通りである。

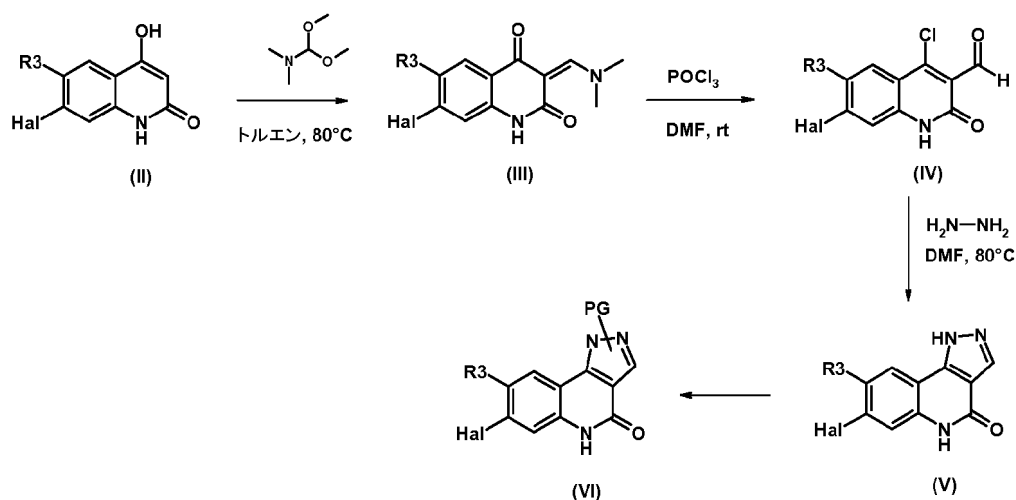
【0037】

別段の言及がない限り、基Halは、臭素、ヨウ素または塩素原子、詳細には臭素またはヨウ素原子を表す。

【0038】

【化5】

図式1: 式(VI)の中間体1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンの製造



【0039】

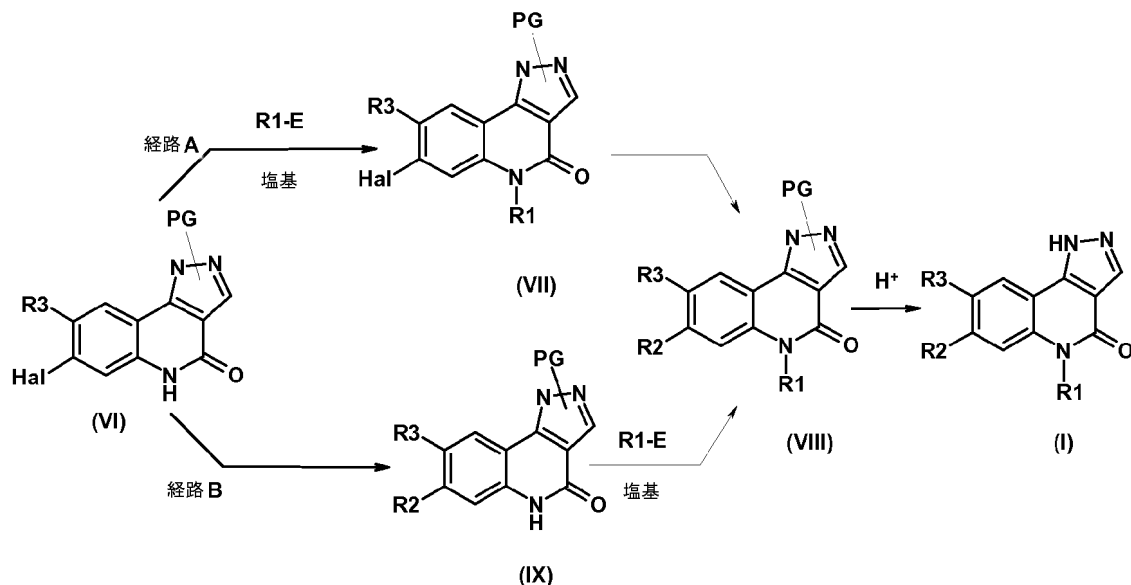
図式1に、式(VI)の主要中間体の合成を示してある。式(II)の4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン誘導体[Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, 13(4), 1069-1081に記載の方法に従って、またはその方法を改変したのちに得られたもの]のN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(DMFDMA)との反応によって、式(III)のエナミンが得られる[Tetrahedron, 2004, 60(39), 8633-8644に記載の方法の改変したものに従って]。DMFなどの不活性溶媒中、室温で化合物(II)をPOCl3で処理することで、水系後処理後に、式(IV)の誘導体4-クロロ

－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－カルボアルデヒドが得られる。「室温」という用語は、５℃から２５℃の温度を意味する。DMF、THFまたはエタノールなどの溶媒中、室温から１００℃の温度で反応させることで、好ましくは８０℃で加熱することで、ヒドラジンを式（IV）のクロロアルデヒドと縮合させることによって、式（V）の１，５－ジヒドロ－４H－ピラゾロ〔４，３－c〕キノリン－４－オンが得られる。そのピラゾールを、SEMまたはTHPなどの塩基性媒体中で安定な保護基で選択的に保護して、式（VI）の中間体を得ることができる。

【００４０】

【化６】

図式２（経路AおよびB）：式（VI）の中間体からの式（I）の化合物の製造



【００４１】

図式２に示したように、前記で定義の基 R 2 が－O－ピリジンまたは－NH－ピリジンまたは－A－Xであり、R 3 が－CO₂Hを表す場合を除く式（I）の化合物は、下記の経路に従って得ることができる。

－経路A：式（VI）の１，５－ジヒドロ－４H－ピラゾロ〔４，３－c〕キノリン－４－オンを、室温でまたは８０℃に加熱することで、DMFまたはTHFなどの不活性溶媒中、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシドまたは炭酸ナトリウム、炭酸カリウムもしくは炭酸セシウムなどの塩基の存在下に、求電子剤 R 1－E（E はハロゲンまたはトリフレートなどの良好な脱離基である。）でアルキル化することができる。式（VII）の N－アルキル化合物が支配的であり、その O－アルキル異性体が、使用される求電子剤および塩基に応じて３０％までの量で得られる。

【００４２】

式（VII）のハロゲン化誘導体は、

－DMFなどの溶媒中、ホスフィン配位子および／または弱塩基の存在下または非存在下に８０℃から１５０℃に加熱することで、ボロン酸もしくはエステルとまたはスズ誘導体と、パラジウム、例えば PdCl₂（dppf）によって触媒される有機金属カップリング反応を受けて、R 2 が基－A－Xである式（VIII）の化合物を得ることができるか；あるいは

－配位子および／または弱塩基の存在下または非存在下に、銅で触媒されるヒドロキシピリジンまたはアミノピリジン誘導体とのカップリング反応を受けて、R 2 が基－O－ピリジンまたは－NH－ピリジンである式（VIII）の化合物を得ることができる。

【００４３】

最後に、保護基 PG に従って好適な条件下で、式（VIII）の化合物のピラゾールの

脱保護後に、式 (I) の化合物が得られる。例えば、式 (V I I I) の化合物において P G が S E M または T H P を表す場合、酸性媒体中にて例えば T F A または無水希 H C l で処理することで、式 (I) の化合物を得ることが可能となる。

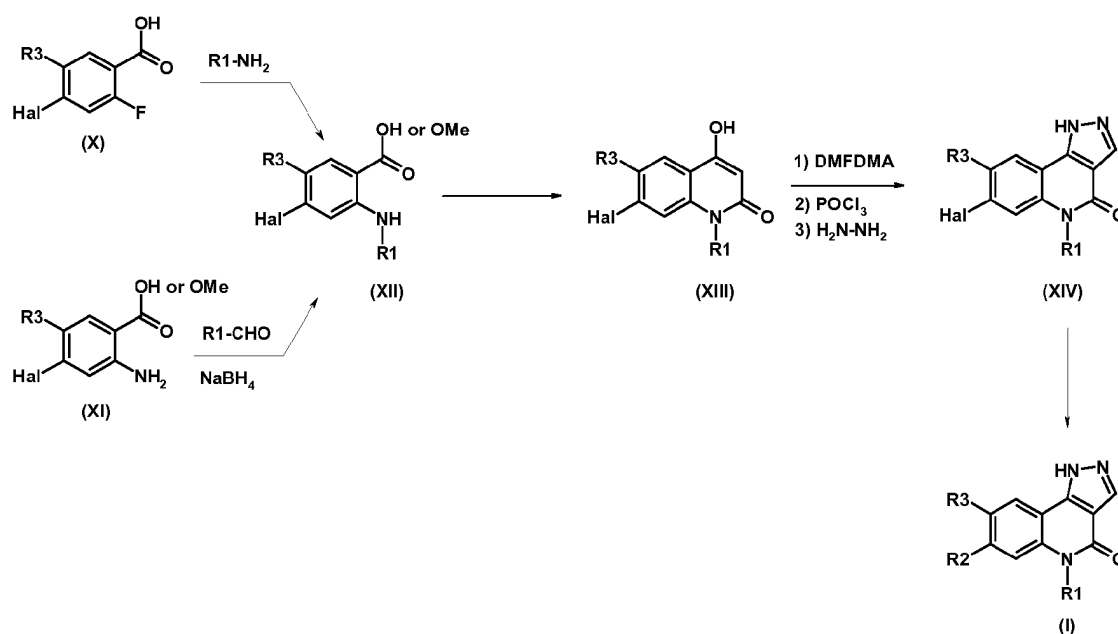
【0044】

経路 B：式 (V I) のハロゲン化誘導体について、ボロン酸もしくはエステルまたはスズ誘導体との、またはそれぞれ R₂ が基 -A-X または -O-ピリジンもしくは -NH-ピリジンであるヒドロキシピリジンもしくはアミノピリジン誘導体との有機金属カップリング反応を行って、式 (I X) の化合物を得ることができ、次にそれを、上記経路 A に記載の方法に従って、塩基存在下に求電子剤 R₁-E でアルキル化することができる。

【0045】

【化 7】

図式 3 (経路 C): 式 (XIV) の中間体 1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4,3-c] キノリン-4-オンの製造および式 (I) の化合物の製造



【0046】

求電子剤 R₁-E による式 (V I) または (I X) の中間体の N-アルキル化 (上記の経路 A および B を参照) による置換基 R₁ の導入に代わる方法は、R₃ がフッ素原子を表す場合を除き、J. Med. Chem., 2008, 51 (6), 1925-1944 に記載の方法に従って、または図式 3 に示されている式 (X I) のアニリンのアルデヒド R₁-CHO による還元的アミノ化によって、アミン R₁-NH₂ を介しての式 (X) の化合物のフッ素原子の置換を介した基 R₁ の導入に存する。得られた式 (X I I) の化合物は、式 (I I) の製造について記載の方法に従って、式 (X I I I) の化合物に変換される。式 (I I) の化合物の式 (V) の化合物への変換方法を用いて、式 (X I I I) の化合物を式 (X I V) の化合物に変換する。式 (I) の化合物は、

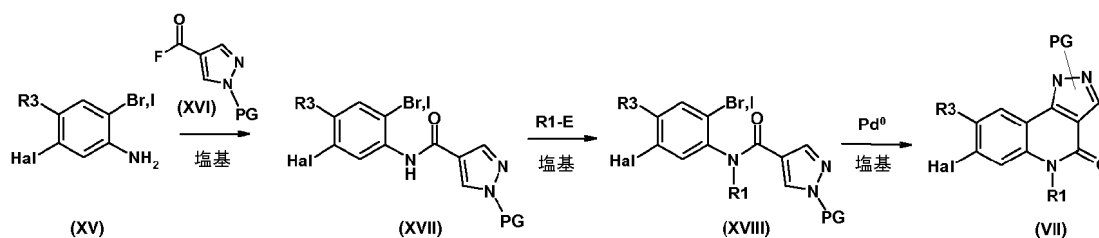
-DMF などの溶媒中、ホスフィン配位子および／または弱塩基の存在下に 80℃ から 150℃ に加熱することで、ボロン酸もしくはエステルとまたはスズ誘導体と、パラジウム、例えば PdCl₂ (dppf) によって触媒される有機金属カップリング反応を行うことで (そうして、R₂ が基 -A-X である式 (I) の化合物が得られる。)、または

-配位子および／または弱塩基の存在下に、銅で触媒されるヒドロキシピリジンまたはアミノピリジン誘導体とのカップリング反応によって、R₂ が基 -O-ピリジンまたは -NH-ピリジンである式 (I) の化合物を得ることで、式 (X I V) の化合物を直接形成される。

【0047】

【化 8】

図式 4 (経路D): 分子内ヘック反応を介した式(VII) の中間体1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンの製造



10

【0048】

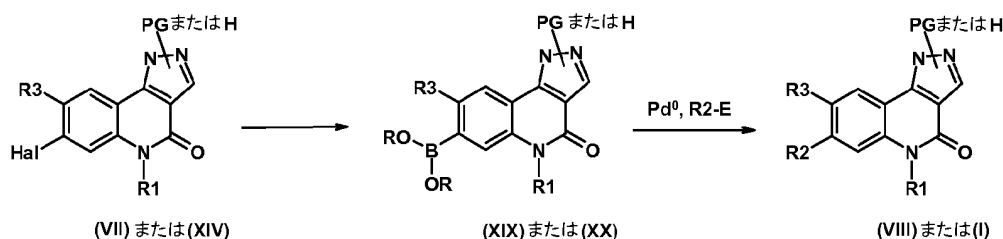
図式4には、式(VII)の化合物の合成の別経路を示してあり、式(I)の化合物を製造するのに図式2に記載の方法に従って中間体を用いることができる。THFまたはDMFなどの溶媒中、室温でtBuOKまたはNaHなどの塩基の存在下に、SEMまたはTHPなどの塩基性媒体中で安定である保護基を有する式(XVI)の酸塩化物と式(XV)のアニリンを反応させて、式(XVII)のアミドを得る。式(XVII)のアミドを、室温でまたは80℃に加熱することで、DMFまたはTHFなどの不活性溶媒中、水素化ナトリウム、カリウムtertブトキシドまたは炭酸ナトリウム、炭酸カリウムもしくは炭酸セシウムなどの塩基の存在下に、求電子性基R1-E(Eはハロゲンまたはトリフレートなどの良好な脱離基である。)でアルキル化することができる。式(XVIII)のN-アルキル化合物がそのO-アルキル異性体に対して支配的に得られ、それについて次に、DMFなどの溶媒中、トリエチルアミンまたは酢酸カリウムなどの弱い塩基の存在下に、60℃から120℃に加熱しながら、パラジウム、例えばPd(PPh₃)₄で触媒される分子内ヘック反応を行って、式(VII)の保護された1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンを得る。

20

【0049】

【化 9】

図式 5 (経路E): 式(VII) および(XIV) の中間体を介した式(I) の化合物の製造の別法



30

【0050】

図式2、3および4に記載の方法に従って得られた式(VII)または(XIV)のハロゲン化誘導体は、ジボラン誘導体、例えばピナコールジボランとのパラジウム触媒カップリング反応を介して、それぞれ式(XIX)または(XX)のボロン酸またはエステルに変換することができる。Rが水素原子を表すか、2個の基Rが一緒に結合した炭素原子であり、1以上の(C1-C4)アルキル基で置換されていても良い式(XIX)または(XX)のボロン酸またはエステルについて、ハロゲン、例えば塩素、臭素もしくはヨウ素、またはトリフレート基などの脱離基Eを有する芳香族化合物R2-Eとのパラジウム触媒スズキカップリング反応を行って、それぞれ、式(VII)の化合物を得て、それによって前記の式(I)を製造することができるか、直接式(I)の化合物を得ることができる。

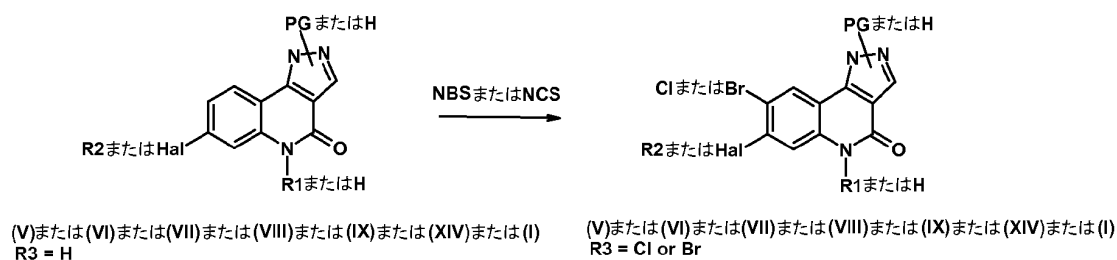
40

50

【0051】

【化10】

図式 6 (経路F): R3がハロゲンを表す1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン類の8位における官能化



10

【0052】

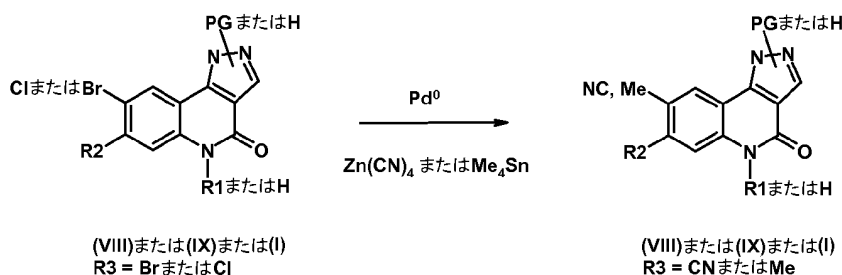
図式6に示したように、R3が水素である場合に、式(V)または(VI)または(VII)または(VIII)または(IX)または(XIV)または(I)の1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン化合物の8位へのハロゲン原子の位置選択的導入は、パラジウム、例えばPd(OAc)₂などの触媒の存在下または非存在下、脱水酢酸などの酸の存在下または非存在下に、60℃から120℃に加熱しながら、例えばNBSまたはNCSなどの試薬との芳香族求電子置換反応を介して行うことができる。

20

【0053】

【化11】

図式 7 (経路G): R3が-Meまたは-CNを表す1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン類の8位における官能化



30

【0054】

R3が塩素または臭素原子である場合、式(VII)または(IX)または(I)のハロゲン化誘導体について、テトラメチルスズとのパラジウム触媒カップリング反応を行って、R3がメチル基である式(VII)または(IX)または(I)の化合物を得ることができるか、あるいはシアン化亜鉛との反応によって、R3がニトリル基である式(VII)または(IX)または(I)の化合物を得ることができる。

40

【0055】

Xおよび/またはR3がシアノ基を含むかそれを表す場合、当業者には公知である方法に従ってそれを加水分解して、RaがHまたは1級アミドである基-COORaとすることができる(経路H)。

【0056】

Xが、RaがH以外である基-COORaを含むかそれを表す場合、それをケン化して、RaがHである基-COORaに変換することができる(経路I)。

【0057】

Xおよび/またはR3が、RaがHである基-COORaを含むかそれを表す場合、そ

50

れを活性化後に、アミンまたは重炭酸アンモニウムまたは複素環または-NH官能基を有するヘテロアリールにカップリングさせて、R₃についてR_a=R_b=Hである基-CO-NR_aR_bおよび/またはXについて基-CO-NR_aR_b、-C(O)-NR_a-(CH₂)_n-O-R_b、-C(O)-NR_a-アリール-C(O)-NR_aR_b、-C(O)-NR_a-(CH₂)_n-NR_aR_b、-C(O)-NR_a-(CH₂)_n-ヘテロアリール、-CO-複素環または-CO-ヘテロアリールを得ることができる(経路J)。

【0058】

Xが、R_bがHである基-NR_aR_bを含むかそれを表す場合、それを、弱塩基の存在下に活性化カルボン酸誘導体とカップリングさせて、基-NR_aC(O)-(C₁-C₆)アルキル、-NR_a-C(O)-(CH₂)_n-NR_aR_b、-NR_a-C(O)-アリール、-NR_a-C(O)-(C₁-C₆)アルキル-アリールまたは-NR_a-C(O)-(CH₂)_n-O-R_bを得ることができる(経路K)。

10

【0059】

Xが、R_bがHである基-NR_aR_bを含むかそれを表す場合、それを、弱塩基の存在下にスルホニルクロライドと反応させて、基-NR_a-SO₂-(CH₂)_n-アリール、-NR_a-SO₂-(CH₂)_n-NR_aR_b、-NR_a-SO₂-R_b、-NR_a-SO₂-アリール-O-アリールまたは-NR_a-SO₂-アリール-(CH₂)_n-NR_a-C(O)-R_bを得ることができる(経路L)。

【0060】

Xが、R_aが水素である基-NR_aC(O)-(C₁-C₆)アルキル、-NR_a-C(O)-(CH₂)_n-NR_aR_b、-NR_a-C(O)-アリール、-NR_a-C(O)-(C₁-C₆)アルキル-アリール、-NR_a-C(O)-(CH₂)_n-O-R_b、-NR_a-SO₂-(CH₂)_n-アリール、-NR_a-SO₂-(CH₂)_n-NR_aR_b、-NR_a-SO₂-R_b、-NR_a-SO₂-アリール-O-アリールまたは-NR_a-SO₂-アリール-(CH₂)_n-NR_b-C(O)-R_bを含むかそれを表す場合、それを、塩基の存在下に式(C₁-C₆)アルキル-LGの求電子剤(LGは脱離基である。)と反応させて、R_aが-(C₁-C₆)アルキルを表す基-NR_aC(O)-(C₁-C₆)アルキル、-NR_a-C(O)-(CH₂)_n-NR_aR_b、-NR_a-C(O)-アリール、-NR_a-C(O)-(C₁-C₆)アルキル-アリール、-NR_a-C(O)-(CH₂)_n-O-R_b、-NR_a-SO₂-(CH₂)_n-アリール、-NR_a-SO₂-(CH₂)_n-NR_aR_b、-NR_a-SO₂-R_b、-NR_a-SO₂-アリール-O-アリールまたは-NR_a-SO₂-アリール-(CH₂)_n-NR_b-C(O)-R_bを得ることができる(経路M)。

20

30

【0061】

Xがハロゲンである場合、パラジウム(0)または銅(I)触媒の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下に、それをアミンで置換することで、Xが基-NR_aR_b、-NR_a-(CH₂)_n-O-R_b、-NR_a-複素環または-NR_a-アリールを表す化合物を得ることができる(経路N)。

【0062】

Xが1級もしくは2級アミン官能基を含む場合、それについて、水素化物型の還元剤の存在下に、アルデヒドとの還元的アミノ化反応を行うことで、相当するアミンを得ることができる(経路O)。

40

【0063】

Xがヒドロキシル官能基を含む場合、それについてフッ素化反応を行うことができる(経路P)。

【0064】

Xが基-(C₁-C₆)アルコキシを表す場合、それについて加水分解反応を行って、R_aがHである基-O-R_aを得ることができる(経路Q)。

【0065】

Aがヘテロアリール、例えばピリジンを表す場合、それを酸化して、ヘテロアリールの

50

N-オキサイド類縁体を得ることができる（経路R）。

【0066】

図式1から7において、原料化合物および試薬は、それらの製造方法が記載されていない場合、市販されているか、文献に記載されており、あるいは文献に記載であって当業者には公知の方法に従って製造することができる。

【0067】

本発明の態様の別のものによれば、本発明の主題は、式(I I)から(X X)の化合物でもある。これらの化合物は、式(I)の化合物を合成するための中間体、詳細には中間体(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X I I I)、(X I V)、(X V I I)、(X V I I I)、(X I X)および(X X)として有用である。

10

【0068】

下記の実施例は、本発明によるある種の化合物の製造を説明するものである。これら実施例は本発明を限定するものではなく、本発明を説明する上で役立つものであるに過ぎない。下記における表は、本発明による多くの化合物の化学構造および物理特性を説明するものである。

【0069】

下記の略称および経験式を用いる。

【0070】

E t O A c : 酢酸エチル

20

C u I : ヨウ化銅

D C M : ジクロロメタン

D C E : ジクロロエタン

D H P : ジヒドロピラニル

D M F : N, N-ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

E t O H : エタノール

H C l : 塩化水素

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

L C M S : 液体クロマトグラフィー/質量分析

30

M e O H : メタノール

M e T H F : 2-メチルテトラヒドロフラン

M H z : メガヘルツ

N a H : 水素化ナトリウム

N a C l : 塩化ナトリウム

N a B H ₄ : 水素化ホウ素ナトリウム

N a H C O ₃ : 炭酸水素ナトリウム

N a ₂ S O ₄ : 硫酸ナトリウム

N B S : N-ブロモコハク酸イミド

N C S : N-クロロコハク酸イミド

40

N M P : N-メチル-2-ピロリドン

P d C l ₂ (d p p f) : [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(I I)

P d (P P h ₃) ₄ : テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

P d (μ-Br) (t B u ₃ P)] ₂ : ジ-μ-ブロモビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)ジパラジウム(I)

P d (O A c) ₂ : 酢酸パラジウム(I I)

P O C l ₃ : ホスホリルクロライド

t B u O K : カリウムtert-ブトキシド

T F A : トリフルオロ酢酸

50

THF：テトラヒドロフラン
 THP：テトラヒドロピラニル
 SEM：2－（トリメチルシリル）エトキシ] メチル
 Zn(CN)₄：シアン化亜鉛
 °C：摂氏
 min：分
 mL：ミリリットル
 mmol：ミリモル
 ppm：百万分率。

【0071】

10

下記の文において、

－下記に記載のプロトン磁気共鳴スペクトラム (¹H NMR) は、DMSO-d₆ ピークを基準として用い、DMSO-d₆ 中にて400MHzまたは500MHzで記録される。化学シフトδは、百万分立 (ppm) で表される。観察されるシグナルは、s＝一重線；d＝二重線；t＝三重線；m＝多重線またはb r s＝広い一重線として表される。

－下記のLCMSの特徴は、使用され下記で詳細に説明される高速液体クロマトグラフィー分析方法（AからJ）、質量分析によって確認されるMH⁺ピークおよび分単位で表される化合物の保持時間の順に示されている。

【0072】

20

＊方法A

装置：1100型 (Agilent) またはAlliance型 (Waters) のHPLCライン；MSD型 (Agilent) またはZQ型 (Waters) の単純型四重極質量分析計；

カラム：Symmetry C18 3.5μm (2.1×50mm) Waters；

溶媒A：H₂O+0.005%TFA；溶媒B：CH₃CN+0.005%TFA；

流量：0.4mL/分；

勾配A/B：100/0 (t0分) から0/100 (t10分) から0/100 (t15分)；

検出：UV220nm；

イオン化：エレクトロスプレー陽イオンモードESI+。

30

【0073】

＊方法B：勾配A/Bの変化を行う方法A

勾配A/B：100/0 (t0分) から0/100 (t30分) から0/100 (t35分)。

【0074】

＊方法C

装置：1100型 (Agilent) またはAlliance型 (Waters) のHPLCライン；MSD型 (Agilent) またはZQ型 (Waters) の単純型四重極質量分析計；

カラム：X Terra C18 3.5μm (2.1×50mm) Waters；

溶媒A：H₂O+NH₄OAc 10mM pH7；溶媒B：CH₃CN
 流量：0.4mL/分；

40

勾配A/B：100/0 (t0分) から10/90 (t10分) から10/90 (t15分)；

検出：UV220nm；

イオン化：エレクトロスプレー陽イオンモードESI+。

【0075】

＊方法D

装置：UPLCAcquityライン (Waters)；SQD質量分析計 (Waters)；

50

カラム：BEH-C18 (2.1×50mm) 1.7 μm (Waters)；カラム温度：55℃；

溶媒A：H₂O+0.02% HCOOH；溶媒B：CH₃CN+0.02% HCOOH；

流量：1 mL/分；

勾配A/B：98/2 (t 0分) から2/98 (t 4分) から2/98 (t 4.5分)；

検出：UV 220 nm；

イオン化：エレクトロスプレー陽イオンモードESI+。

【0076】

10

＊方法E

装置：1100型 (Agilent) またはAlliance型 (Waters) のHPLCライン；MSD型 (Agilent) またはZQ型 (Waters) の単純型四重極質量分析計；

カラム：Luna C18 (2)-HST Phenomenex (30×2mm) 2.5 μm；カラム温度：50℃；

溶媒A：H₂O+0.05% TFA；溶媒B：CH₃CN+0.035% TFA；

流量：1 mL/分；

勾配A/B：100/0 (t 0分) から0/100 (t 2.5分) から0/100 (t 3.5分)；

20

検出：UV 220 nm；

イオン化：エレクトロスプレー陽イオンモードESI+。

【0077】

＊方法F

装置：1100型 (Agilent) またはAlliance型 (Waters) のHPLCライン；MSD型 (Agilent) またはZQ型 (Waters) の単純型四重極質量分析計；

カラム：Symmetry C18 (50×2.1mm) 3.5 μm (Waters)；カラム温度：40℃；

溶媒A：H₂O+0.05% TFA；溶媒B：CH₃CN+0.035% TFA；

30

流量：0.5 mL/分；

勾配A/B：100/0 (t 0分) から0/100 (t 7分)；

検出：UV 220 nm；

イオン化：エレクトロスプレー陽イオンモードESI+。

【0078】

＊方法G

装置：UPLC Acquityライン (Waters)、SQD質量分析装置 (Waters)；

カラム：BEH C18 (50×2.1mm) 1.7 μm (Waters)；カラム温度：55℃；

40

溶媒A：H₂O+0.05% TFA；溶媒B：CH₃CN+0.035% TFA；

流量：0.8 mL/分；

勾配A/B：98/2 (t 0分) から0/100 (t 2.4分) から0/100 (t 3分)；

検出：UV 220 nm；

イオン化：エレクトロスプレー陽イオンモードESI+。

【0079】

＊方法H

装置：Waters UPLC；

カラム：BEH C18 (2.1×50mm) 1.7 μm；

50

溶媒A：H₂O＋0.05% HCO₂H；溶媒B：CH₃CN＋0.035% HCO₂H；

流量：0.9 mL／分；

勾配A／B：95／5（t 0分）から5／95（t 1.1分）から5／95（t 1.7分）；

検出：220 nM；

イオン化：エレクトロスプレー陽イオンモードESI＋。

【0080】

＊方法H'：溶離液を変えた方法H

溶媒A：H₂O＋0.1% HCO₂H；溶媒B：CH₃CN＋0.08% HCO₂H；

勾配A／B：95／5（t 0分）から5／95（t 1.1分）から5／95（t 1.7分）；

【0081】

＊方法I

装置：Waters UPLC；

カラム：Waters XBridge C18（4.6×50 mm） 2.5 μm；

溶媒A：H₂O＋0.1% HCO₂H；溶媒B：CH₃CN＋0.08% HCO₂H；

勾配A／B：97／3（t 0分）から40／60（t 3.5分）から2／98（t 4分）から2／98（t 5分）；

検出：220 nM；

イオン化：エレクトロスプレー陽イオンモードESI＋。

【0082】

＊方法I'：溶離液を変えた方法H

溶媒A：H₂O＋0.05% TFA；溶媒B：CH₃CN＋0.05% TFA；

勾配A／B：95／5（t 0分）から95／5（t 0.3分）から5／95（t 3.5分）から5／95（t 4分）。

【0083】

＊方法J

装置：Waters UPLC；

カラム：Jsphere（3.3×2.1 mm） 4 μm；

溶媒A：H₂O＋0.05% TFA；溶媒B：CH₃CN＋0.05% TFA；

勾配A／B：98／2（t 0分）から98／2（t 1分）から5／95（t 5分）から5／95（t 6.25分）；

検出：220 nM；

イオン化：エレクトロスプレー陽イオンモードESI＋。

【0084】

〔実施例1〕：7-（ピリド-2-イル）-5-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン塩酸塩（化合物1）

段階1. 1.（3E, Z）-7-ブロモ-3-〔（ジメチルアミノ）メチリデン〕キノリン-2, 4（1H, 3H）-ジオン

三頸フラスコにおいて、7-ブロモ-4-ヒドロキシキノリン-2（1H）-オン（12.3 g、51.2 mmol）トルエンの（250 mL）中懸濁液に、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（103 mL、0.77 mol）を加える。反応混合物を80摂氏で24時間攪拌し、冷却して室温とし、濾過する。得られた固体をトルエンで洗浄し、真空乾燥して、（3E, Z）-7-ブロモ-3-〔（ジメチルアミノ）メチリデン〕キノリン-2, 4（1H, 3H）-ジオン13.5 gをベージュ色固体の形態で得られる（収率：89％）。

LCMS（方法C）：MH⁺=295.0、RT=5.86分。

【0085】

10

20

30

40

50

段階 1. 2. 7-ブロモ-4-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボアルデヒド

(3 E, Z)-7-ブロモ-3-[(ジメチルアミノ)メチリデン]キノリン-2, 4-(1 H, 3 H)-ジオン (5 g、16.9 mmol) の DMF (50 mL) 中懸濁液に 0℃で、ホスホリルクロライド (1.9 mL、20.3 mmol) を滴下する。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、氷水に投入する。生成した沈澱を濾過し、真空乾燥して、7-ブロモ-4-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボアルデヒド 4.6 g を黄色固体の形態で得る (収率: 81%)。

LCMS (方法 A): $MH^+ = 288.0$ 、RT = 6.38 分。

【0086】

10

段階 1. 3. 7-ブロモ-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

7-ブロモ-4-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボアルデヒド (8.0 g、27.9 mmol) の DMF (150 mL) 中溶液に 80℃で、ヒドラジン水和物 (2 mL、33.5 mmol) を加える。反応媒体を 80℃で 24 時間攪拌し、冷却して室温とし、濾過する。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して、7-ブロモ-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン 5.3 g を淡黄色粉末の形態で得る (収率: 72%)。

LCMS (方法 A): $MH^+ = 264.1$ 、RT = 5.27 分。

【0087】

20

段階 1. 4. 7-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 7-ブロモ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

7-ブロモ-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (17.95 g、67.97 mmol) の DMF (1 リットル) 中溶液に、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (18.6 mL、204 mmol) およびパラートルエンスルホン酸 (1.29 g、6.80 mmol) を室温に加える。反応媒体を室温で 72 時間攪拌し、飽和 $NaHCO_3$ に投入し、EtOAc で抽出する。有機相を飽和 $NaCl$ 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮乾固させて、褐色固体を得る。固体をジイソプロピルエーテルに取り、濾過後に、橙赤色粉末 18.8 g (収率: 71%) が得られる。

30

LCMS (方法 A): $MH^+ = 350.1$ 、RT = 5.28 分。

【0088】

段階 1. 5. 7-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 7-ブロモ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

7-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 7-ブロモ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (17.3 g、49.7 mmol) の脱水 MeTHF (170 mL) 中懸濁液に 70℃で、 $t-BuOK$ (11.2 g、99.4 mmol) 少量ずつ加える。70℃で 15 分間攪拌後、トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (14.4 mL、99.4 mmol) を滴下する。脱水 MeTHF 180 mL を加えた後に、反応媒体を 70℃で 2 時間攪拌する。2 時間後、追加の $t-BuOK$ (11.14 g、49.7 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (7.2 mL、49.7 mmol) を 70℃で加える。反応媒体を 70℃で 2 時間 30 分攪拌する。反応媒体を濃縮し、残留物を DCM に取る。溶液を水で洗浄し、次に飽和 $NaCl$ 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮乾固させて褐色固体を得て、

40

50

それをジイソプロピルエーテル／アセトン混合物（２／１）に取り、１６時間攪拌して、白色粉末１２．１ｇ（収率：５７％）を得る。

LCMS（方法E）：MH⁺＝３４７．９、RT＝５．２７分。

【００８９】

段階１．６．７－（ピリド－２－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オンおよび７－（ピリド－２－イル）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン

窒素下にマイクロ波リアクターに入った７－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オンおよび７－ブロモ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン（１．０ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）の脱水DMF（２０ｍＬ）中懸濁液に、２－ピリジルトリーｎ－ブチルスタンナン（１．２１ｍＬ、３．０２ｍｍｏｌ）および触媒Pd（t-Bu₃P）₂（３５６ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を加える。リアクターを密閉し、反応媒体をマイクロ波照射下に１２０℃で１０分間攪拌する。混合物を濃縮乾固させ、EtOAcに取る。溶液を飽和NaHCO₃溶液、飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮乾固させてベージュ色固体を得る。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー（DCM／EtOH：９５／５から８５／１５）による精製後に、白色粉末０．３８ｇが得られる（収率：３８％）。

LCMS（方法A）：MH⁺＝４２９．２、RT＝８．１４分。

【００９０】

段階１．７．７－（ピリド－２－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン塩酸塩

７－（ピリド－２－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オンおよび７－（ピリド－２－イル）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン（６０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のDCM（１ｍＬ）中溶液に、４Ｍ無水塩化水素のジオキサン中溶液（３５０μＬ、１．４０ｍｍｏｌ）を加える。室温で１時間攪拌後、懸濁液を濾過し、固体を真空乾燥して、７－（ピリド－２－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン５９ｍｇをベージュ色粉末の形態で得る（塩酸塩、０．８８H₂O；定量的収率）。

LCMS（方法A）：MH⁺＝３４５．０、RT＝６．６３分。

¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆）：δ ppm ８．７９（dd、１H）８．４７（brs、１H）８．３９（s、１H）８．３５（d、１H）８．２６（d、１H）８．１４（dd、１H）８．１０（t、１H）７．５１－７．５８（m、１H）５．４７（d、１H）５．４２（d、１H）。

【００９１】

〔実施例２〕：７－（２－アミノピリド－３－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン塩酸塩（化合物２）

段階２．１．７－（３－アミノピリド－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オン

７－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－４－オンおよび７－ブロモ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（２，２

， 2-トリフルオロエチル)-1， 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4， 3-c]キノリン-4-オン(9.7g、19.4mmol)、炭酸カリウム(5.3g、38.4mmol)、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)ピリド-2-アミン(4.82g、21.9mmol)、脱水DMF 14mL、脱気水1.8mL、および触媒PdCl₂(dppf)(0.79g、0.96mmol)をその順に、アルゴン下でマイクロ波リアクターに導入する。リアクターを密閉し、混合物をマイクロ波照射下に130℃で10分間攪拌する。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液に投入し、30分間攪拌する。沈殿を濾過し、水で洗浄し、イソプロパノールに取る。濾過および乾燥後に、灰色粉末7.58gが得られる(収率:88%)。

10

LCMS(方法D):MH⁺=444.2、RT=0.87分。

【0092】

段階2.2.7-(2-アミノピリド-3-イル)-5-(2， 2， 2-トリフルオロエチル)-1， 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4， 3-c]キノリン-4-オン塩酸塩

段階1.7.に記載の手順に従って、7-(3-アミノピリド-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2， 2， 2-トリフルオロエチル)-1， 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4， 3-c]キノリン-4-オンを無水HCl/ジオキサン(4M)で処理することで、ベージュ色粉末の形態で生成物が得られる(塩酸塩、2H₂O;収率89%)。

LCMS(方法A):MH⁺=360.1、RT=4.83分。

20

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆):δ ppm 14.22(b r s、1H) 8.20-8.60(m、2H) 8.11(dd、1H) 7.95(dd、1H) 7.87(s、1H) 7.80(b r s、2H) 7.50(d、1H) 7.06(dd、1H) 5.35(d、1H) 5.31(d、1H)。

【0093】

[実施例3]:7-(ピリド-3-イルオキシ)-5-(2， 2， 2-トリフルオロエチル)-2， 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4， 3-c]キノリン-4-オン塩酸塩(化合物99)

段階3.1.7-ブロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1， 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4， 3-c]キノリン-4-オンおよび7-ブロモ-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1， 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4， 3-c]キノリン-4-オン

30

7-ブロモ-1， 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4， 3-c]キノリン-4-オン[段階1.3.に記載](1.49g、5.64mmol)の脱水DMF(30mL)中懸濁液に、炭酸セシウム(2.0g、6.21mmol)および[2-(クロロメトキシ)エチル](トリメチル)シラン(10mL、56.4mmol)を滴下する。反応混合物を窒素下に室温で16時間攪拌し、水に投入し、THF/EtOAc混合物(50/50)で抽出する。有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮乾固させる。得られた残留物を、シリカでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH:100/0から98/2)によって精製して、黄色固体1.45gを得る(収率:61%)。

40

LCMS(方法A):MH⁺=396.1、RT=8.77分。

【0094】

段階3.2.7-ブロモ-5-(2， 2， 2-トリフルオロエチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1， 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4， 3-c]キノリン-4-オンおよび7-ブロモ-5-(2， 2， 2-トリフルオロエチル)-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1， 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4， 3-c]キノリン-4-オン

加熱して60℃とした7-ブロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1， 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4， 3-c]キノリン-4-オン、7-ブロ

50

モ-2- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (10.0 g、25.4 mmol) および炭酸セシウム (24.8 g、76.1 mmol) の Me THF (130 mL) 中懸濁液に、トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (5.5 mL、38.0 mmol) を滴下する。混合物を 60℃ で 3 時間攪拌する。反応媒体を冷却し、濃縮乾固させる。得られた残留物を水に取り、濾過し、乾燥させる。フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキセン/EtOAc: 90/10 から 50/50) によって精製した後、白色粉末 6.67 g が得られる (収率: 55%)。

LCMS (方法 A): $MH^+ = 476.3$ 、 $RT = 10.64$ 分。

【0095】

段階 3. 3. 7- (ピリド-3-イルオキシ) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 7- (ピリド-3-イルオキシ) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

アルゴン下で、リアクター中に 7-ブromo-1- [2- (トリメチルシリル) エトキシ] -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 7-ブromo-2- [2- (トリメチルシリル) エトキシ] -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (0.2 g、0.42 mmol)、3-ヒドロキシピリジン (0.12 g、1.26 mmol)、触媒 CuI (80 mg、0.42 mmol)、配位子 1, 1, 1-トリス (ヒドロキシメチル) エタン (50 mg、0.42 mmol)、炭酸セシウム (0.55 g、1.68 mmol)、脱水 DMF 0.4 mL およびジオキサン 1.5 mL をその順で導入する。リアクターを密閉し、混合物を 110℃ で 17 時間高攪拌する。冷却後、混合物をセライトで濾過し、EtOAc で洗浄する。溶液を水および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮乾固させて褐色ガム状物 195 mg を得て、それを次の段階で用いる。

LCMS (方法 E): $MH^+ = 491.4$ 、 $RT = 2.36$ 分。

【0096】

段階 3. 4. 7- (ピリド-3-イルオキシ) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン塩酸塩

7- (ピリド-3-イルオキシ) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 7- (ピリド-3-イルオキシ) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (0.19 g、0.39 mmol) のジオキサンに溶解させた無水塩化水素 (4M) (10 mL) 中懸濁液を、室温で 18 時間攪拌する。懸濁液を濾過し、固体を DCM で洗浄し、C18 逆相でのフラッシュクロマトグラフィー ($H_2O/MeCN: 100/0$ から $0/100$) によって精製する。得られたガム状物を 1M 塩酸溶液に溶かし、濃縮乾固させて、白色粉末 78 mg を得る (1.2 塩酸塩、1.15 H_2O ; 収率: 58%)。

LCMS (方法 A): $MH^+ = 361.2$ 、 $RT = 6.65$ 分。

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ ppm 8.66 (d、1H) 8.56 (d、1H) 8.41 (s、1H) 8.30 (d、1H) 7.84 (d、1H) 7.73 (dd、1H) 7.62 (s、1H) 7.19 (dd、1H) 5.27 (d、1H) 5.23 (d、1H)。

【0097】

[実施例 4]: 5- (2, 2-ジフルオロエチル) -7- (ピリド-4-イル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン塩酸塩 (化合物 102)

段階 4. 1. 7- (ピリド-4-イル) -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ]

] メチル} - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7-(ピリド-4-イル)-2-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

マイクロ波リアクターに入った7-ブロモ-1-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7-ブロモ-2-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン [段階3. 1. に記載] (18. 2 g、46. 2 mmol) のDMF (150 mL) 中溶液に、窒素下に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 (11. 4 g、55. 4 mmol)、2 M K_3PO_4 水溶液 (47 mL、92. 4 mmol) および触媒 $PdCl_2(dppf)$ (1. 88 g、2. 31 mmol) をその順で加える。リアクターを密閉し、反応混合物をマイクロ波照射下に150℃で20分間攪拌する。反応混合物を濃縮後、シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 0/100から95/5) による精製によって、7-(ピリド-4-イル)-1-[2-(トリメチルシリル) エトキシ] - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7-(ピリド-4-イル)-2-[2-(トリメチルシリル) エトキシ] - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン12. 4 gが白色固体の形態で得られる (収率: 54%)。

LCMS (方法A) $MH^+ = 393. 2$ 、 $RT = 6. 60$ および $6. 74$ 分 (SEM基で保護されたピラゾールの異性体)。

【0098】

段階4. 2. 5-(2, 2-ジフルオロエチル)-7-(ピリド-4-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび5-(2, 2-ジフルオロエチル)-7-(ピリド-4-イル)-2-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

7-(ピリド-4-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7-(ピリド-4-イル)-2-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (0. 40 g、1. 0 mmol) のDMF (8 mL) 中溶液に、炭酸セシウム (0. 66 g、2. 04 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸2, 2-ジフルオロエチル (0. 33 mL、2. 55 mmol) を加える。混合物を室温で24時間攪拌し、水に投入し、EtOAcで抽出する。有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮乾固させる。フラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOH: 100/0から95/5) によるシリカでの精製によって、橙赤色固体108 mgが得られる (収率: 23%)。

LCMS (方法A) $MH^+ = 457. 3$ 、 $RT = 6. 94$ 分。

【0099】

段階4. 3. 5-(2, 2-ジフルオロエチル)-7-(ピリド-4-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン塩酸塩

5-(2, 2-ジフルオロエチル)-7-(ピリド-4-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび5-(2, 2-ジフルオロエチル)-7-(ピリド-4-イル)-2-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (100 mg、0. 22 mmol) のDCM (2 mL) 中溶液に、4 M 無水塩化水素のジオキサン中溶液 (1. 10 mL、4. 38 mmol) を室温で加える。室温で24時間攪拌後、混合物を濾過する。得られた固体をイソプロパノールに取り、濾過し、真空乾燥して、白色粉末74 mgを得る (塩酸塩、収率: 94%)。

LCMS (方法A) : $MH^+ = 327. 0$ 、 $RT = 4. 86$ 。

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ ppm 8.96–9.03 (m、2H) 8.37–8.56 (m、4H) 8.19 (s、1H) 7.98 (d、1H) 6.43 (tt、1H) 5.04 (td、2H)。

【0100】

[実施例5] : 5-(プロパン-2-イル)-7-(ピリド-4-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン塩酸塩(化合物107)

段階5. 1. 4-ブロモ-2-(プロパン-2-イルアミノ)安息香酸

マイクロ波リアクター中、イソプロピルアミン(134.9 g、2.28 mol)、 t -ブタノール10 mLおよび4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸(10 g、45.7 mmol)を少量ずつ加え、一緒に混合する。リアクターを密閉し、混合物をマイクロ波照射下に150℃で45分間攪拌する。無色溶液を冷却し、氷水に投入し、氷酢酸を加える。生成した白色沈殿を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥する。白色固体7.9 gが得られる(収率: 67%)。

LCMS(方法A) $\text{MH}^+ = 257.1$ 、RT = 8.11分。

【0101】

段階5. 2. 4-ブロモ-2-[(3-エトキシ-3-オキソプロパノイル)(プロパン-2-イル)アミノ]安息香酸

4-ブロモ-2-(プロパン-2-イルアミノ)安息香酸(6.8 g、26.64 mmol)のDCM(260 mL)中溶液に、トリエチルアミン(4 mL、31.6 mmol)を加え、次にマロン酸エチルクロライド(4.0 mL、31.6 mmol)を滴下する。混合物を室温で2時間攪拌し、次に1 M塩酸溶液に投入し、EtOAcで抽出する。有機相を水および飽和NaCl水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮乾固させる。淡黄色固体7.15 gが得られる(収率: 72%)。

LCMS(方法A) : $\text{MH}^+ = 372.1$ 、RT = 7.42分。

【0102】

段階5. 3. 7-ブロモ-2,4-ジオキソ-1-(プロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル

4-ブロモ-2-[(3-エトキシ-3-オキソプロパノイル)(プロパン-2-イル)アミノ]安息香酸(6.2 g、16.7 mmol)のDCE(170 mL)中溶液に、0℃でトリエチルアミン(3.5 mL、25.1 mmol)を加え、次に塩化チオニル(1.45 mL、20.6 mmol)を加える。室温で3時間攪拌後、反応媒体をDCMで希釈し、HCl水溶液(1 M)で洗浄する。有機相を飽和 NaHCO_3 水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮乾固させる。得られた油状物をフラッシュクロマトグラフィー(トルエン/EtOAc: 100/0から90/10)によって精製して、白色固体2.23 gが得られる(収率: 52%)。

LCMS(方法A) $\text{MH}^+ = 354.2$ 、RT = 9.58分。

【0103】

段階5. 4. 7-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-(プロパン-2-イル)キノリン-2(1H)-オン

7-ブロモ-2,4-ジオキソ-1-(プロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル(1.5 g、4.23 mmol)の水酸化ナトリウム(2 M溶液、32 mL、64 mmol)中懸濁液を加熱還流する。反応媒体は均一となり、3時間後に懸濁液が再度認められる。NMP 6 mLを加えて均一とし、得られた混合物を12時間還流する。冷却して室温とした溶液を、6 M塩酸溶液に投入して白色沈殿を得て、それを濾過する。水で洗い、沈殿を真空乾燥した後に、白色固体1.1 gが得られる(収率: 91%)。

LCMS(方法A) $\text{MH}^+ = 284.1$ RT = 6.99分。

【0104】

段階5. 5. (3E, Z)-7-ブロモ-3-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-(プロパン-2-イル)キノリン-2,4(1H,3H)-ジオン

段階 1. 1. に記載の方法に従って、7-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-(プロパン-2-イル)キノリン-2(1H)-オン(1.2 g、4.25 mmol)のトルエン(43 mL)中溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(8.8 mL、63.8 mmol)を加える。その溶液を80℃で8時間加熱する。得られた混合物を濃縮乾固させて淡黄色固体を得て、それをジイソプロピルエーテルに取る。濾過後、白色固体321 mgが得られる(収率:92%)。

LCMS(方法A) $MH^+ = 338.1$ 、RT=8.39分。

【0105】

段階 5. 6. 7-ブロモ-4-クロロ-2-オキソ-1-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボアルデヒド

10

段階 1. 2. に記載の方法に従って、(3E, Z)-7-ブロモ-3-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-(プロパン-2-イル)キノリン-2,4(1H,3H)-ジオン(1.32 g、3.9 mmol)のDMF(10 mL)中溶液に、0℃でPOCl₃(0.44 mL、4.70 mmol)を滴下する。溶液を室温で3時間攪拌し、氷水に投入して沈殿を得る。濾過および沈殿の真空乾燥後に、黄色固体1.2 gが得られる(収率:93%)。

LCMS(方法A) $MH^+ = 327.1$ 、RT=7.29分。

【0106】

段階 5. 7. 7-ブロモ-5-(プロパン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

20

段階 1. 3. に記載の方法に従って、7-ブロモ-4-クロロ-2-オキソ-1-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボアルデヒド(1.0 g、3.08 mmol)のDMF(30 mL)中溶液に0℃で、ヒドラジン水和物(0.19 mL、3.70 mmol)を加える。室温で8時間攪拌後、反応混合物を水に投入する。生成した橙赤色沈殿を濾過し、水で洗浄し、次に真空乾燥して、橙赤色固体859 mgが得られる(収率:73%)。

LCMS(方法A) $MH^+ = 306.1$ 、RT=6.88分。

【0107】

段階 5. 8. 5-(プロパン-2-イル)-7-(ピリド-4-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

30

マイクロ波リアクターに入れた7-ブロモ-5-(プロパン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン(0.25 g、0.82 mmol)のDMF(8 mL)中溶液に、炭酸セシウム(0.8 g、2.5 mmol)、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(0.25 g、1.22 mmol)および触媒PdCl₂(dppf)(60 mg、0.08 mmol)を加える。リアクターを密閉し、混合物をマイクロ波照射下に150℃で20分間攪拌する。反応媒体をEtOAc/THF混合物(50/50)で希釈し、水および次に飽和NaCl水溶液で洗浄する。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濃縮乾固させる。フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH:100/0から90/10)による精製後に、白色固体45 mgが得られる(収率:19%)。

40

LCMS(方法A): $MH^+ = 305.2$ 、RT=4.98分。

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ ppm 8.92(d, 2H) 8.23-8.44(m, 4H) 8.11(s, 1H) 7.90(d, 1H) 5.48(br s, 1H) 1.64(d, 6H)。

【0108】

[実施例 6]: 8-フルオロ-7-(ピリド-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン塩酸塩(化合物109)

段階 6. 1. 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

50

1 H-ピラゾール-4-カルボン酸 (50 g、446 mmol) の DMF (500 mL) 中懸濁液に、パラトルエンスルホン酸 (8.48 g、44 mmol) および DHP (132 mL、1561 mmol) を加える。反応媒体は黄色となり、次に室温で 20 時間攪拌後に黒色となる。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液に投入し、EtOAc で抽出する。6 M 塩酸溶液を加えることで水相を pH 3 の酸性とする。生成した沈殿を濾過し、水で洗浄し、次に 50 °C で真空乾燥して、白色粉末 61.2 g を得る (収率: 70%)。

LCMS (方法 D): MH⁺ = 197.1、RT = 0.60 分。

【0109】

段階 6. 2. 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸フルオリド

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (31.7 g、61 mmol) の DCM (650 mL) 中溶液に 0 °C で、ピリジン (77 mL、0.97 mol) およびフッ化シアン (41 mL、0.48 mmol) を滴下する。反応媒体を室温で 4 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液に投入し、DCM で抽出する。有機相を水と次に飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮乾固させて、褐色油状物 29.1 g を得る (収率: 91%)。

LCMS (方法 D): [M+NH₄]⁺ = 216.6、RT = 0.95 分。

【0110】

段階 6. 3. N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

窒素下に、5-クロロ-4-フルオロ-2-ヨードアニリン (5.0 g、22.3 mmol) の脱水 THF (250 mL) 中溶液に室温でカリウム t-ブトキシド (12.52 g、111.6 mmol) を加える。15 分間攪拌後、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸フルオリド (5.67 g、24.6 mmol) の脱水 THF (30 mL) 中溶液を滴下する。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液に投入し、EtOAc で抽出する。有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮乾固させる、シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキセン/EtOAc: 95/5 から 80/20) による精製後、赤色固体が得られ、それをアミン相でのフラッシュクロマトグラフィー (DCM) によって精製して、白色固体 2.84 g が得られる (収率: 31%)。

LCMS (方法 E): MH⁺ = 404.0、RT = 2.29 分。

【0111】

段階 6. 4. N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

65 °C に加熱した N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1.26 g、3.13 mmol) の脱水 MeTHF (55 mL) 中溶液に、カリウム t-ブトキシド (421 mg、3.76 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル (0.54 mL、3.76 mmol) を加える。反応混合物を 65 °C で 2 時間攪拌し、冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液に投入し、EtOAc で抽出する。有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮乾固させる。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOAc: 100/0 から 95/5) による精製後に、橙赤色固体 2.32 g が得られる (収率: 73%)。

LCMS (方法 G): MH⁺ = 404.0、RT = 1.82 分。

【0112】

段階 6. 5. 7-クロロ-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

マイクロ波リアクター中に入れた N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-ヨードフェニル

10

20

30

40

50

ル) - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - N - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2.2 g、4.5 mmol) の脱水DMF (10 mL) 中溶液に窒素下にて、触媒Pd (PPh₃)₄ (630 mg、0.55 mmol) および酢酸カリウム (890 mg、9.0 mmol) を加える。リアクターを密閉し、反応混合物をマイクロ波照射下に90℃で15分間攪拌する。追加量の触媒Pd (PPh₃)₄ (630 mg、0.55 mmol) および酢酸カリウム (890 mg、9.0 mmol) を反応媒体に加え、それをマイクロ波照射下に110℃で15分間攪拌する。混合物を冷却し、水に投入し、EtOAcで抽出する。有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮乾固させる。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOAc: 100/0から95/5)、次に(シクロヘキセン/EA: 90/10) およびDCM (100%) による精製後に、白色固体260 mgが得られる (収率: 57%)。

10

LCMS (方法G): MH⁺ = 403.9、RT = 2.59分。

【0113】

段階6. 6. 8-フルオロ-7-(ピリド-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン

段階1. 6. に記載の方法に従って、マイクロ波リアクターに入れた7-クロロ-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン (526 mg、1.30 mmol) の脱水DMF (10 mL) 中溶液に窒素下で、2-ピリジルトリー-n-ブチルスタンナン (4.40 mL、11.5 mmol) および触媒Pd (tBu₃P)₂ (199 mg、0.39 mmol) を加える。リアクターを密閉し、反応混合物をマイクロ波照射下に130℃で20分間攪拌する。混合物を飽和NaHCO₃水溶液に投入し、EtOAcで抽出する。有機相を水、飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮乾固させる。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキセン/EtOAc: 90/10から70/30、次にDCM/アセトン: 98/2から90/10) による精製後に、白色粉末72 mgが得られる (収率: 12%)。

20

LCMS (方法E): MH⁺ = 447.0、RT = 2.44分。

【0114】

30

段階6. 7. 8-フルオロ-7-(ピリド-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン塩酸塩

段階1. 7. に記載の手順に従って、8-フルオロ-7-(ピリド-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンをHCl/ジオキサン (4M) で処理することで生成物が得られる。それは白色粉末の形態である (塩酸塩; 収率75%)。

LCMS (方法D): MH⁺ = 363.1、RT = 1.69分。

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆): δ ppm 8.81-8.83 (m、1H) 8.52 (br s、1H) 8.21 (d、1H) 8.13 (d、1H) 8.03 (td、1H) 7.90-7.93 (m、1H) 7.52 (ddd、1H) 5.35 (d、1H) 5.32 (d、1H)。

40

【0115】

[実施例7]: 7-(2-クロロピリド-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン (化合物111)

段階7. 1. 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-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)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オ

50

ンおよび 2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-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)-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

7-ブロモ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 7-ブロモ-2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン [段階 1. 5. に記載] (8. 0 g、18. 6 mmol) の DMF (200 mL) 中懸濁液に、ピナコールジボラン (18. 9 g、74. 4 mmol) を加える。混合物を窒素下に加熱して 60 °C とし、次に酢酸カリウム (4. 6 g、46. 5 mmol)、触媒 PdCl₂ (dppf) (3. 04 g、3. 72 mmol) を加える。溶液を 60 °C で 3 時間加熱し、冷却して室温とし、飽和 NaHCO₃ 水溶液に投入する。EtOAc で抽出後、有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮乾固させる。黒色油状物が得られ、それにジイソプロピルエーテルを加えると、黒色固体が生成する。濾過および濾液の濃縮後に、黄色油状物が得られ、それを石油エーテル (40 から 65 °C) /ジイソプロピルエーテル混合物に取ると、淡黄色固体が沈殿する。沈殿の濾過および真空乾燥後に、淡黄色固体 5. 10 g が得られる (第 1 の取得物)。

10

【0116】

濾液を濃縮する。得られた黄色油状物に飽和 NaHCO₃ 水溶液および 10 % THF を加える。混合物を室温で 12 時間高撹拌し、次に 1 M 塩酸溶液で酸性とし、EtOAc で抽出する。有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮乾固させて黄色固体を得て、それを石油エーテルに取る。濾過および真空乾燥後に、白色固体 1. 44 g が得られる (第 2 の取得物)。

20

【0117】

二つの取得物を合わせ、ジイソプロピルエーテルに取る。濾過および乾燥後に、白色粉末 6. 54 g が得られる (収率: 74 %)。

LCMS (方法 F): MH⁺ = 478. 0、RT = 2. 80 分。

【0118】

段階 7. 2. 7- (2-クロロピリド-3-イル)-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 7- (2-クロロピリド-3-イル)-2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

30

1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-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)-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-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)-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (100 mg、0. 1 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に窒素下にて 95 °C で、触媒 PdCl₂ (dppf) (17 mg、0. 02 mmol)、炭酸セシウム (136 mg、0. 42 mmol)、脱気水 0. 5 mL および 3-ブロモ-2-クロロピリジン (40 mg、0. 21 mmol) を加える。反応混合物を窒素下に 95 °C で 1. 5 時間撹拌し、冷却して室温とし、濃縮し、EtOAc に取る。溶液を水と次に飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮乾固させて黒色ロウ状物を得る。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOH: 100/0 から 95/5) による精製後に、黄色固体 38 mg が得られる (収率 = 79 %)。

40

LCMS (方法 G): MH⁺ = 463. 3、RT = 1. 66 分。

【0119】

段階 7. 3. 7- (2-クロロピリド-3-イル)-5- (2, 2, 2-トリフルオロ

50

エチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

7-(2-クロロピリド-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7-(2-クロロピリド-3-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (1.6 g、3.46 mmol) のDCM (34 mL) 中溶液に、4 M塩化水素のジオキサン中溶液 (8.5 mL、34.6 mmol) を加える。混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮乾固させる。アミン相でのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOH: 100/0 から 90/10) による精製後に、白色固体 189 mg が得られる (収率 = 15%)。

10

LCMS (方法A): $MH^+ = 379.2$ 、RT = 6.91 分。

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ ppm 8.51 (dd、1H) 8.47 (brs、1H) 8.29 (d、1H) 7.95 (dd、1H) 7.90 (s、1H) 7.61 (dd、1H) 7.53 (d、1H) 5.36 (d、1H) 5.31 (dd、1H)。

【0120】

[実施例8]: 8-クロロ-7-(ピリド-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン塩酸塩 (化合物 194)

段階8.1. 8-クロロ-7-(ピリド-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

20

7-(ピリド-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7-(ピリド-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン [段階1.5.に記載] (1.6 g、3.73 mmol) の酢酸 (32 mL) 中懸濁液に、N-クロロコハク酸イミド (2.49 g、18.67 mmol) を加える。反応混合物を80℃で3時間攪拌し、冷却して室温とし、濃縮乾固させて黄色固体を得て、それをDCMに溶かす。溶液を飽和NaHCO₃水溶液と次に飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、黄色固体が得られる。固体をDCMに取る。濾過および乾燥後に、白色固体 542 mg が得られる (収率: 35%)。

30

LCMS (方法A): $MH^+ = 379.2$ 、RT = 6.93 分。

【0121】

段階8.2. 8-クロロ-7-(ピリド-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン塩酸塩

8-クロロ-7-(ピリド-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (532 mg、1.40 mmol) のDCM/MeOH混合物 (50/50) 中溶液に、4 M塩化水素/ジオキサン溶液 (3.5 mL、14.1 mmol) を加える。懸濁液を室温で攪拌し、濾過し、真空乾燥して、白色粉末 420 mg が得られる (塩酸塩、0.06 H₂O; 収率: 72%)。

40

LCMS (方法A): $MH^+ = 379.2$ 、RT = 6.91 分。

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ ppm 8.77-8.83 (m、1H) 8.52 (brs、1H) 8.40 (s、1H) 8.06 (td、1H) 7.96 (s、1H) 7.77 (d、1H) 7.54-7.59 (m、1H) 5.35 (d、1H) 5.30 (d、1H)。

【0122】

[実施例9]: 8-ブロモ-7-(ピリド-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフル

50

オロエチル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン塩酸塩 (化合物 195)

段階 9. 1. 8-ブロモ-7-(ピリド-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 8-ブロモ-7-(ピリド-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

マイクロ波リアクターに入れた 7-(ピリド-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 7-(ピリド-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン [段階 1. 5. に記載] (100 mg, 0.23 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 中溶液に窒素下で、N-ブロモコハク酸イミド (50 mg, 0.28 mmol) および触媒 Pd(OAc)₂ (2.6 mg, 0.01 mmol) を加える。リアクターを密閉し、反応混合物をマイクロ波照射下、窒素下に 100 °C で 15 分間攪拌する。反応が完了していないことから、追加の N-ブロモコハク酸イミド (17 mg, 0.1 mmol) および触媒 Pd(OAc)₂ (2.6 mg, 0.01 mmol) を反応混合物に加え、それをマイクロ波照射下に 100 °C でさらに 10 分間攪拌する。混合物を EtOAc で希釈し、溶液を水と次に飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮乾固させる。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOAc: 90/10 から 80/20) による精製後に、黄色固体 72 mg が得られる (収率: 43%)。

LCMS (方法 A): MH⁺ = 507.0、RT = 8.88 分。

【0123】

段階 9. 2. 8-ブロモ-7-(ピリド-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン塩酸塩

段階 1. 7. に記載の手順に従って、8-ブロモ-7-(ピリド-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 8-ブロモ-7-(ピリド-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンを 4M HCl/ジオキサンで処理することで、生成物が白色粉末の形態で得られる (塩酸塩、0.4 H₂O; 収率 94%)。

LCMS (方法 A): MH⁺ = 425.2、RT = 7.00 分。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.77-8.84 (m, 1H) 8.58 (s, 1H) 8.51 (brs, 1H) 8.04-8.17 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.75 (dd, 1H) 7.56-7.65 (m, 1H) 5.33 (d, 1H) 5.29 (d, 1H)。

【0124】

[実施例 10]: 4-オキソ-7-(ピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボニトリル塩酸塩 (化合物 201)

段階 10. 1. 4-オキソ-7-(ピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボニトリルおよび 4-オキソ-7-(ピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボニトリル

マイクロ波リアクターに窒素下に、8-ブロモ-7-(ピリド-4-イル)-5-(2

10

20

30

40

50

, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン[トリフルオロメタンスルホン酸2, 2, 2-トリフルオロエチルおよび段階9. 1. を用いて段階4. 2. に記載のプロトコールに従って取得](1. 0 g、1. 88 mmol)、シアン化亜鉛(0. 66 g、5. 64 mmol)、触媒Pd(PPh₃)₄(390 mg、0. 34 mmol)および脱水DMF 16 mLをその順で導入する。リアクターを密閉し、混合物をマイクロ波照射下に180℃で10分間高撹拌する。冷却後、混合物を飽和NaHCO₃水溶液に投入する。EtOAcによる抽出後に、有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮乾固する。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー(ジイソプロピルエーテル/EtOAc: 90/10から20/80、次にジイソプロピルエーテル/EtOAc: 50/50)による精製後に、白色粉末342 mgが得られる(収率: 36%)。

10

LCMS(方法A): MH⁺ = 500. 0、RT = 8. 59分。

【0125】

段階10. 2. 4-オキソ-7-(ピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-8-カルボニトリル塩酸塩

4-オキソ-7-(ピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-8-カルボニトリルおよび4-オキソ-7-(ピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-8-カルボニトリルを原料とし、段階4. 3. に記載の手順に従って、生成物が白色粉末の形態で得られる(1. 8塩酸塩; 収率15%)。

20

LCMS(方法C): MH⁺ = 369. 9、RT = 6. 82分。

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ ppm 8. 92(d, 2H) 8. 80(s, 1H) 8. 61(brs, 1H) 8. 08(s, 1H) 7. 90(d, 2H) 5. 47(d, 1H) 5. 43(d, 1H)。

【0126】

[実施例11]: 4-オキソ-7-(ピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-8-カルボン酸塩酸塩(化合物202)

30

4-オキソ-7-(ピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-8-カルボニトリルおよび4-オキソ-7-(ピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-8-カルボニトリル[段階10. 1に記載](0. 23 g、0. 46 mmol)の酢酸5 mLおよび濃塩酸5 mL混合物中溶液を160℃で80分間撹拌する。混合物を濃縮乾固させる。得られた褐色残留物をMeOHに取り、エチルエーテルから沈殿させる。濾過および真空乾燥後に、ベージュ色粉末182 mgが得られる(塩酸塩、2. 8H₂O; 収率: 93%)。

40

LCMS(方法A): MH⁺ = 389. 0、RT = 4. 37分。

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ ppm 13. 33(brs, 1H) 8. 88-8. 97(m, 3H) 8. 55(brs, 1H) 7. 96(d, 2H) 7. 81(s, 1H) 5. 40(d, 1H) 5. 36(d, 1H)。

【0127】

[実施例12]: 3-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル]ピリジン-2-カルボン酸塩酸塩(化合物203)

50

段階12. 1. 3-[4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル]ピリジン-2-カルボン酸および3-[4-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル]ピリジン-2-カルボン酸

3-[4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチル [段階7. 2. に記載の方法を介して取得] (1. 0 g、2. 06 mmol) のDMSO (15 mL) 中溶液に40℃で、水酸化ナトリウム (1M) (3. 1 mL、3. 1 mmol) を加える。反応混合物を40℃で15分間攪拌し、次に水に投入し、0. 1M塩酸溶液30 mLで酸性としてpH=3から4とする。EtOAcで抽出後、有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮乾固させて、白色固体890 mgが得られる (収率: 92%)。

LCMS (方法A): MH⁺=473. 1、RT=6. 73分。

【0128】

段階12. 2. 3-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル]ピリジン-2-カルボン酸塩酸塩

3-[4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル]ピリジン-2-カルボン酸および3-[4-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル]ピリジン-2-カルボン酸 (50 mg、0. 11 mmol) のDCM (1 mL) 中溶液に、4M塩化水素/ジオキサン溶液 (0. 26 mL、1. 06 mmol) を加える。室温で1時間攪拌後、反応混合物を濾過する。固体をDCMで洗浄し、真空乾燥して、白色粉末42 mgを得る (塩酸塩; 収率: 93%)。

LCMS (方法E): MH⁺=389. 0、RT=1. 58分。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ ppm 8. 68 (dd、1H) 8. 46 (s、1H) 8. 26 (d、1H) 7. 99 (dd、1H) 7. 81 (s、1H) 7. 70 (dd、1H) 7. 42 (dd、1H) 5. 35 (d、1H) 5. 30 (d、1H)。

【0129】

[実施例13]: 4-オキソ-7-(ピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-8-カルボキサミド (化合物205)

4-オキソ-7-(ピリド-4-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-8-カルボン酸 [実施例11] (38 mg、0. 10 mmol)、重炭酸アンモニウム (46 mg、0. 59 mmol) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (47 mg、0. 22 mmol) のピリジン/EtOAc (1/1) (1 mL) 中混合物を、窒素下に室温で16時間攪拌し、濃縮乾固させる。C18逆相での分取HPLC [溶離液A: H₂O/0. 1M CH₃COONH₄ (90/10); 溶離液B: CH₃CN/0. 1M CH₃COONH₄ (90/10); 勾配A/B: 95/5から50/50] による精製後、白色粉末3 mgが得られる (8%)。

LCMS (方法C): MH⁺=388. 0、RT=5. 78分。

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆): δ ppm 14. 37 (br s、1H) 8. 65-8. 68 (m、2H) 8. 47 (br s、1H) 8. 36 (s、1H) 7. 99 (s、1H) 7. 77 (s、1H) 7. 53 (br s、1H) 7. 48-7. 50 (

10

20

30

40

50

m、2H) 5.43 (d、1H) 5.39 (d、1H)。

【0130】

〔実施例14〕：7-[2-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリド-3-イル]-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン塩酸塩(化合物206)

段階14.1. 7-[2-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリド-3-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンおよび7-[2-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリド-3-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

3-[4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-7-イル]ピリジン-2-カルボン酸および3-[4-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-7-イル]ピリジン-2-カルボン酸[段階12.1.に記載](100mg、0.21mmol)の脱水THF(5mL)中溶液に室温で窒素下に、トリエチルアミン(60μL、0.53mmol)、PyBOP(登録商標)(132mg、0.25mmol)の順に加え、10分間攪拌後、モルホリン(22μL、22mg、0.25mmol)を加える。溶液を3時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液に投入し、EtOAcで抽出する。有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮乾固させる。フラッシュクロマトグラフィー(DCM/EtOH:100/0から95/5)による精製後に、白色固体46mgが得られる(収率:36%)。

LCMS(方法A):MH⁺=542.1、RT=7.18分。

【0131】

段階14.2. 7-[2-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリド-3-イル]-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン塩酸塩

7-[2-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリド-3-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンおよび7-[2-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリド-3-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンを原料とし、段階1.7.に記載の手順に従って、生成物が白色粉末の形態で得られる(塩酸塩、0.7H₂O;収率78%)。

LCMS(方法A):MH⁺=458.1、RT=5.95分。

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆):δ ppm 8.68(dd、1H) 8.49(brs、1H) 8.28(d、1H) 8.03(dd、1H) 7.81(s、1H) 7.66(dd、1H) 7.46(dd、1H) 5.33(d、1H) 5.29(d、1H) 3.45-3.52(m、2H) 3.33-3.41(m、2H) 3.05-3.11(m、2H) 2.98-3.04(m、2H)。

【0132】

〔実施例15〕：N-{3-[4-オキソ-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-7-イル]ピリド-2-イル}アセトアミド塩酸塩(化合物223)

段階15.1. N-{3-[4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-7-イル]ピリド-2-イル}アセトアミドおよびN-{3-[4-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリ

フルオロエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミド

7-(2-アミノピリド-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7-(2-アミノピリド-3-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン [段階2. 1. に記載] (3. 0 g, 6. 77 mmol) のピリジン (34 mL) 中溶液に無水酢酸 (1. 28 mL, 13. 5 mmol) を加え、加熱して80℃とする。80℃で2. 5時間攪拌後、反応媒体を冷却し、濃縮乾固させる。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM / EtOAc : 100 / 0 から70 / 30) による精製後に、白色粉末2. 1 gが得られる (収率63%)。

10

LCMS (方法A) : $MH^+ = 486. 2$ 、RT = 6. 69分。

【0133】

段階15. 2. N-{4-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-3-イル} アセトアミド塩酸塩

N-{3-[4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミドおよびN-{3-[4-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミドを原料とし、段階3. 4. に記載の手順に従って、生成物が白色粉末の形態で得られる (塩酸塩、1. 5 H_2O ; 収率66%)。

20

LCMS (方法A) : $MH^+ = 402. 0$ 、RT = 5. 56分。

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) : δ ppm 10. 34 (s, 1H) 8. 52 (dd, 1H) 8. 44 (s, 1H) 8. 28 (d, 1H) 8. 05 (dd, 1H) 7. 82 (s, 1H) 7. 54 (dd, 1H) 7. 48 (dd, 1H) 5. 33 (d, 1H) 5. 29 (d, 1H) 1. 91 (s, 3H)。

【0134】

30

[実施例16] : N-{2-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} メタンスルホンアミド (化合物232)

段階16. 1. N-{2-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} メタンスルホンアミドおよびN-{2-[4-オキソ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} メタンスルホンアミド

7-(2-アミノフェニル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7-(2-アミノフェニル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン [2-クロロアニリンおよび段階3. 1. に記載の7-ブロモ-1-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7-ブロモ-2-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンを原料として段階7. 1. に記載の方法に従って得られた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)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-{[2-(トリメチル

40

50

シリル) エトキシ] メチル} - 2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンを原料として、段階7. 2. に記載の方法に従って取得] (0. 20 g、0. 41 mmol) のピリジン (2 mL) 中溶液に室温で、メタンスルホンクロライド (33 μ L、0. 41 mmol) を加える。1時間攪拌後、反応媒体を1M塩酸溶液に投入し、EtOAcで抽出する。有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮乾固させる。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキセン/EtOAc: 100/0から50/50) による精製後に、白色粉末195 mgが得られる (収率: 84%)。

LCMS (方法A): MH⁺ = 567. 0、RT = 9. 70分。

【0135】

段階16. 2. N- {2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} メタンスルホンアミド

N- {2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} メタンスルホンアミドおよびN- {2- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] フェニル} メタンスルホンアミドを原料として、段階4. 3. に記載の手順に従って、生成物が白色粉末の形態で得られる (収率74%)。

LCMS (方法B): MH⁺ = 437. 1、RT = 13. 31分。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ ppm 14. 29 (brs、1H) 9. 08 (brs、1H) 8. 39 (brs、1H) 8. 24 (d、1H) 7. 79 (s、1H) 7. 37-7. 56 (m、5H) 5. 35 (d、1H) 5. 33 (d、1H) 2. 74 (s、3H)。

【0136】

[実施例17]: N-メチル-N- {3- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミド塩酸塩 (化合物241)

段階17. 1. N-メチル-N- {3- [4-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミドおよびN-メチル-N- {3- [4-オキソ-2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミド

脱水DMF (16 mL) 中の水素化ナトリウム (60%オイル中懸濁液、0. 17 g、4. 33 mmol) に窒素下にて室温で、N- {3- [4-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミドおよびN- {3- [4-オキソ-2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミド [段階15. 1に記載] (0. 69 g、1. 43 mmol) およびヨウ化メチル (0. 27 mL、4. 33 mmol) をその順に加える。15分間攪拌後、反応混合物を1M硫酸水素カリウム溶液に投入し、EtOAcで抽出する。有機相を水および飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮乾固させる。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOAc: 100/0から50/50) による精製後に、白色粉末0. 57 gが得られる (収率: 80%)。

LCMS (方法A): MH⁺ = 500. 3、RT = 1. 16分。

【0137】

段階17. 2. N-メチル-N- {3- [4-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオ

ロエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミド塩酸塩

N-メチル-N- {3- [4-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミドおよびN-メチル-N- {3- [4-オキソ-2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル] ピリド-2-イル} アセトアミドを原料として、段階1. 7. に記載の手順に従って、生成物が白色粉末の形態で得られる (塩酸塩、 $1\text{H}_2\text{O}$; 収率58%)。

LCMS (方法A): $\text{MH}^+ = 416.1$ 、 $\text{RT} = 6.15$ 分。

^1H NMR (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8.62 (d、1H) 8.46 (brs、1H) 8.26 (d、1H) 8.03 (d、1H) 7.82 (s、1H) 7.63 (dd、1H) 7.38 (d、1H) 5.27-5.41 (m、2H) 2.97 (s、3H) 1.70 (s、3H)。

【0138】

[実施例18]: 7- [2- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン塩酸塩 (化合物244)

段階18. 1. 7- [2- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7- [2- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

密閉リアクター中、7- (2-フルオロピリド-3-イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7- (2-フルオロピリド-3-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (1.0g、2.16mmol) のホモピペラジン (11mL) 中溶液を、マイクロ波照射下に180℃で4時間加熱する。溶液を冷却して室温とし、水に投入する。生成した白色沈殿を濾過し、シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOH: 100/0から70/30) によって精製する。白色固体745mgが得られる (収率: 66%)。

LCMS (方法A): $\text{MH}^+ = 527.4$ 、 $\text{RT} = 5.90$ 分。

【0139】

段階18. 2. 7- [2- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン塩酸塩

7- [2- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7- [2- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンを原料として、段階1. 7. に記載の手順に従って、生成物が白色粉末の形態で得られる (塩酸塩、 $1\text{H}_2\text{O}$; 収率75%)。

LCMS (方法A): $\text{MH}^+ = 443.2$ 、 $\text{RT} = 5.13$ 分。

^1H NMR (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8.90 (brs、2H) 8.44 (brs、1H) 8.28 (d、1H) 8.24 (dd、1H) 7.80 (s、1H) 7.68 (d、1H) 7.47 (dd、1H) 7.05 (dd、1H) 5.35 (

10

20

30

40

50

d、1H) 5.31 (d、1H) 3.58-3.62 (m、2H) 3.13-3.24 (m、4H) 2.98-3.06 (m、2H) 1.80-1.89 (m、2H)。

【0140】

〔実施例19〕：7-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン塩酸塩(化合物245)

段階19.1. 7-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンおよび7-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

密閉リアクター中マイクロ波照射下に、7-(2-フルオロピリド-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンおよび7-(2-フルオロピリド-3-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン(0.4g、0.896mmol)およびシクロヘキシルアミン(0.76g、8.96mmol)のNMP(5mL)中溶液を、185℃で2時間加熱する。反応混合物を水に投入し、EtOAcで抽出する。有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮乾固させる。シリカでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製(DCM/EtOH:100/0から90/10)後に、生成物232mgが、固体の形態で得られる(収率:51%)。

LCMS(方法E):MH⁺=512.1、RT=2.01分。

【0141】

段階19.2. 7-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン塩酸塩

7-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンおよび7-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンを原料として、段階1.7.に記載の手順に従って、生成物が白色粉末の形態で得られる(塩酸塩、1.3H₂O;収率86%)。

LCMS(方法A):MH⁺=428.2、RT=6.13分。

¹H NMR(250MHz、DMSO-d₆):δ ppm 8.46(s、1H) 8.31(d、1H) 8.23(dd、1H) 7.83-7.98(m、2H) 7.62(d、1H) 7.23(dd、1H) 5.35(d、1H) 5.30(d、1H) 3.15(brs、4H) 1.46(brs、6H)。

【0142】

〔実施例20〕：7-[2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ピリド-3-イル]-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン塩酸塩(化合物267)

段階20.1. 7-[2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ピリド-3-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンおよび7-[2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ピリド-3-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

マイクロ波リアクター中アルゴン下に、7-〔2-クロロピリド-3-イル〕-1-〔テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-5-〔2, 2, 2-トリフルオロエチル〕-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オンおよび7-〔2-クロロピリド-3-イル〕-2-〔テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-5-〔2, 2, 2-トリフルオロエチル〕-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン〔段階7. 2. に記載〕（0. 4 g、0. 86 mmol）、ナトリウムtert-ブトキシド（0. 83 g、8. 64 mmol）、1-シクロプロピルピペラジン（0. 69 g、3. 46 mmol）、脱水DMF 9 mLおよび触媒〔Pd（μ-Br）（tBu₃P）〕₂（0. 14 g、0. 18 mmol）をその順で導入する。リアクターを密閉し、混合物をマイクロ波照射下に100℃で30分間攪拌する。混合物を冷却し、シリカに吸着させる。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー（DCM/EtOAc：100/0から50/50）による精製後に、黄色粉末75 mgが得られる（収率：16%）。

10

LCMS（方法E）：MH⁺ = 553. 0、RT = 1. 92分。

【0143】

段階20. 2. 7-〔2-〔4-シクロプロピルピペラジン-1-イル〕ピリド-3-イル〕-5-〔2, 2, 2-トリフルオロエチル〕-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン塩酸塩

7-〔2-〔4-シクロプロピルピペラジン-1-イル〕ピリド-3-イル〕-1-〔テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-5-〔2, 2, 2-トリフルオロエチル〕-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オンおよび7-〔2-〔4-シクロプロピルピペラジン-1-イル〕ピリド-3-イル〕-2-〔テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-5-〔2, 2, 2-トリフルオロエチル〕-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オンを原料として、段階1. 7. に記載の手順に従って、生成物が白色粉末の形態で得られる（3塩酸塩、3H₂O；収率70%）。

20

LCMS（方法A）：MH⁺ = 469. 2、RT = 5. 32分。

¹H NMR（250 MHz、DMSO-d₆）：δ ppm 10. 57（br s、1H）8. 46（br s、1H）8. 28-8. 33（m、2H）7. 88（s、1H）7. 71-7. 75（m、2H）7. 19（dd、1H）5. 38（d、1H）5. 34（d、1H）3. 53（d、2H）3. 38（d、2H）3. 03-3. 24（m、4H）2. 85（br s、1H）1. 04（br s、2H）0. 70-0. 78（m、2H）。

30

【0144】

〔実施例21〕：7-〔2-〔4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル〕ピリド-3-イル〕-5-〔2, 2, 2-トリフルオロエチル〕-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン塩酸塩（化合物270）

段階21. 1. 7-〔2-〔4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル〕ピリド-3-イル〕-1-〔テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-5-〔2, 2, 2-トリフルオロエチル〕-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オンおよび7-〔2-〔4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル〕ピリド-3-イル〕-2-〔テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-5-〔2, 2, 2-トリフルオロエチル〕-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン

40

7-〔2-〔1, 4-ジアゼパン-1-イル〕ピリド-3-イル〕-1-〔テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-5-〔2, 2, 2-トリフルオロエチル〕-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オンおよび7-〔2-〔1, 4-ジアゼパン-1-イル〕ピリド-3-イル〕-2-〔テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-5-〔2, 2, 2-トリフルオロエチル〕-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン〔段階18. 1に記載〕（0. 2 g、0. 38 mmol）のMeOH（17 mL）中溶液に、ホルムアルデヒド（0. 356 mL、3. 80 mmol）を加え、溶液を室温で1時間攪拌する。NaBH₄（72 mg、1. 90 mmol）

50

1) を 0℃ で少量ずつ加えると、ガス発生が認められる。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌し、水に投入し、EtOAc で抽出する。有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮乾固させる。得られた白色固体をジイソプロピルエーテルに取り、濾過後に、生成物 142mg が白色粉末の形態で得られる (収率: 70%)。

LCMS (方法 C): MH⁺ = 541. 2、RT = 7. 68 分。

【0145】

段階 21. 2. 7- [2- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン塩酸塩

7- [2- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 7- [2- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンを原料として、段階 1. 7. に記載の手順に従って、生成物が白色粉末の形態で得られる (2 塩酸塩、5. 5H₂O; 収率: 28%)。

LCMS (方法 A): MH⁺ = 457. 2、RT = 5. 21 分。

¹H NMR (250MHz、DMSO-d₆): δ ppm 9. 61 (brs, 1H) 8. 40 (brs, 1H) 8. 18-8. 29 (m, 2H) 7. 76 (s, 1H) 7. 64 (dd, 1H) 7. 45 (d, 1H) 7. 01 (dd, 1H) 5. 26-5. 42 (m, 2H) 2. 91-4. 04 (m, 8H) 2. 73-2. 80 (m, 3H) 1. 90 (brs, 2H)。

【0146】

[実施例 22]: 7- [2- (4-シクロプロピル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン塩酸塩 (化合物 271)

段階 22. 1. 7- [2- (4-シクロプロピル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 7- [2- (4-シクロプロピル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

MeOH 8mL に溶かした 7- [2- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび 7- [2- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン [段階 18. 1 に記載] (0. 1g、0. 19mmol) の溶液に、(1-メトキシシクロプロポキシ) トリメチルシラン (36. 5mg、0. 23mmol) を加える。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に NaBH₃CN (24mg、0. 38mmol) を加える。ガス発生が認められ、混合物を 72 時間攪拌する。得られた混合物を水溶液に投入し、EtOAc で抽出し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮乾固させる。白色固体 85mg が得られる (収率: 78%)。

LCMS (方法 A): MH⁺ = 567. 1、RT = 6. 11 分。

【0147】

段階 22. 2. 7- [2- (4-シクロプロピル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリド-3-イル] -5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 5-ジヒドロ-4H

ーピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン塩酸塩

7-[2-(4-シクロプロピル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピリド-3-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7-[2-(4-シクロプロピル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピリド-3-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンを原料として、段階1. 7. に記載の手順に従って、生成物が白色粉末の形態で得られる(塩酸塩、3. 6H₂O; 収率57%)。

LCMS (方法A): MH⁺ = 483. 2、RT = 5. 36分。

¹H NMR (250MHz、DMSO-d₆): δ ppm 9. 95 (brs, 1H) 8. 44 (brs, 1H) 8. 19-8. 29 (m, 2H) 7. 77 (s, 1H) 7. 66 (dd, 1H) 7. 46 (d, 1H) 7. 02 (dd, 1H) 5. 33 (q, 2H) 3. 54 (brs, 2H) 3. 12-3. 47 (m, 4H) 3. 06 (brs, 2H) 2. 88 (brs, 1H) 1. 96 (brs, 2H) 1. 00-1. 06 (m, 2H) 0. 72-0. 84 (m, 2H)。

【0148】

【実施例23】: 7-[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (化合物272)

段階23. 1. 7-[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7-[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (32mg、0. 20mmol) のDCM (4mL) 中溶液を冷却して-70℃とし、それにDCM 3mLに溶かした7-[2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7-[2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン [ピロリジン-3-オールを原料として段階18. 1. に記載の方法に従って取得] (85mg、0. 17mmol) を加える。混合物を室温で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液を加え、得られた混合物をDCMで抽出する。有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮乾固させる。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOH: 100/0から90/10) による精製後に、白色固体38mgが得られる (収率: 43%)。

LCMS (方法E): MH⁺ = 516. 1、RT = 1. 89分。

【0149】

段階23. 2. 7-[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン塩酸塩

7-[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンおよび7-[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリド-3-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンを原料として、段階1. 7. に記載の手順に

従って、生成物が白色粉末の形態で得られる（塩酸塩、 H_2O ；収率47%）。

LCMS（方法A）： $MH^+ = 432.1$ 、 $RT = 5.50$ 分。

^1H NMR（250MHz、 $DMSO-d_6$ ）： δ ppm 8.45（br s、1H）8.26（d、1H）8.17（dd、1H）7.82（s、1H）7.76（br s、1H）7.41（d、1H）7.02（br s、1H）5.15–5.39（m、3H）3.18–3.48（m、4H）1.83–2.22（m、2H）。

【0150】

〔実施例24〕：7-（2-ヒドロキシピリド-3-イル）-5-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン（化合物274）

段階24.1. 7-（2-メトキシピリド-3-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-5-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンおよび7-（2-メトキシピリド-3-イル）-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-5-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

マイクロ波リアクターに入れた、DMF 10mLに溶かした7-ブロモ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンおよび7-ブロモ-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン〔段階1.4.に記載〕（0.40g、0.93mmol）の溶液に、2-メトキシ-3-ピリジンボロン酸（0.284g、1.86mmol）、 Cs_2CO_3 （1.2g、3.72mmol）、脱気水1mLおよび触媒 $PdCl_2(dppf)$ （0.159mg、0.2mmol）を加える。リアクターを密閉し、混合物をマイクロ波照射下に窒素下で110℃にて10分間攪拌する。反応混合物を冷却し、水に投入し、EtOAcで抽出する。有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮乾固させる。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー（DCM/EtOH：100/0から90/10）による精製後、黄色固体103mgが得られる（収率：24%）。

LCMS（方法A）： $MH^+ = 459.2$ 、 $RT = 9.04$ 分。

【0151】

段階24.2. 7-（2-ヒドロキシピリド-3-イル）-5-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

7-（2-メトキシピリド-3-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-5-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンおよび7-（2-メトキシピリド-3-イル）-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-5-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン（90mg、0.20mmol）のDCM/MeOH混合物（50/50）中溶液に、4M塩化水素/脱水ジオキサン溶液（2mL、2.45mmol）を加える。溶液を室温で10日間攪拌し、ジイソプロピルエーテルに投入する。生成した沈殿を濾過し、EtOHで洗浄する。白色固体52mgが得られる（収率：65%）。

LCMS（方法A）： $MH^+ = 361.0$ 、 $RT = 5.91$ 分。

^1H NMR（250MHz、 $DMSO-d_6$ ）： δ ppm 14.30（br s、1H）11.92（br s、1H）8.20–8.80（m、1H）8.17（d、1H）8.08（br s、1H）7.85（d、2H）7.48（d、1H）6.38（t、1H）5.31（q、2H）。

【0152】

〔実施例25〕：7-（1-オキシドピリド-2-イル）-5-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン塩酸塩（化合物275）

段階25.1. 7-（1-オキシドピリド-2-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-

10

20

30

40

50

ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンおよび7-(1-オキシドピリド-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン7-(ピリド-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンおよび7-(ピリド-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン(280mg、0.65mmol)のDCM(5mL)中懸濁液に0℃で、メタクロロ過安息香酸(585mg、2.62mmol)を加える。混合物を室温で3時間攪拌する。アミン相でのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/EtOAc:95/5から80/20、次にDCM/EtOH:95/5)による精製によって、白色粉末120mgが得られる(収率:43%)。

LCMS(方法A): $MH^+ = 445.2$ 、 $RT = 6.69$ 分。

【0153】

段階25. 2. 7-(1-オキシドピリド-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン塩酸塩

段階1. 7. に記載の手順に従って、7-(1-オキシドピリド-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンおよび7-(1-オキシドピリジン-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンを4M HCl/ジオキサンで処理することで、生成物が白色粉末の形態で得られる(塩酸塩、 $1H_2O$; 収率99%)。

LCMS(方法A): $MH^+ = 361.2$ 、 $RT = 5.53$ 分。

^1H NMR(250MHz、DMSO- d_6): δ ppm 8.48(b r s、1H) 8.39-8.43(m、1H) 8.27(d、1H) 8.15(s、1H) 7.92(d、1H) 7.70-7.76(m、1H) 7.46-7.52(m、2H) 5.36(d、1H) 5.31(d、1H)。

【0154】

下記の表に、本発明による多くの化合物の化学構造および物理特性を示してある。この表において、

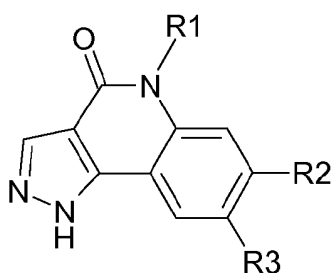
-Me、Et、Pr、c-Prおよびi-Prはそれぞれ、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピルおよびイソプロピル基を表し；

-「塩」の欄で、「/」は遊離塩基型での化合物を表し、「HCl」は塩酸塩型での化合物を表し、「TFA」はトリフルオロ酢酸塩の形態での化合物を表す。

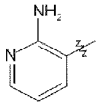
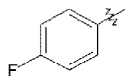
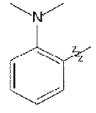
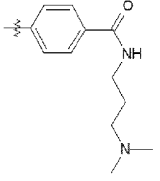
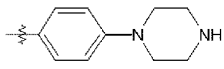
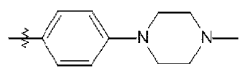
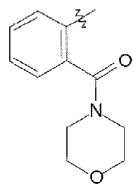
【0155】

【表1】

表



(I)

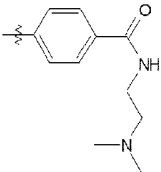
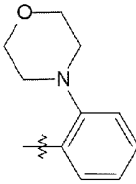
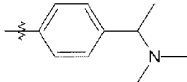
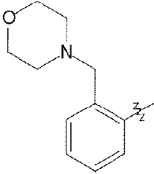
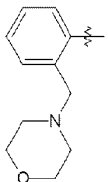
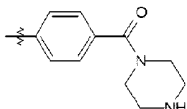
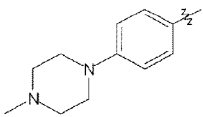
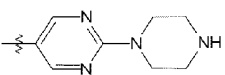
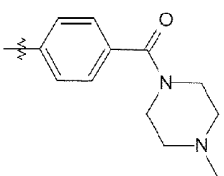
化合物番号	R1	R2	R3	合成経路	MH+	RT (分)	LCMS 法	塩
1 (実施例1)	CH ₂ CF ₃	2-ピリジル	H	A	345.0	6.63	A	HCl
2 (実施例2)	CH ₂ CF ₃		H	A	360.1	4.83	A	HCl
3	CH ₂ CF ₃		H	A	362.1	1.12	H	/
4	Et	2-ピリジル	H	A	291.2	2.17	J	TFA
5	Et		H	A	308.3	7.16	A	/
6	CH ₂ CF ₃	4-ピリジル	H	A	345.0	5.25	A	HCl
7	Et	4-ピリジル	H	A	291.1	2.02	J	HCl
8	Et		H	A	333.2	2.97	J	TFA
9	Et		H	A	418.3	2.27	J	TFA
10	Et		H	A	374	2.29	J	TFA
11	Et		H	A	388	2.34	J	TFA
12	CH ₂ CF ₃		H	A	457.2	6.73	A	/

10

20

30

40

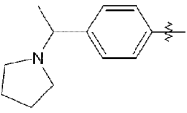
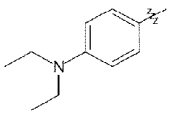
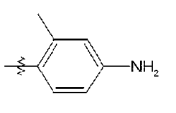
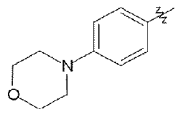
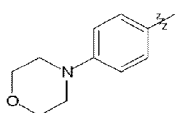
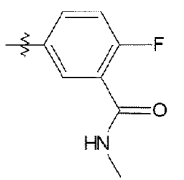
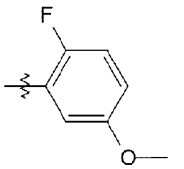
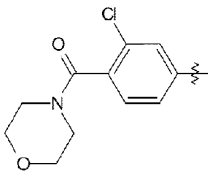
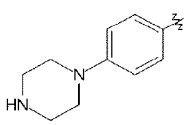
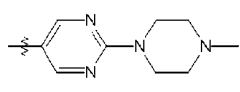
13	Et		H	A	404.3	2.25	J	TFA
14	CH ₂ CF ₃		H	A	429.1	8.12	A	HCl
15	Et		H	A	361.3	2.30	J	TFA
16	CH ₂ CF ₃		H	A	443.0	5.33	A	HCl
17	Et		H	A	389.2	2.19	I'	TFA
18	Et		H	A	402	2.08	I'	TFA
19	CH ₂ CF ₃		H	A	442.0	5.26	A	HCl
20	Et		H	A	376.3	2.65	I'	TFA
21	Et		H	A	416.3	2.18	J	TFA

10

20

30

40

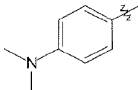
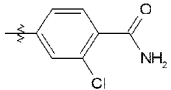
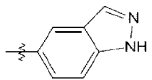
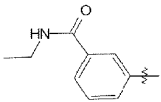
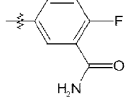
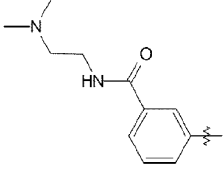
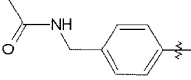
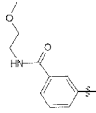
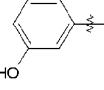
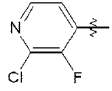
22	Et		H	A	387.3	2.22	I'	TFA
23	CH2CF3		H	A	415.0	6.81	A	HCl
24	Et		H	A	319	2.63	I	TFA
25	CH2CF3		H	A	429.1	7.64	A	HCl
26	Et		H	A	375.2	2.59	I'	TFA
27	Et		H	A	365	2.44	I'	/
28	Et		H	A	338	3.20	J	/
29	Et		H	A	437.2	2.79	J	/
30	CH2CF3		H	A	428.1	5.22	A	HCl
31	Et		H	A	390	2.08	I'	TFA

10

20

30

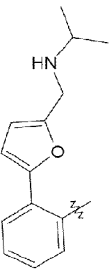
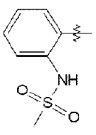
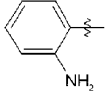
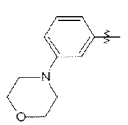
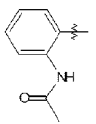
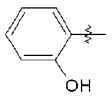
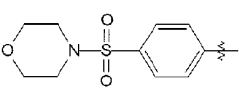
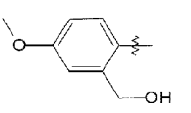
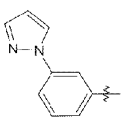
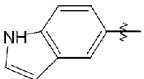
40

32	CH ₂ CF ₃		H	A	387.0	7.62	A	HCl
33	Et		H	A	367.2	2.54	J	/
34	Et		H	A	330.2	2.39	I'	/
35	Et		H	A	361.2	3.49	J	/
36	Et		H	A	351.2	2.32	I'	/
37	Et		H	A	404.2	2.29	J	TFA
38	Et		H	A	361.1	2.31	I'	/
39	Et		H	A	391.2	3.43	J	/
40	CH ₂ CF ₃		H	A	360.1	1.01	H	/
41	CH ₂ CF ₃		H	A	397.0	1.09	H	/

10

20

30

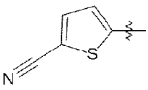
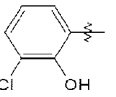
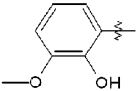
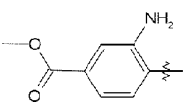
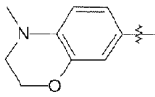
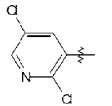
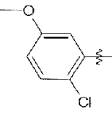
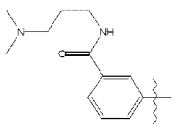
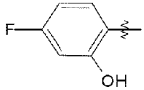
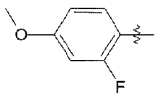
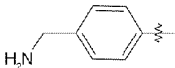
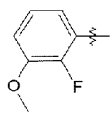
42	CH ₂ CF ₃		H	A	481.2	5.93	A	HCl
43	Et		H	A	383.2	2.74	J	/
44	Et		H	A	305.2	2.45	J	TFA
45	Et		H	A	375.2	2.84	J	TFA
46	Et		H	A	347.2	2.55	J	/
47	Et		H	A	306.2	2.84	J	/
48	Et		H	A	439.2	2.92	J	/
49	CH ₂ CF ₃		H	A	404.1	1.02	H	/
50	Et		H	A	56.2	3.14	J	TFA
51	Et		H	A	329	2.99	J	TFA

10

20

30

40

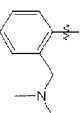
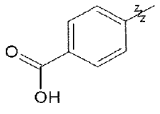
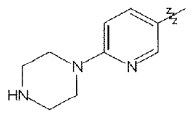
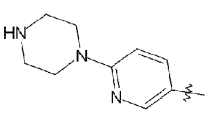
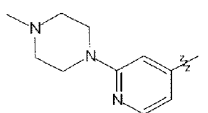
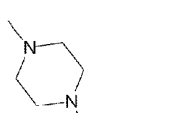
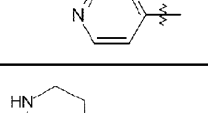
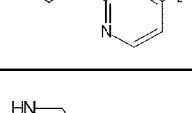
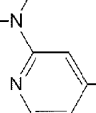
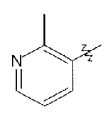
52	Et		H	A	321.1	3.05	J	/
53	CH ₂ CF ₃		H	A	394.1	1.1	H	/
54	Et		H	A	336.1	2.7	I'	/
55	CH ₂ CF ₃		H	A	417.1	1.05	H	/
56	Et		H	A	361.1	4.09	I'	TFA
57	CH ₂ CF ₃		H	A	411.0	1.12	H	/
58	Et		H	A	354.1	3.07	I'	/
59	Et		H	A	418.2	2.17	I'	TFA
60	Et		H	A	324.1	2.69	I'	/
61	Et		H	A	338.1	3.27	J	/
62	Et		H	A	319.2	2.65	J	TFA
63	Et		H	A	338.1	2.98	I'	/

10

20

30

40

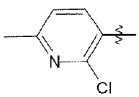
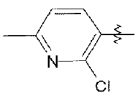
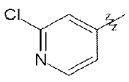
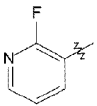
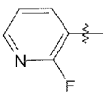
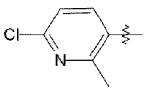
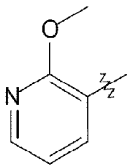
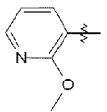
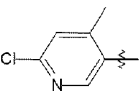
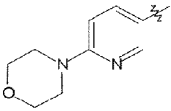
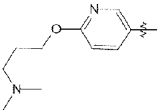
64	Et		H	A	347.2	2.17	I'	TFA
65	Et		H	A	334.2	6.24	A	HCl
66	CH ₂ CF ₃		H	A	429.1	4.99	A	HCl
67	Et		H	A	375.3	2.05	J	TFA
68	CH ₂ CF ₃		H	A	443.2	6.51	A	HCl
69	Et		H	A	389	2.56	J	TFA
70	CH ₂ CF ₃		H	A	429.1	5.02	A	/
71	Et		H	A	375	2.45	J	TFA
72	CH ₂ CF ₃		H	A	359.2	5.05	A	HCl
73	Et		H	A	305	1.99	J	/

10

20

30

40

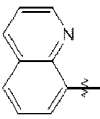
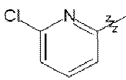
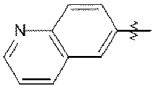
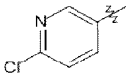
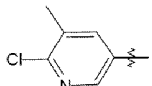
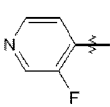
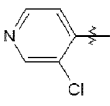
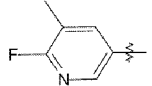
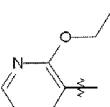
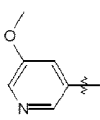
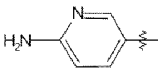
74	Et		H	A	339	2.84	J	/
75	CH ₂ CF ₃		H	A	393.1	1.06	H	/
76	CH ₂ CF ₃		H	A	379.2	7.39	A	HCl
77	CH ₂ CF ₃		H	A	363.2	6.96	A	HCl
78	Et		H	A	309.2	2.67	J	/
79	CH ₂ CF ₃		H	A	393.1	1.09	H	/
80	CH ₂ CF ₃		H	A	375.2	7.34	A	/
81	Et		H	A	321.2	2.85	J	/
82	CH ₂ CF ₃		H	A	393.0	1.1	H	/
83	CH ₂ CF ₃		H	A	430.0	6.28	A	HCl
84	Et		H	A	392	2.27	J	TFA

10

20

30

40

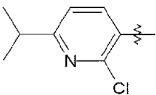
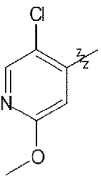
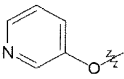
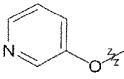
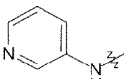
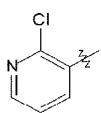
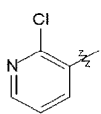
85	Et		H	A	341.2	2.26	I'	TFA
86	CH ₂ CF ₃		H	A	379.2	7.87	A	HCl
87	Et		H	A	341.1	2.3	J	TFA
88	CH ₂ CF ₃		H	A	379.2	7.52	A	HCl
89	CH ₂ CF ₃		H	A	393.1	1.11	H	/
90	Et		H	A	309.1	2.45	J	/
91	Et		H	A	325.1	2.62	J	/
92	Et		H	A	323.2	2.82	J	/
93	Et		H	A	335.2	3.00	J	/
94	Et		H	A	321.2	2.20	J	/
95	Et		H	A	306.1	2.07	J	TFA
96	Et	3-ピリジニル	H	A	291.1	5.06	A	HCl

10

20

30

40

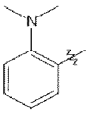
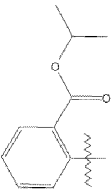
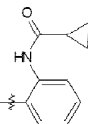
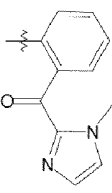
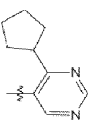
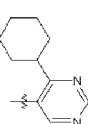
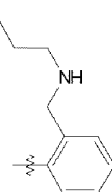
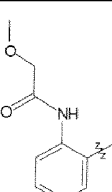
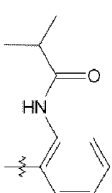
97	CH ₂ CF ₃		H	A	421.1	1.17	H
98	CH ₂ CF ₃		H	A	409.1	8.10	A
99 (実施例3)	CH ₂ CF ₃		H	A	361.2	6.65	A
100	Et		H	A	307.2	5.72	A
101	CH ₂ CF ₃		H	A	360.2	4.98	A
102 (実施例4)	CH ₂ CHF ₂	4-ピリジル	H	B	327.0	4.86	A
103	CH ₂ cPr	4-ピリジル	H	B	317.2	5.16	A
104	n-Pr	4-ピリジル	H	B	305.0	5.04	A
105		4-ピリジル	H	B	353.2	4.63	A
106	CH ₂ CH ₂ F	4-ピリジル	H	B	309.1	4.64	A
107 (実施例5)	i-Pr	4-ピリジル	H	C	305.1	4.98	A
108	c-Pr	4-ピリジル	H	C	303.1	4.67	A
109 (実施例6)	CH ₂ CF ₃	2-ピリジル	F	D	363.1	1.69	A
110	CH ₂ CF ₃		Me	D	393.0	1.75	D
111 (実施例7)	CH ₂ CF ₃		H	E	379.2	7.00	A

10

20

30

40

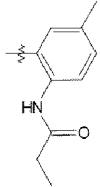
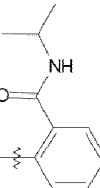
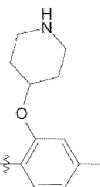
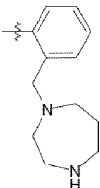
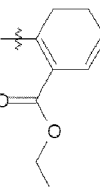
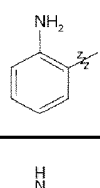
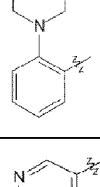
112	CH ₂ CF ₃		H	E	387.2	7.37	A	HCl
113	CH ₂ CF ₃		H	E	430.2	1.22	H	/
114	CH ₂ CF ₃		H	E	427.3	2.99	J	/
115	CH ₂ CF ₃		H	E	452.3	2.68	J	/
116	CH ₂ CF ₃		H	E	414.2	3.17	J	/
117	CH ₂ CF ₃		H	E	428.2	3.27	J	/
118	CH ₂ CF ₃		H	E	415.3	2.50	J	/
119	CH ₂ CF ₃		H	E	431.3	2.93	J	/
120	CH ₂ CF ₃		H	E	429.3	2.97	J	/

10

20

30

40

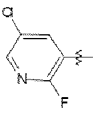
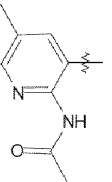
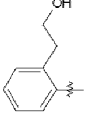
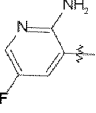
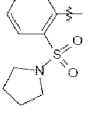
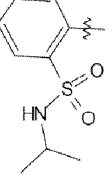
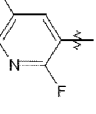
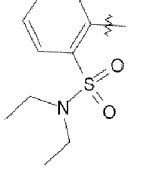
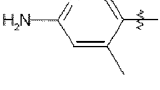
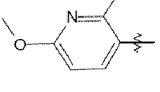
121	CH ₂ CF ₃		H	E	429.2	1.12	H	/
122	CH ₂ CF ₃		H	E	429.3	2.89	J	/
123	CH ₂ CF ₃		H	E	457.3	1.01	H	/
124	CH ₂ CF ₃		H	E	456.1	4.87	A	HCl
125	CH ₂ CF ₃		H	E	416.2	3.35	J	/
126	CH ₂ CF ₃		H	E	359.2	7.16	A	HCl
127	CH ₂ CF ₃		H	E	428.1	10.28	B	HCl
128	CH ₂ CF ₃		H	E	375	0.73	H	/

10

20

30

40

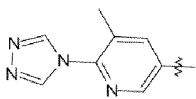
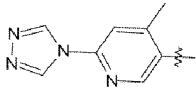
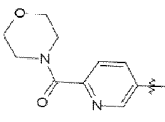
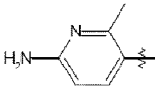
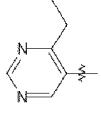
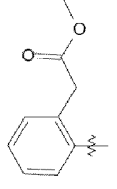
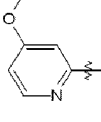
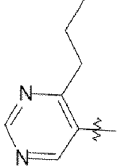
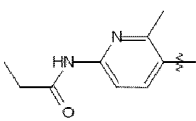
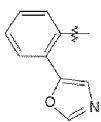
129	CH ₂ CF ₃		H	E	395.0	1.11	H	/
130	CH ₂ CF ₃		H	E	416.2	0.89	H	/
131	CH ₂ CF ₃		H	E	388.1	1.04	H	/
132	CH ₂ CF ₃		H	E	420.1	1.05	H'	/
133	CH ₂ CF ₃		H	E	475.1	1.1	H	/
134	CH ₂ CF ₃		H	E	465.1	1.21	H'	/
135	CH ₂ CF ₃		H	E	377.1	1.06	H	/
136	CH ₂ CF ₃		H	E	479.1	1.12	H	/
137	CH ₂ CF ₃		H	E	416.2	0.93	H	/
138	CH ₂ CF ₃		H	E	389.1	4.06	I	/

10

20

30

40

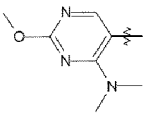
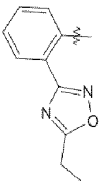
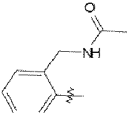
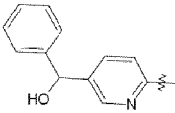
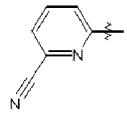
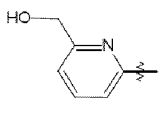
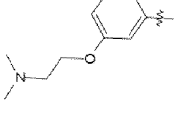
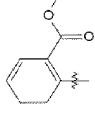
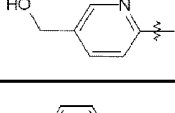
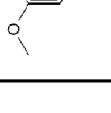
139	CH ₂ CF ₃		H	E	426.1	1.01	H'	/
140	CH ₂ CF ₃		H	E	426.1	1.02	H'	/
141	CH ₂ CF ₃		H	E	458.1	1.03	H'	/
142	CH ₂ CF ₃		H	E	416.2	0.94	H	/
143	CH ₂ CF ₃		H	E	374.1	0.98	H	/
144	CH ₂ CF ₃		H	E	414.0	1.1	H	/
145	CH ₂ CF ₃		H	E	373.1	0.87	H	/
146	CH ₂ CF ₃		H	E	388.1	1.13	H'	/
147	CH ₂ CF ₃		H	E	430.2	1.00	H	/
148	CH ₂ CF ₃		H	E	411.2	1.09	H	/

10

20

30

40

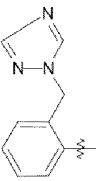
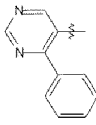
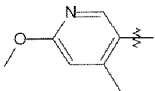
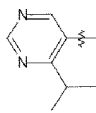
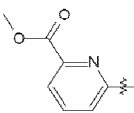
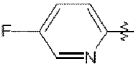
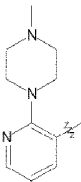
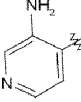
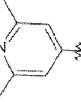
149	CH ₂ CF ₃		H	E	417.1	0.85	H	/
150	CH ₂ CF ₃		H	E	440.1	1.23	H'	/
151	CH ₂ CF ₃		H	E	415.1	1.1	H'	/
152	CH ₂ CF ₃		H	E	451.2	1.16	H'	/
153	CH ₂ CF ₃		H	E	370.1	1.04	H	/
154	CH ₂ CF ₃		H	E	375.1	0.93	H	/
155	CH ₂ CF ₃		H	E	431.2	0.97	H'	/
156	CH ₂ CF ₃		H	E	402.1	1.09	H	/
157	CH ₂ CF ₃		H	E	375.1	0.87	H	/
158	CH ₂ CF ₃		H	E	363.1	1.03	H	/

10

20

30

40

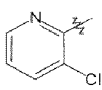
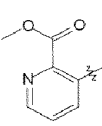
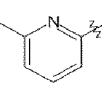
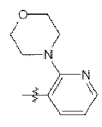
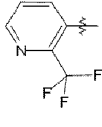
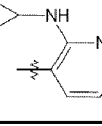
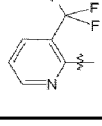
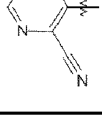
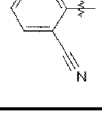
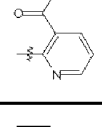
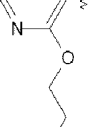
159	CH ₂ CF ₃		H	E	425.2	1.01	H	/
160	CH ₂ CF ₃		H	E	420.1	1.04	H	/
161	CH ₂ CF ₃		H	E	389.1	1.08	H	/
162	CH ₂ CF ₃		H	E	388.2	1.03	H	/
163	CH ₂ CF ₃		H	E	363.0	7.57	A	/
164	CH ₂ CF ₃		H	E	403.1	1.04	H	/
165	CH ₂ CF ₃		H	E	363.1	7.42	A	HCl
166	CH ₂ CF ₃		H	E	443.1	5.32	A	HCl
167	CH ₂ CF ₃		H	E	360.2	4.59	A	HCl
168	CH ₂ CF ₃		H	E	373.1	0.76	H	/

10

20

30

40

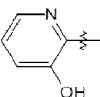
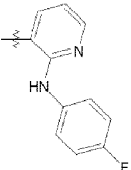
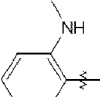
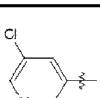
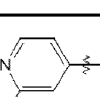
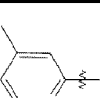
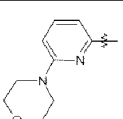
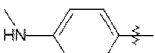
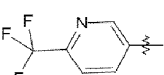
169	CH ₂ CF ₃		H	E	379.2	7.16	A	HCl
170	CH ₂ CF ₃		H	E	403.2	6.49	A	HCl
171	CH ₂ CF ₃		H	E	359.1	6.49	A	HCl
172	CH ₂ CF ₃		H	E	430.3	2.39	J	/
173	CH ₂ CF ₃		H	E	413.1	1.05	H	/
174	CH ₂ CF ₃		H	E	400.3	2.32	J	/
175	CH ₂ CF ₃		H	E	413.1	1.06	H	/
176	CH ₂ CF ₃		H	E	370.1	0.99	H	/
177	CH ₂ CF ₃		H	E	370.1	0.98	H	/
178	CH ₂ CF ₃		H	E	403.2	2.77	J	/
179	CH ₂ CF ₃		H	E	403.2	1.15	H	/

10

20

30

40

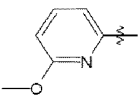
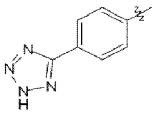
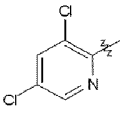
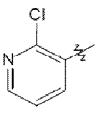
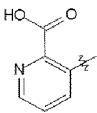
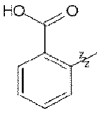
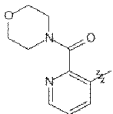
180	CH ₂ CF ₃		H	E	361.3	2.44	I	/
181	CH ₂ CF ₃		H	E	454.3	2.52	J	/
182	CH ₂ CF ₃		H	E	373.2	1.13	H	/
183	CH ₂ CF ₃		H	E	389.1	1.22	H'	/
184	CH ₂ CF ₃		H	E	403.2	1.16	H	/
185	CH ₂ CF ₃		H	E	409.0	1.16	H	/
186	CH ₂ CF ₃		H	E	359.1	0.77	H	/
187	CH ₂ CF ₃		H	E	359.1	0.97	H	/
188	CH ₂ CF ₃		H	E	430.2	1.09	H	/
189	CH ₂ CF ₃		H	E	373.1	1.03	H	/
190	CH ₂ CF ₃		H	E	413.1	1.12	H	/

10

20

30

40

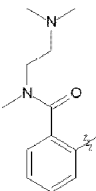
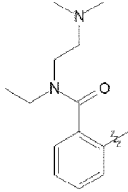
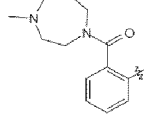
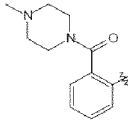
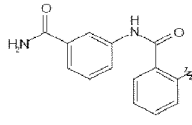
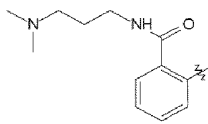
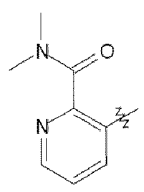
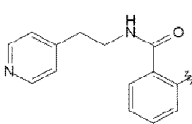
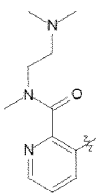
191	CH ₂ CF ₃		H	E	375.1	1.12	H	/
192	CH ₂ CF ₃		H	E	412.2	1.51	D	HCl
193	CH ₂ CF ₃		H	E	413.0	8.19	A	HCl
194 (実施例8)	CH ₂ CF ₃	2-ピリジル	Cl	F	379.2	6.91	A	HCl
195 (実施例9)	CH ₂ CF ₃	2-ピリジル	Br	F	425.2	7.00	A	HCl
196	CH ₂ CF ₃	4-ピリジル	Cl	F	379.0	5.55	A	HCl
197	CH ₂ CF ₃	4-ピリジル	Br	F	423.0	6.05	A	HCl
198	Et	4-ピリジル	Cl	F	325.1	2.12	J	HCl
199	CH ₂ CF ₃		Cl	F	413.0	7.54	A	/
200	CH ₂ CF ₃	2-ピリジル	Me	D	359.2	6.29	A	HCl
201 (実施例10)	CH ₂ CF ₃	4-ピリジル	CN	G	369.9	5.52	C	HCl
202 (実施例11)	CH ₂ CF ₃	4-ピリジル	CO ₂ H	H	389.0	4.37	A	HCl
203 (実施例12)	CH ₂ CF ₃		H	I	389	1.58	E	HCl
204	CH ₂ CF ₃		H	I	388.0	7.05	A	/
205 (実施例13)	CH ₂ CF ₃	4-ピリジル	CONH ₂	J	388.0	5.78	C	/
206 (実施例14)	CH ₂ CF ₃		H	J	458.1	5.95	A	HCl

10

20

30

40

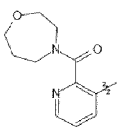
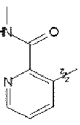
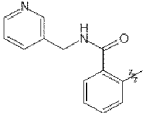
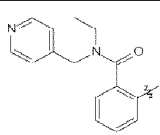
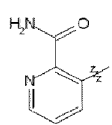
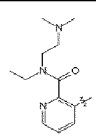
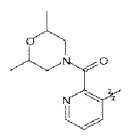
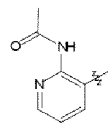
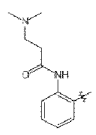
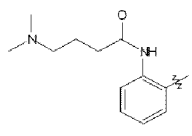
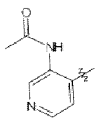
207	CH ₂ CF ₃		H	J	472.2	5.46	A	HCl
208	CH ₂ CF ₃		H	J	486.1	5.62	A	HCl
209	CH ₂ CF ₃		H	J	484.2	9.17	A	HCl
210	CH ₂ CF ₃		H	J	470.1	5.31	A	/
211	CH ₂ CF ₃		H	J	506.0	6.79	A	HCl
212	CH ₂ CF ₃		H	J	472.2	5.18	A	HCl
213	CH ₂ CF ₃		H	J	416.2	5.93	A	HCl
214	CH ₂ CF ₃		H	J	492.2	5.26	A	HCl
215	CH ₂ CF ₃		H	J	473.1	4.98	A	HCl

10

20

30

40

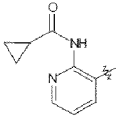
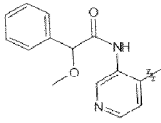
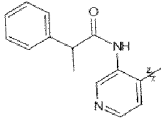
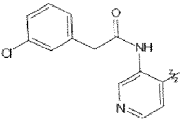
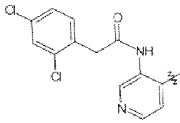
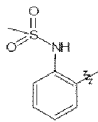
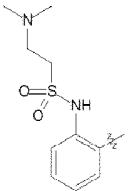
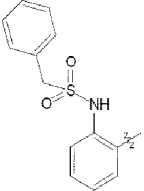
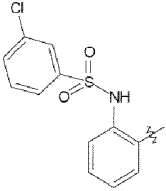
216	CH ₂ CF ₃		H	J	472.0	6.11	A	HCl
217	CH ₂ CF ₃		H	J	402.2	5.84	A	HCl
218	CH ₂ CF ₃		H	J	478.2	5.62	A	HCl
219	CH ₂ CF ₃		H	J	506.2	7.41	C	HCl
220	CH ₂ CF ₃		H	J	388.0	5.81	A	HCl
221	CH ₂ CF ₃		H	J	487.0	5.07	A	HCl
222	CH ₂ CF ₃		H	J	486.1	6.38	A	HCl
223 (実施例15)	CH ₂ CF ₃		H	K	402.2	5.56	A	HCl
224	CH ₂ CF ₃		H	K	458.2	8.82	A	HCl
225	CH ₂ CF ₃		H	K	472.2	5.36	A	HCl
226	CH ₂ CF ₃		H	K	402.0	5.3	A	HCl

10

20

30

40

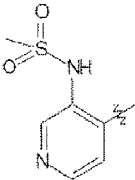
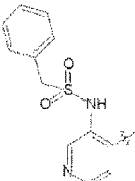
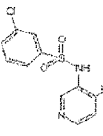
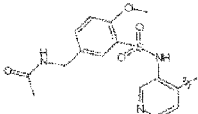
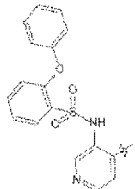
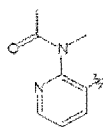
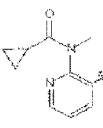
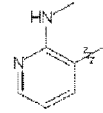
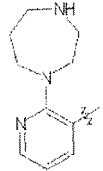
227	CH ₂ CF ₃		H	K	428.1	5.87	A	HCl
228	CH ₂ CF ₃		H	K	508.2	6.37	A	/
229	CH ₂ CF ₃		H	K	492.1	11.48	B	/
230	CH ₂ CF ₃		H	K	512.3	11.86	B	HCl
231	CH ₂ CF ₃		H	K	546.0	13.00	B	HCl
232 (实施例16)	CH ₂ CF ₃		H	L	437.1	13.31	B	/
233	CH ₂ CF ₃		H	L	494.0	7.27	A	HCl
234	CH ₂ CF ₃		H	L	513.0	8.10	A	/
235	CH ₂ CF ₃		H	L	533.0	15.72	B	/

10

20

30

40

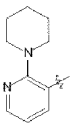
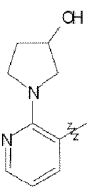
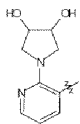
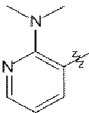
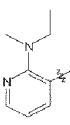
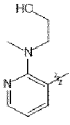
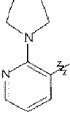
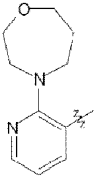
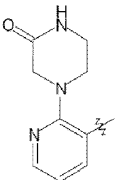
236	CH ₂ CF ₃		H	L	438.0	10.06	B	HCl
237	CH ₂ CF ₃		H	L	514.0	12.64	B	HCl
238	CH ₂ CF ₃		H	L	534.0	12.61	B	HCl
239	CH ₂ CF ₃		H	L	601	6.02	A	HCl
240	CH ₂ CF ₃		H	L	592.2	7.64	A	HCl
241 (实施例 17)	CH ₂ CF ₃		H	M	416.1	6.15	A	HCl
242	CH ₂ CF ₃		H	M	442.2	6.48	A	HCl
243	CH ₂ CF ₃		H	M then I	374.2	4.81	A	HCl
244 (实施例 18)	CH ₂ CF ₃		H	N	443.2	5.13	A	HCl

10

20

30

40

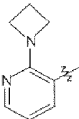
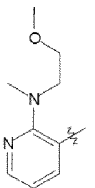
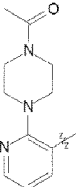
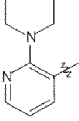
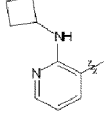
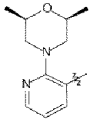
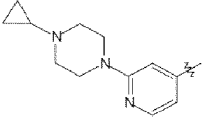
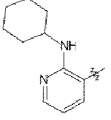
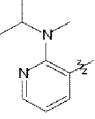
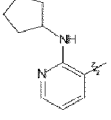
245 (实施例 19)	CH ₂ CF ₃		H	N	428.2	6.13	A	HCl
246	CH ₂ CF ₃		H	N	430.2	4.86	A	HCl
247	CH ₂ CF ₃		H	N	446.0	0.90	D	HCl
248	CH ₂ CF ₃		H	N	388.2	5.20	A	HCl
249	CH ₂ CF ₃		H	N	402.2	5.53	A	HCl
250	CH ₂ CF ₃		H	N	418.0	5.09	A	HCl
251	CH ₂ CF ₃		H	N	414.1	5.18	A	HCl
252	CH ₂ CF ₃		H	N	444.2	5.72	A	/
253	CH ₂ CF ₃		H	N	443.2	6.14	A	HCl

10

20

30

40

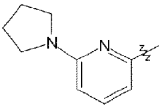
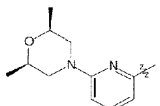
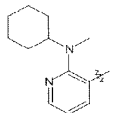
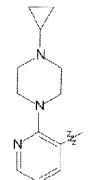
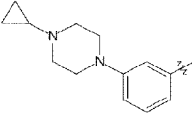
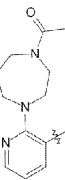
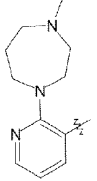
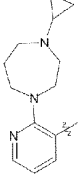
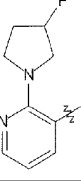
254	CH ₂ CF ₃		H	N	400.2	4.79	A	HCl
255	CH ₂ CF ₃		H	N	432.2	5.51	A	HCl
256	CH ₂ CF ₃		H	N	471.1	6.20	A	HCl
257	CH ₂ CF ₃		H	N	416.1	6.04	A	HCl
258	CH ₂ CF ₃		H	N	414.2	5.41	A	HCl
259	CH ₂ CF ₃		H	N	458.2	6.80	A	HCl
260	CH ₂ CF ₃		H	N	469.2	5.29	A	/
261	CH ₂ CF ₃		H	N	442.2	5.87	A	HCl
262	CH ₂ CF ₃		H	N	416.2	5.99	A	HCl
263	CH ₂ CF ₃		H	N	428.2	5.65	A	HCl

10

20

30

40

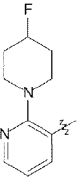
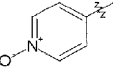
264	CH ₂ CF ₃		H	N	414.2	7.00	A	HCl
265	CH ₂ CF ₃		H	N	458.1	8.50	A	HCl
266	CH ₂ CF ₃		H	N	456.1	6.35	A	HCl
267 (实施例 20)	CH ₂ CF ₃		H	N	469.2	5.32	A	HCl
268	CH ₂ CF ₃		H	N	468.1	5.71	A	HCl
269	CH ₂ CF ₃		H	K	485.3	7.12	C	HCl
270 (实施例 21)	CH ₂ CF ₃		H	O	457.2	5.21	A	HCl
271 (实施例 22)	CH ₂ CF ₃		H	O	483.2	5.36	A	HCl
272 (实施例 23)	CH ₂ CF ₃		H	P	432.1	5.50	A	/

10

20

30

40

273	CH ₂ CF ₃		H	P	446.1	6.67	A	HCl
274 (実施例 24)	CH ₂ CF ₃		H	Q	361.0	5.91	A	/
275 (実施例 25)	CH ₂ CF ₃		H	R	361.2	5.53	A	HCl
276	CH ₂ CF ₃		H	R	361.0	5.47	A	HCl

10

【0156】

本発明による化合物について生化学的試験行って、それらが酵素メチオニン-アミノペプチダーゼ2を阻害する能力を確認した（単離酵素についての酵素的試験）。次に、化合物の阻害薬活性を細胞試験でバリデーションした（FGF-2（線維芽細胞増殖因子2）誘発のHUVEC細胞のイン・ビトロ増殖の試験）。

20

【0157】

MetAP2 酵素スクリーニング試験

この酵素試験を行うため、MetAP2 組換えバキュロウィルス感染した昆虫細胞（sf9）の培養上清から、ヒトMetAP2 タンパク質を得た。

【0158】

実験を行う前に、MetAP2 上清の透析を、緩衝液（10mM HEPES、100mM KCl、10%グリセロール、pH7.4）中4℃で24時間行い、最初の12時間はEDTA（1mM）の存在下に行う。

30

【0159】

透析上清を回収し、補因子として使用されるマンガンを最終濃度300μMとなるまで加える。

【0160】

この酵素試験は2段階の試験である。

【0161】

第1段階では、本発明による化合物、透析されたMetAP2 タンパク質および基質（Neosystemによって合成されたMet-Pro-Arg-pNaペプチド）を接触状態とし、その基質のN末端メチオニンはMetAP2 によって開裂させることができ、その基質はC末端にパラニトロアニリン（pNa）発色団を有しており、その発色団自体が、先にN末端メチオニンが開裂している場合に限り、別のペプチダーゼによって遊離し得る。

40

【0162】

結果的に、第2段階では、前段階で開裂させたペプチドを第2のペプチダーゼと反応させて、発色団を放出させる。この第2段階で使用されるペプチダーゼはカテプシンであり、それはTag Zyme「DAPase」キット（Qiagen、34366）由来である。

【0163】

MetAP2 活性は、放出されたパラニトロアニリンの量に比例し、その量は405nmでの吸光度によって測定される。

50

【0164】

本発明の化合物についてのIC₅₀値は、550 nM未満であり、詳細には1から550 nMであり、さらに詳細には1から100 nMであり、および／または下記の表に示したように、100 nMで34%以上の阻害を示す。

【0165】

【表2】

化合物 番号	hMETAP2 IC ₅₀ (M)	100 nMでの hMETAP2 阻害%
1	7.53E-09	
2	7.06E-09	
3		34
4	1.55E-07	65
5	2.20E-07	47
6	2.19E-08	73
7	2.00E-07	
8	1.80E-07	73
9		78
10		77
11		76
12	1.21E-08	
13		75
14	8.30E-08	
15		74
16	1.74E-08	
17	1.70E-07	64
18		72
19	3.94E-09	
20		70
21		70
22		69

10

20

30

23	1.51E-07	
24		67
25	4.11E-08	
26	1.17E-07	59
27		67
28		67
29		67
30	2.13E-09	
31		64
32	3.94E-08	
33		62
34		62
35		62
36		61
37		60
38		60
39		60
40		40
41		40
42	1.69E-08	71
43	4.45E-08	70
44	1.43E-07	61
45	2.86E-07	64
46	9.03E-08	64
47	8.44E-08	68
48	1.02E-07	68
49		45
50	3.32E-07	66
51	3.54E-07	63
52	3.51E-07	55
53		43
54	2.39E-08	74
55		40
56	1.57E-07	69
57		38
58	1.81E-07	71

10

20

30

40

59	4.64E-08	75
60	5.96E-08	71
61	1.35E-07	68
62	2.00E-08	77
63	5.49E-08	69
64	2.60E-07	61
65	3.20E-07	71
66	3.06E-09	
67	2.29E-08	75
68	4.12E-09	
69	2.41E-08	76
70	5.62E-09	
71	5.25E-08	73
72	7.38E-09	
73	8.43E-08	66
74	5.87E-08	60
75	1.23E-08	
76	1.49E-08	
77	1.92E-08	
78	8.35E-08	57
79	2.14E-08	
80	2.27E-08	
81	9.99E-08	59
82	2.51E-08	
83	2.89E-08	
84	3.07E-08	69
85	3.57E-08	77
86	4.17E-08	
87	5.04E-08	70
88	5.10E-08	
89	6.69E-08	
90	8.70E-08	59
91	8.86E-08	65
92	1.06E-07	70
93	2.40E-07	64
94	1.14E-07	57

10

20

30

40

95	1.42E-07	63
96	1.88E-07	64
97	5.50E-07	
98		36
99	6.19E-08	73
100	3.17E-07	55
101	1.42E-07	76
102	1.09E-07	69
103	1.33E-07	72
104	1.58E-07	71
105	2.06E-07	69
106	3.90E-07	65
107	2.74E-07	71
108	8.31E-08	73
109	7.10E-09	
110	1.11E-08	
111	7.42E-09	
112	8.70E-08	
113	2.07E-07	74
114	2.25E-08	76
115	4.01E-08	42
116	2.39E-08	75
117	3.50E-08	77
118	2.03E-08	35
119	1.18E-08	78
120	2.54E-08	75
121	4.29E-09	78
122	5.68E-08	75
123	3.13E-08	77
124	9.22E-09	73
125	3.04E-08	75
126	1.04E-08	72
127	3.05E-08	79
128		41
129		36
130		48

10

20

30

40

131		46
132		46
133		45
134		45
135		45
136		45
137		45
138		44
139		44
140		44
141		44
142		44
143		43
144		43
145		42
146		42
147		42
148		42
149		42
150		42
151		41
152		41
153		41
154		41
155		41
156		41
157		41
158		40
159		40
160		40
161		39
162		38
163		38
164		37
165		37
166	7.24E-09	

10

20

30

40

167	7.64E-09	78
168	8.81E-09	
169	8.83E-09	
170	9.36E-09	
171	1.73E-08	
172	2.40E-08	41
173	2.68E-08	
174	3.33E-08	73
175	4.28E-08	
176	5.19E-08	
177	6.12E-08	
178	6.22E-08	71
179	6.38E-08	
180	7.46E-08	
181	1.02E-07	75
182	1.13E-07	
183	1.13E-07	
184	2.98E-07	
185	4.25E-07	
186		43
187		40
188	3.62E-07	
189	6.06E-08	
190	2.94E-07	
191	3.73E-07	
192	2.63E-08	
193	7.20E-08	
194	8.22E-09	
195	2.24E-08	
196	7.77E-09	64
197	1.56E-08	68
198	2.40E-07	68
199	4.90E-09	
200	2.33E-08	
201	1.79E-08	72
202	4.34E-07	58

10

20

30

40

203	1.64E-07	
204	2.23E-07	
205	1.98E-07	66
206	1.41E-08	
207	9.53E-09	
208	3.64E-08	
209	8.98E-09	
210	1.38E-07	
211	2.67E-07	
212	1.83E-08	73
213	1.25E-08	
214	1.29E-08	70
215	1.45E-08	
216	1.47E-08	
217	2.17E-08	
218	2.78E-08	70
219	2.96E-08	75
220	3.62E-08	
221	7.14E-08	
222	4.26E-07	
223	9.01E-09	
224	4.06E-08	
225	3.29E-08	
226	4.68E-09	
227	1.53E-08	
228	5.51E-08	62
229	5.64E-08	71
230	2.06E-07	70
231	2.81E-07	67
232	5.33E-09	64
233	4.99E-09	
234	8.55E-08	64
235	1.60E-07	64
236	9.66E-09	64
237	1.02E-08	67
238	7.63E-08	60

10

20

30

40

239	8.50E-08	72
240	3.07E-07	67
241	2.42E-08	
242	7.52E-08	
243	1.06E-08	
244	6.08E-09	
245	8.28E-08	
246	1.46E-09	
247	6.41E-09	
248	3.87E-09	
249	4.19E-09	
250	4.41E-09	
251	5.34E-09	
252	8.35E-09	
253	9.44E-09	
254	1.30E-08	
255	2.40E-08	
256	2.80E-08	
257	3.11E-08	
258	3.45E-08	
259	3.45E-08	
260	7.09E-08	
261	8.57E-08	
262	8.60E-08	
263	1.06E-07	
264	1.20E-07	
265	2.68E-07	
266	3.82E-07	
267	4.30E-08	
268	1.14E-07	
269	1.69E-08	
270	6.00E-09	
271	2.43E-08	
272	3.40E-08	
273	3.45E-09	
274	1.13E-08	

10

20

30

40

275	1.80E-08	
276	6.57E-08	73

【0166】

タンパク質MetAP1に対する本発明の化合物の選択性を確認するため、単離された酵素での酵素試験を行う。MetAP1組換えタンパク質は、大腸菌で産生した。

【0167】

MetAP1酵素試験は、MetAP2試験と同じ原理に基づくものである。

【0168】

MetAP1活性はパラニトロアニリン放出量に比例し、それは405nmでの吸光度によって測定される。

【0169】

本発明の化合物は10μMで活性を示さない。

【0170】

線維芽細胞増殖因子2 (FGF-2) によって誘発されたHUVEC細胞のイン・ビトロ増殖の試験

血管新生阻害薬であるフマギリンが、内皮細胞の増殖を選択的に阻害する能力を有することが明らかになっている(Wang J. et al., J. Cell. Biochem. 2000, vol. 77, 465-473)。結果的に、MetAP2酵素試験で良好な活性を示す本発明の化合物について、FGF-2で誘発されたHUVEC細胞のイン・ビトロ増殖の試験で評価を行った。

【0171】

96ウェルプレート(Biocoat collagen I cellware, Becton Dickinson 354650)において、10μg/mLで2% FCS (ウシ胎仔血清) およびhEGF (ヒト上皮増殖因子) を含むEBM培地(Clonetics C3121) 200μL中、細胞5000個/ウェルの割合にて、ヒト静脈内皮細胞HUVEC (promocell, C-12200) を接種し、CO₂の存在下に37℃で24時間インキュベートする。培地を吸引し、0.5% FCS、2mMグルタミン、2mMピルビン酸ナトリウム1×(Invitrogen、11360-039) およびNEAA (非必須アミノ酸) 1×(Invitrogen、11140-035) を補給した欠乏培地RPMI 1640 (Invitrogen、31872-025) 200μLで入れ替える。次に、細胞を、1ng/mLの割合で本発明による化合物およびFGF-2 (R&D System、133-FB-025) と接触状態とする。48時間インキュベーションした後、培地を吸引し、前記で言及した欠乏培地RPMI 1640で入れ替える。次に、第2の刺激を行う。細胞を再度CO₂存在下に37℃でインキュベートする。72時間のインキュベーション後、培地を再度吸引し、Cell Titer-GLO (商標名) Luminescent Cell Viability Assay (Promega、G7571) 100μLを10分間かけて加える。照度計を用いて測定される細胞中に存在するATPの量は、細胞増殖に相当するウェル当たりの細胞数に比例する。

【0172】

本発明の化合物についてのIC₅₀値は、例えば下記の化合物について示されるように、900nM未満であり、詳細には150から900nMであり、さらに詳細には100から350nMである。

【0173】

【表 3】

化合物番号	HUVEC 増殖 IC50 (M)
1	220 nM
2	480 nM
3	660 nM
6	340 nM
7	695 nM
19	415 nM
67	335 nM
68	440 nM
69	130 nM
72	480 nM
74	180 nM
75	125 nM
76	305 nM
77	235 nM
79	510 nM
83	370 nM
86	939 nM
88	210 nM
89	840 nM
110	746 nM
111	205 nM
168	435 nM
169	900 nM
170	430 nM
171	440 nM
172	485 nM
176	435 nM
177	725 nM
186	360 nM
193	870 nM

10

20

30

40

196	270 nM
199	450 nM
209	565 nM
225	789 nM
232	505 nM
248	705 nM
251	100 nM
257	860 nM
258	630 nM
266	780 nM
273	870 nM

10

【0174】

このように、本発明による化合物はMetAP2に対する阻害薬活性を有するように思われる。

【0175】

従って、本発明による化合物は、医薬の製造に、特にMetAP2が関与する病態、詳細には下記に示される病態を予防もしくは治療するための医薬の製造に用いることができる。

20

【0176】

本発明による化合物はさらに、MetAP2が関与する病態、詳細には下記に示す病態の予防または治療に用いることができる。

【0177】

従って、本発明の別の態様によれば、本発明の主題は、式(I)の化合物、もしくはその医薬として許容される酸との付加塩、または式(I)の化合物の水和物を含む医薬である。

【0178】

従って、本発明による化合物は、ヒトもしくは動物において、肺線維症および肝線維症の治療または予防で用いることができる。

30

【0179】

本発明による化合物はまた、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性(ARMD)および乾癬などの血管新生の再活性化が関与する病態の治療または予防で用いることができる。

【0180】

本発明による化合物はまた、肺癌、乳癌、前立腺癌、食道癌、膵臓癌、肝臓癌、結腸癌もしくは腎臓癌などのかなりの程度の血管新生を有する癌または結腸癌、乳癌、肝臓癌および胃癌などの転移を誘発する癌の治療または予防で用いることができる。これらの化合物は、単独療法で用いることができるか、放射線療法または化学療法と組み合わせて用いることができる。

40

【0181】

本発明による化合物はまた、単独でまたは化学療法と組み合わせて抗腫瘍治療において、または膵臓腫瘍、乳房腫瘍、前立腺腫瘍、結腸腫瘍もしくは腎臓腫瘍などの固形腫瘍、神経芽細胞腫およびカポジ肉腫の治療において使用することができる。

【0182】

本発明による化合物はまた、肝細胞癌、胆管癌、そして悪性中皮腫、膵臓癌、血管腫、子宮内膜症、関節炎、特に関節リウマチ、自己免疫疾患、肥満および微孢子虫症の治療または予防において用いることができる。

【0183】

50

本発明の態様の別のものによれば、本発明は、活性成分として本発明による化合物を含む医薬組成物に関するものである。これらの医薬組成物は、有効用量の少なくとも1種類の本発明による化合物またはその化合物の医薬として許容される塩、さらに少なくとも一つの医薬として許容される賦形剤を含む。

【0184】

前記賦形剤は、医薬の形態および所望の投与方法に従って、当業者に公知の通常の賦形剤から選択される。

【0185】

経口投与、舌下投与、皮下投与、筋肉投与、静脈投与、局所投与、局部投与、気管内投与、鼻腔内投与、経皮投与または直腸投与のための本発明の医薬組成物において、上記の式(I)の活性成分またはその塩は、標準的な医薬賦形剤との混合物として、上記の障害もしくは疾患の予防もしくは治療のためにヒトおよび動物に対して、単位投与製剤で投与することができる。

10

【0186】

適切な単位投与製剤には、錠剤、軟もしくは硬ゲルカプセル、粉剤、粒剤および経口の液剤もしくは懸濁液、舌下、口腔、気管内、眼内、鼻腔内もしくは吸入投与型などの経口経路型、局所、非経口、例えば経皮、皮下、筋肉もしくは静脈投与型、直腸投与型およびインプラントなどがある。局所投与の場合、本発明による化合物は、クリーム、ゲル、軟膏またはローション中で用いることができる。

【0187】

20

例を挙げると、表の形態での本発明による化合物の単位投与製剤は、下記の成分を含む。

本発明による化合物：50.0mg

マンニトール：223.75mg

クロスカラメロースナトリウム：6.0mg

トウモロコシデンプン：15.0mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース：2.25mg

ステアリン酸マグネシウム：3.0mg。

【0188】

1日当たり投与される活性成分の用量は、1以上の用量摂取で、0.01から100mg/kg、優先的には0.02から50mg/kgの範囲であることができる。概して、本発明の化合物の1日用量は、治療効果を生じさせることができる当該化合物の最低有効用量となる。

30

【0189】

それより高いもしくは低い用量が適切である特定の場合があり得るが、そのような用量は本発明の範囲を逸脱するものではない。実際の使用に従って、各患者に適した用量は、投与方法ならびに当該患者の体重および応答に応じて医師が決定するものである。

【0190】

本発明の態様の別のものによれば、本発明は、患者に対して、有効用量の本発明による化合物またはその医薬として許容される塩を投与することを含む、上記で示した病態の治療方法に関するものでもある。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/538 (2006.01)	A 6 1 K	31/538
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 K	31/553 (2006.01)	A 6 1 K	31/553
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 6 H

- (72)発明者 デュクロ, オリビエ
フランス国、エフー75008・パリ、リュ・ラ・ボエティ・54、サノフィ、パテント・デパートメント気付
- (72)発明者 ギヨ, ナタリー
フランス国、エフー75008・パリ、リュ・ラ・ボエティ・54、サノフィ、パテント・デパートメント気付
- (72)発明者 ラサル, ジルベール
フランス国、エフー75008・パリ、リュ・ラ・ボエティ・54、サノフィ、パテント・デパートメント気付
- (72)発明者 マカリー, カリム
フランス国、エフー75008・パリ、リュ・ラ・ボエティ・54、サノフィ、パテント・デパートメント気付
- (72)発明者 バン, バレリー
フランス国、エフー75008・パリ、リュ・ラ・ボエティ・54、サノフィ、パテント・デパートメント気付

審査官 福山 則明

- (56)参考文献 特表2013-544781 (JP, A)
国際公開第2012/033144 (WO, A1)
国際公開第2005/028474 (WO, A2)
特開2013-067595 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
CAplus/REGISTRY (STN)