

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-508122

(P2025-508122A)

(43)公表日 令和7年3月21日(2025.3.21)

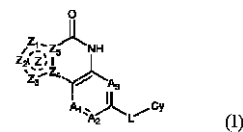
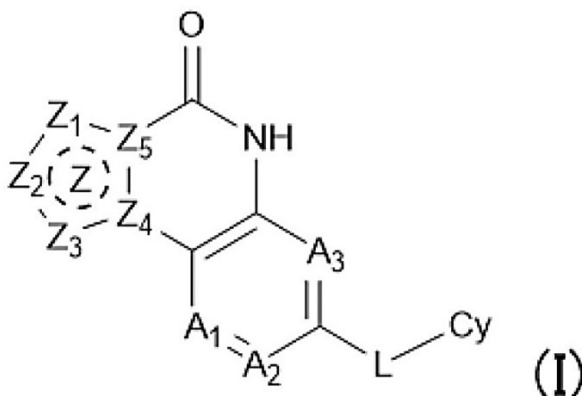
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C O 7 D	471/04 (2006.01)	C O 7 D	471/04	1 0 2	4 C O 8 4
C O 7 D	491/048 (2006.01)	C O 7 D	491/048		C S P 4 C O 8 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全166頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-553758(P2024-553758)			(71)出願人	523385880
(86)(22)出願日	令和5年2月23日(2023.2.23)				インバクト セラピューティクス (シャ ンハイ), インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年11月8日(2024.11.8)				中華人民共和国 2 0 1 2 1 0 シャンハ イ, チャイナ (シャンハイ) パイロ ット フリー トレード ゾーン, シャン ケ ロード 1 1 1, ビルディング ナン バー 3, ルーム 6 0 3
(86)国際出願番号	PCT/CN2023/077988				
(87)国際公開番号	WO2023/169226				
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)				
(31)優先権主張番号	202210260944.7				
(32)優先日	令和4年3月11日(2022.3.11)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)			(74)代理人	110003797 弁理士法人清原国際特許事務所
(31)優先権主張番号	202210448803.8			(72)発明者	カイ, スイ ション
(32)優先日	令和4年4月24日(2022.4.24)				中華人民共和国 2 0 0 1 2 4 シャンハ イ プドン ニュー エリア, ガオチン ウ エスト ロード レーン 6 6 7, ナンバー 2, ルーム 3 3 0 2
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)				
(31)優先権主張番号	202211219599.9				
			最終頁に続く	最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 P A R P阻害剤としての置換三環式化合物およびその使用

(57)【要約】

【解決手段】P A R P阻害剤としての置換三環式化合物およびその使用が提供される。環Z、Z 1、Z 2、Z 3、Z 4、Z 5、A 1、A 2、A 3、LおよびC yが本明細書に規定される、以下の式(I)によって表される化合物。式Iの化合物は、P A R P阻害剤であり、したがって、P A R P活性の阻害に応答して、癌などの疾患、障害、および状態の治療において有用である。

【化1】

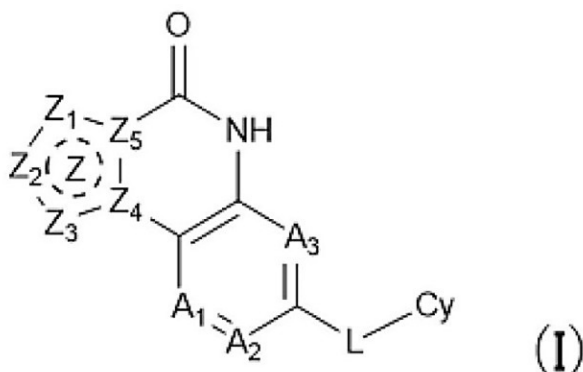


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



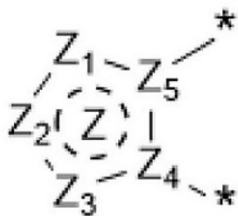
10

またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの混合物（式中：

A₁、A₂およびA₃は、それぞれ独立して、NおよびC R₁から選択され；

【化 2】

20



で示されるZ環は、任意選択的に置換された5員ヘテロアリール基、任意選択的に置換された5員炭素環式基または任意選択的に置換された5員複素環式基であり、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し、破線は、任意選択的な不飽和結合（複数可）の存在を示し、ここで、前記Z環が、任意選択的に置換された5員ヘテロアリール基である場合、Z₁、Z₂およびZ₃は、それぞれ独立して、C R₂、N R₃、O、NまたはSであり、Z₄およびZ₅は、それぞれ独立して、CまたはNであり、ここで、Z₄およびZ₅は同時にNではなく、前記Z環が、任意選択的に置換された5員炭素環式基または任意選択的に置換された5員複素環式基である場合、Z₁、Z₂およびZ₃は、それぞれ独立して、C R₂ R₂'、C R₂、N R₃、OまたはSであり、Z₄およびZ₅は、それぞれ独立して、C、C HまたはNであり；かつ

30

Z₅がNである場合、Z₁、Z₂およびZ₃のうちの少なくとも1個がNであるか、またはZ₅がNであり、Z₁、Z₂およびZ₃の全てがC R₂もしくはC R₂ R₂'である場合、A₁はC R₁であり；

40

Lは、結合ならびにR₄および／またはR₅によって任意選択的に置換されたアルキレンから選択され；

Cyは、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R₁は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、および任意選択的に置換された炭素環式基からなる群から選択され；

R₂およびR₂'は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、および任意選択的に置換されたアルキニルからなる群から選択され；

50

R₃は、水素、任意選択的に置換されたアルキルおよび任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され；

R₄およびR₅は、それぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、および任意選択的に置換されたアルキニルからなる群から選択され；あるいはR₄およびR₅は、結合されたCと一緒に環を形成する）。

【請求項2】

R₁が、水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたC₁~₃アルキルもしくは任意選択的に置換されたC₁~₃アルコキシであり；好ましくは、R₁が、水素、ハロゲンもしくはC₁~₃アルキルであり、好ましくは、A₁およびA₃のうちの少なくとも一方がCR₁であり、かつR₁が、フルオロなどのハロゲンであるか；またはA₂およびA₃のうちの少なくとも一方がCR₁であり、かつR₁がハロゲンであるか、またはA₂およびA₃の両方がCR₁であり、かつR₁基のうちの少なくとも1個がハロゲンであるか；またはA₃がCR₁であり、R₁がハロゲンであるか、またはA₁、A₂およびA₃のすべてがCR₁であり、式中、各R₁が、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁~₃アルキルであるか、またはA₁およびA₃のうちの少なくとも一方がCR₁であり、式中、R₁がハロゲンであり、好ましくは、少なくともA₃がCR₁であり、R₁がフルオロなどのハロゲンであるか；またはA₁がCR₁であり、A₂およびA₃の両方がCHであるか；またはA₁がCHであり、A₂がCR₁であり、A₃がCHであるか、またはA₁およびA₂の両方がCHであり、A₃がCR₁であり、式中、R₁が、ハロゲンもしくはC₁~₃アルキルであり；かつ／または

前記Z環が、以下：

10

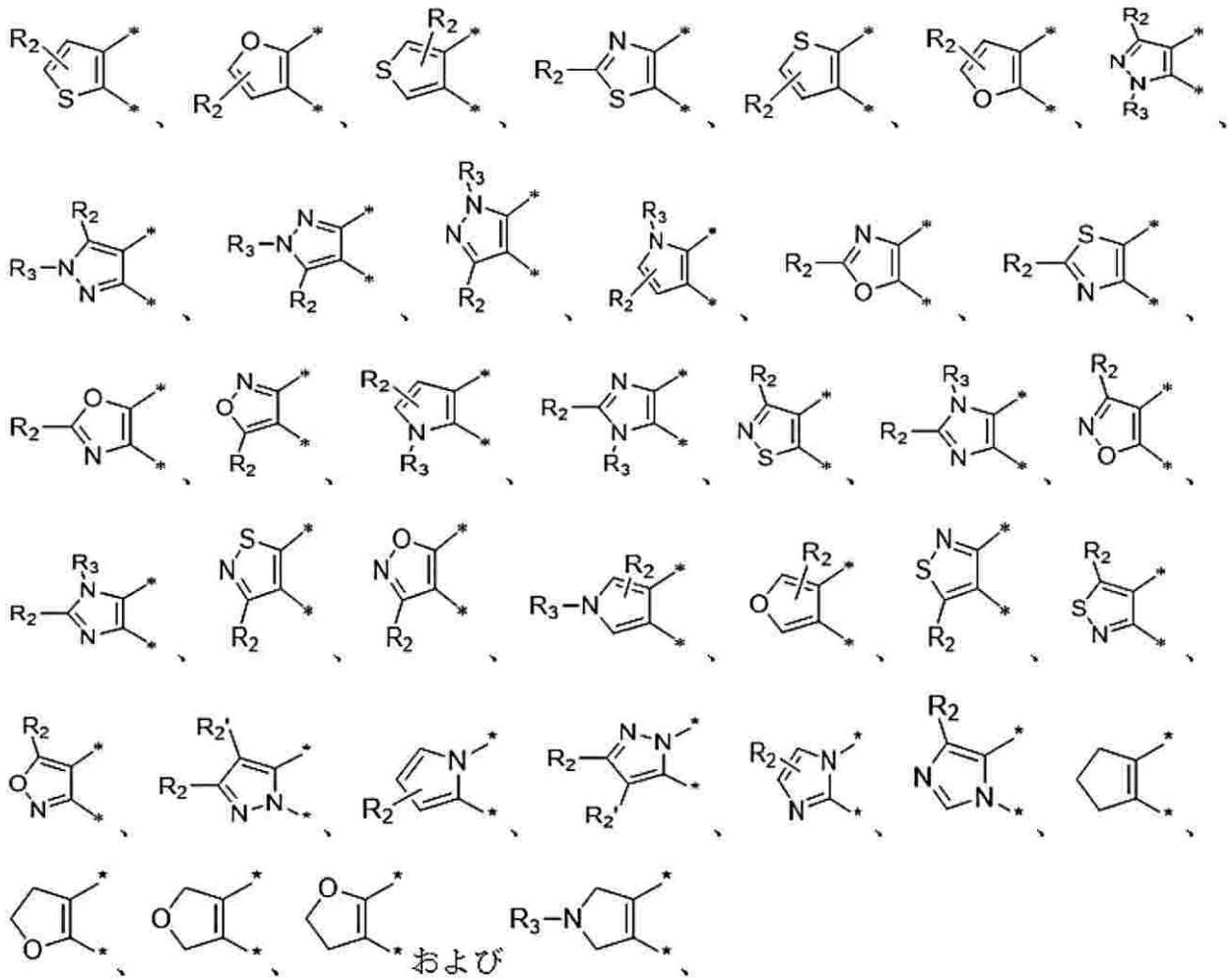
20

30

40

50

【化 3】



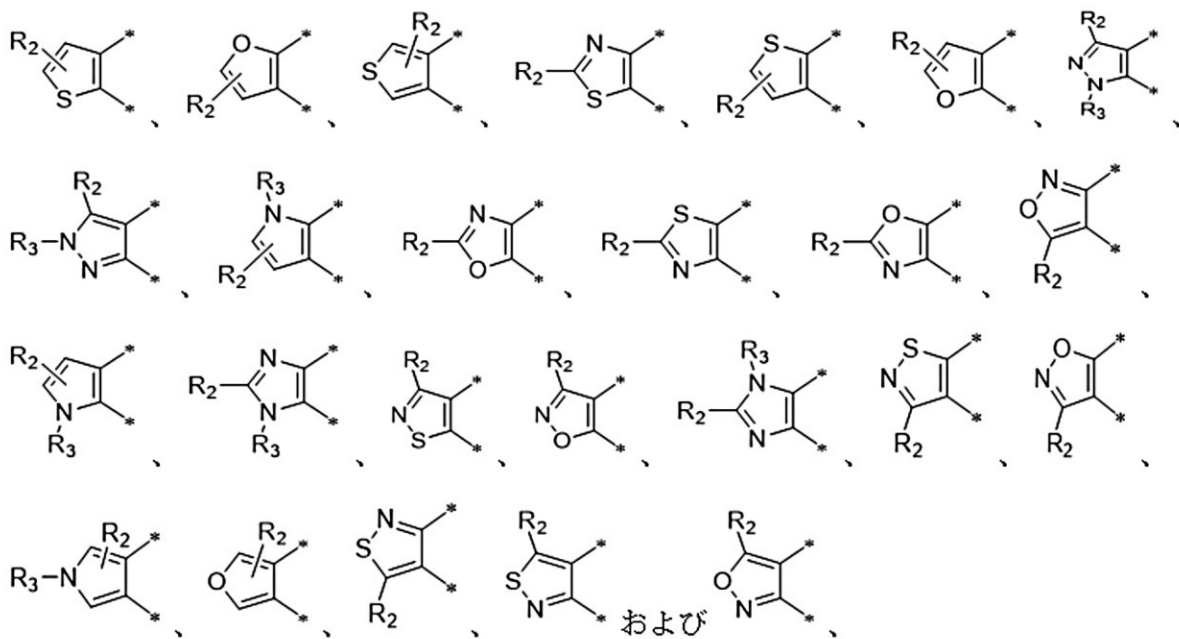
10

20

好ましくは、

30

【化 4】

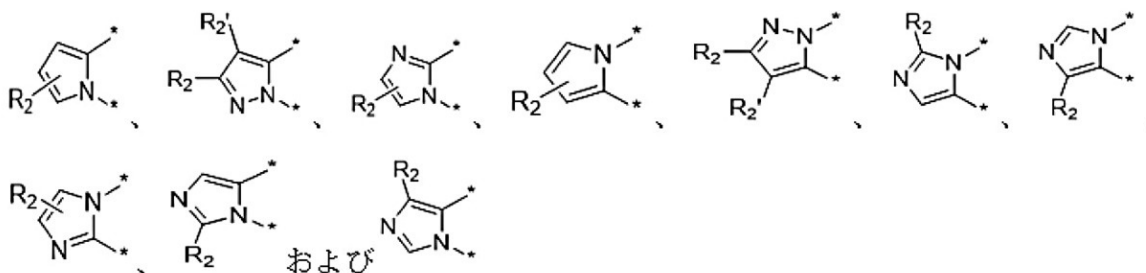


40

より好ましくは、

50

【化 5】



10

(式中、*は、前記 Z 環が前記化合物の残りの部分に結合している位置を示し； R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲンおよび任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され； R_2' は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲンおよび任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され； R_3 は、水素、任意選択的に置換されたアルキルおよび任意選択的に置換されたシクロアルキル、好ましくは、水素および任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される)の群から選択され；かつ／または

20

L が、 $C_1 \sim 3$ アルキレンであり；かつ／または

C_y が、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、任意選択的に置換された 6 ～ 14 員アリール、任意選択的に置換された 5 ～ 10 員ヘテロアリール、任意選択的に置換された 4 ～ 10 員複素環式基および任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルからなる群から選択される 1 ～ 5 個の置換基で任意選択的に置換された 5 ～ 7 員窒素含有複素環式基であり、ここで、前記 6 ～ 14 員アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、4 ～ 10 員複素環式基および $C_3 \sim 8$ シクロアルキルが、それぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-NR'R''$ 、 $-C(O)-NR'R''$ およびカルボキシルからなる群から選択される 1 ～ 5 つの置換基で置換されていてもよく、式中、前記 R' および R'' が、それぞれ、好ましくは独立して、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 10$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された 3 ～ 6 員複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、好ましくは R' および R'' が、それぞれ、好ましくは独立して、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは任意選択的に置換された 3 ～ 6 員複素環式基であり；好ましくは、6 ～ 14 員アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、4 ～ 10 員複素環式基および $C_3 \sim 8$ シクロアルキル上の置換基が、少なくとも $-C(O)-NR'R''$ を含み、かつ任意選択的に、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択される置換基のうちの 1 個または 2 個を含み；

40

好ましくは、 C_y が、任意選択的に置換された 5 ～ 10 員ヘテロアリール、好ましくは任意選択的に置換された 5 ～ 10 員窒素含有ヘテロアリールで置換され、好ましくは、5 ～ 10 員ヘテロアリールまたは 5 ～ 10 員の窒素含有ヘテロアリールが、少なくとも $-C(O)-NR'R''$ で置換され、かつハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、さらに好ましくは、 $-C(O)-NR'R''$ がパラ位にあり；

好ましくは、 C_y が、任意選択的に置換されたピリジルによって置換されたピペラジニルまたはジヒロピリジニルであり、前記ピリジルが、少なくとも $-C(O)-NR'R''$ で置換され、かつ C_y が、その環窒素原子を介して L に共有結合している、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同

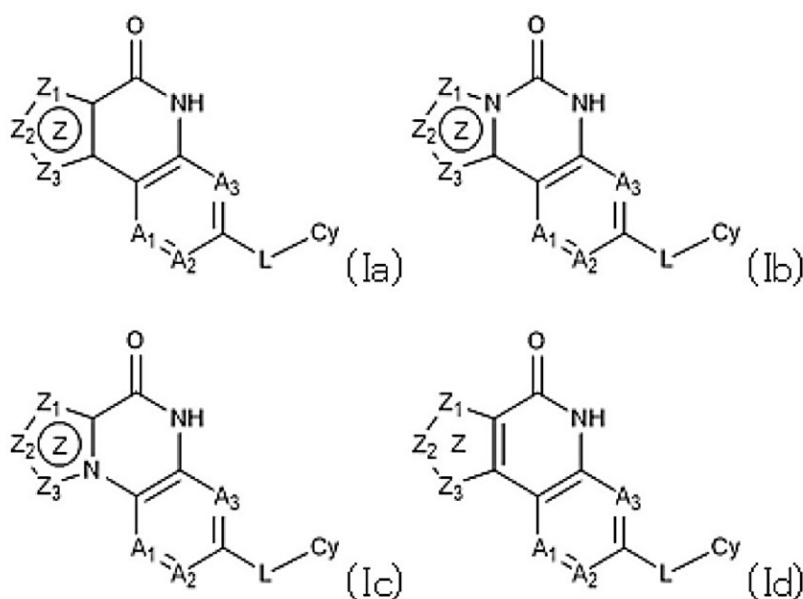
50

位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ。

【請求項 3】

前記式 I の化合物が、以下に示される式 I a、I b、I c もしくは I d によって表されるか：

【化 6】



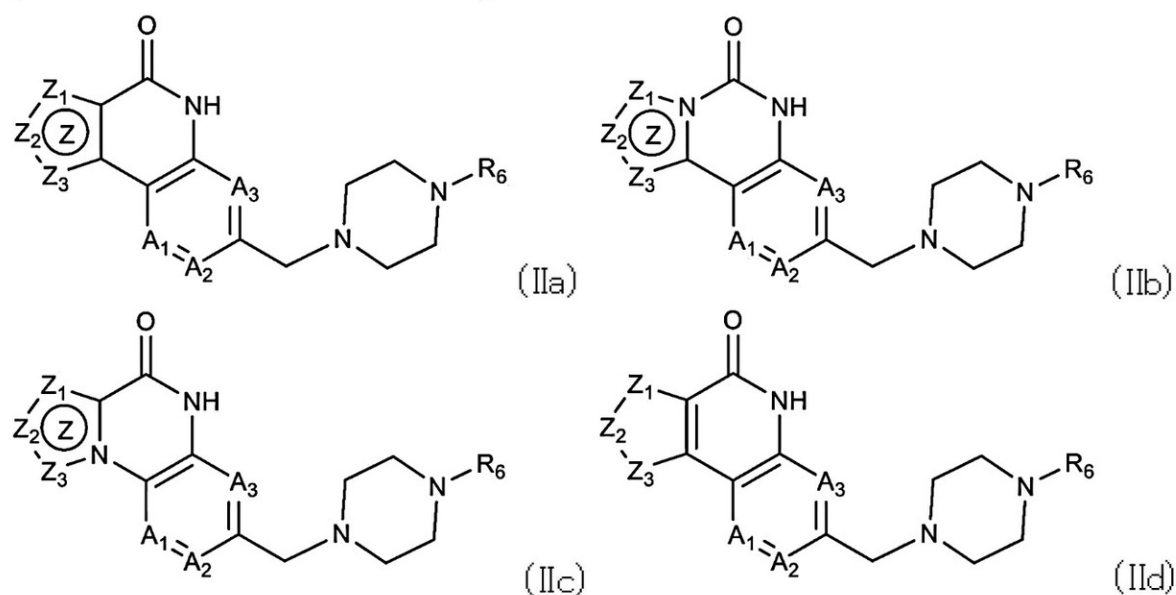
10

20

(式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 、Z 環、L および Cy は、請求項 1 または 2 に規定されるとおりである)、または

前記式 I の化合物が、式 II a、式 II b、式 II c もしくは II d によって表される：

【化 7】



30

40

(式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 および Z 環は、請求項 1 または 2 に規定のとおりであり、 R_6 は、任意選択的に置換されたアリールおよび任意選択的に置換されたヘテロアリールから選択される)、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの混合物。

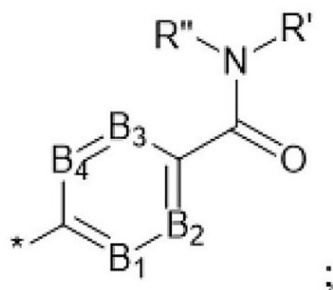
50

【請求項 4】

R₆ が、任意選択的に置換された 6～14 員アリールまたは任意選択的に置換された 5～10 員ヘテロアリールであり、前記任意選択的に置換された 6～14 員アリールおよび任意選択的に置換された 5～10 員ヘテロアリールが、それぞれ独立して、ハロゲン、C₁～4 アルキル、C₁～4 アルコキシ、ハロゲン化 C₁～4 アルキル、ハロゲン化 C₁～4 アルコキシ、-NR'^{''}R'[']、-C(O)-NR'^{''}R'['] およびカルボキシルからなる群から選択される 1～5 個の置換基によって置換されていてもよく；式中、前記 R'['] および R'^{''} が、それぞれ、好ましくは独立して、H、任意選択的に置換された C₁～10 アルキル、任意選択的に置換された C₃～8 シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；好ましくは、R'['] および R'^{''} が、それぞれ、好ましくは独立して、H、任意選択的に置換された C₁～4 アルキル、任意選択的に置換された C₃～6 シクロアルキルまたは任意選択的に置換された 3～6 員複素環式基であり；好ましくは、R₆ の置換基が、少なくとも -C(O)-NR'^{''}R'['] を含み、かつハロゲン、C₁～4 アルキルおよびハロゲン化 C₁～4 アルキルからなる群から選択される置換基のうちの 1 個または 2 個を任意選択的に含み；好ましくは、R₆ が、任意選択的に置換された 5～10 員ヘテロアリール、好ましくは任意選択的に置換された 5～10 員窒素含有ヘテロアリールであり、好ましくは、前記 5～10 員ヘテロアリールまたは 5～10 員窒素含有ヘテロアリールが、少なくとも -C(O)-NR'^{''}R'['] によって置換され、かつハロゲン、C₁～4 アルキルまたはハロゲン化 C₁～4 アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基によって任意選択的に置換され；

好ましくは、R₆ が、以下の基：

【化 8】



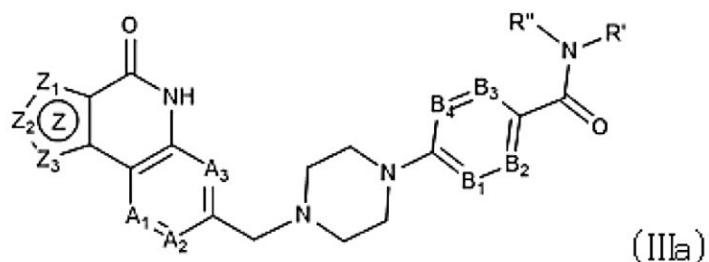
(式中、B₁、B₂、B₃ および B₄ は、独立して、N および CR₇ からなる群から選択され；R₇ は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換された炭素環式基、任意選択的に置換されたアルケニルおよび任意選択的に置換されたアルキニルからなる群から選択され；ここで、R'['] および R'^{''} は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された C₁～10 アルキル、任意選択的に置換された C₃～8 シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、好ましくは、R'['] および R'^{''} は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された C₁～4 アルキル、任意選択的に置換された C₃～6 シクロアルキルまたは任意選択的に置換された 3～6 員複素環式基であり；* は、前記基が化合物の残りの部分に結合している位置を示し、好ましくは、B₁、B₂、B₃ および B₄ を含有する基は、フェニル、ピリジル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり、好ましくは、R₇ は、H、ハロゲン、C₁～3 アルキル、C₁～3 アルコキシまたはハロゲン化 C₁～3 アルキルであり；好ましくは、B₃ は、N であり、B₄ は、CR₇ であり、B₁ および B₂ の両方が CH であり、ここで、R₇ は、H、ハロゲン、C₁～3 アルキル、C₁～3 アルコキシまたはハロゲン化 C₁～3 アルキルであり、R'['] は、水素であり、R'^{''} は、水素、C₁～3 アルキル、重水素化 C₁～3 アルキル、C₃～6 シクロアルキルまたはハロゲン化 C₁～3 アルキルである) であることが好ましい、請求項 3 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキ

シド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ。

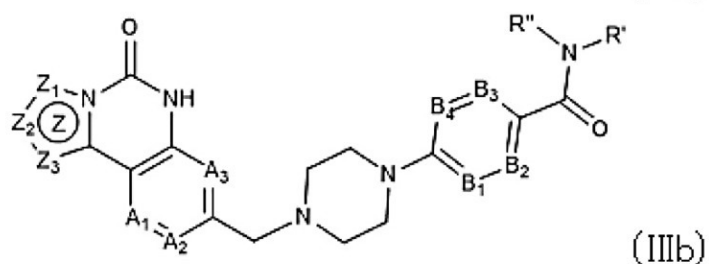
【請求項 5】

前記式 I の化合物が、以下に示される式 III a、式 III b、式 III c または III d によって表される：

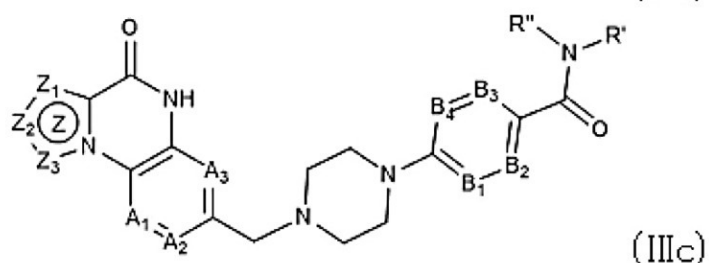
【化 9】



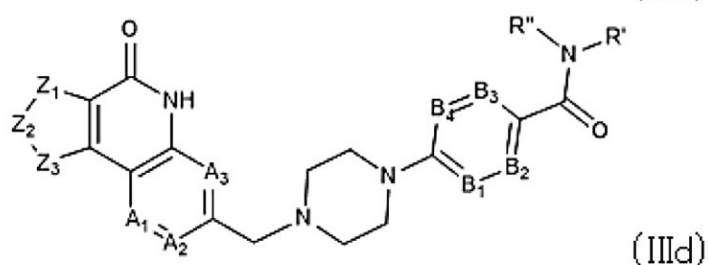
10



20



30



(式中、Z 環、A₁、A₂および A₃は、請求項 1 または 2 に規定されるとおりであり、B₁、B₂、B₃、B₄、R' および R'' は、請求項 4 に規定されるとおりである)、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの混合物。

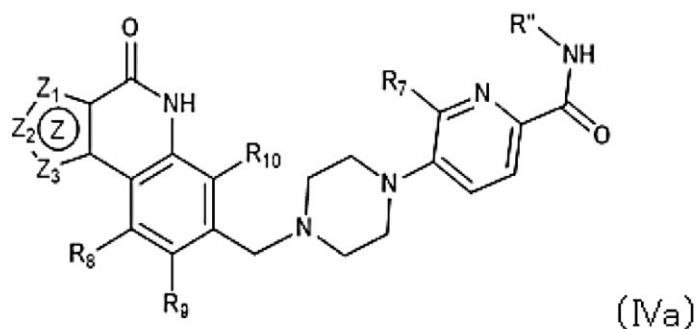
40

【請求項 6】

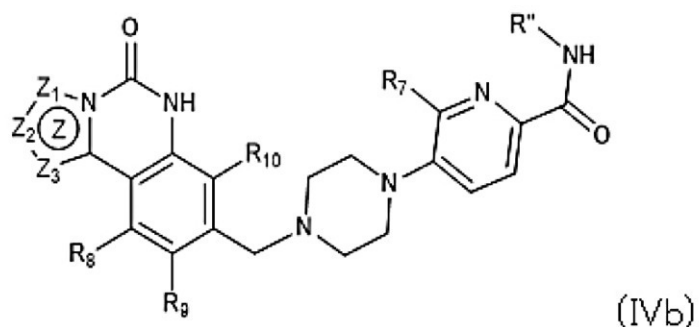
前記式 I の化合物が、以下に示される式 IV a、IV b、IV c または IV d によって表される：

50

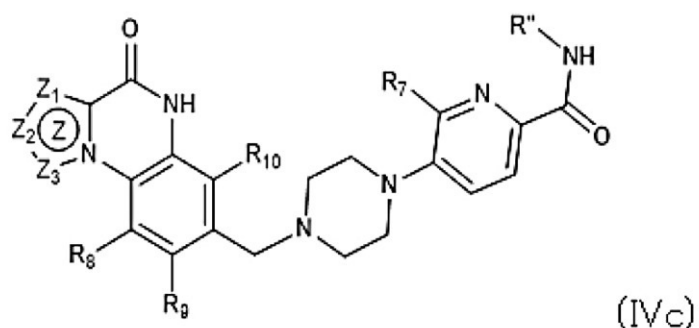
【化 10】



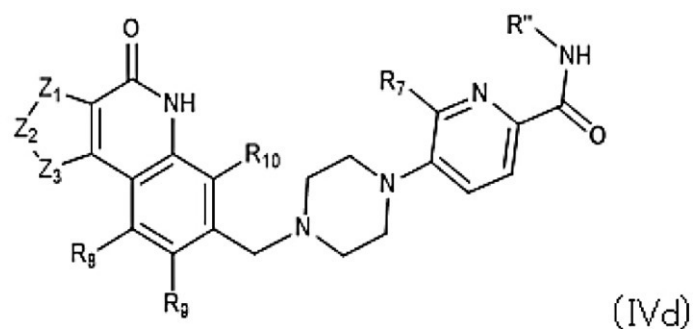
10



20



30



(式中、Z環は、請求項1または2に規定されるとおりであり、R'は、請求項2または4に規定されるとおりであり、R₇は、請求項4に規定されるとおりであり；

R₈、R₉、およびR₁₀は、独立して、水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、および任意選択的に置換された炭素環式基から選択され；

好ましくは、R₈、R₉、およびR₁₀は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはC₁～3アルキル、または任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシであり；好ましくは、R₈、R₉、およびR₁₀は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはC₁～3アルキルであり；好ましくは、R₈は、ハロゲンまたはC₁～3アルキルであり、R₉およびR₁₀の両方がHであるか；またはR₈はHであり、R₉は、ハロゲンまたはC₁～3アルキルであり、R₁₀はHであり；またはR₈およびR₉の両方がCHであり、

50

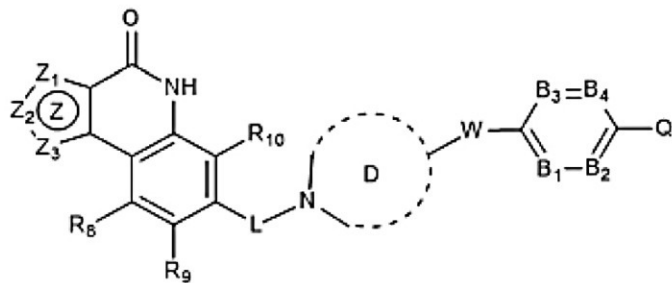
R₁₀は、ハロゲンまたはC₁～3アルキルであり；

好ましくは、R₉およびR₁₀のうちの少なくとも一方は、ハロゲンである）、請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの混合物。

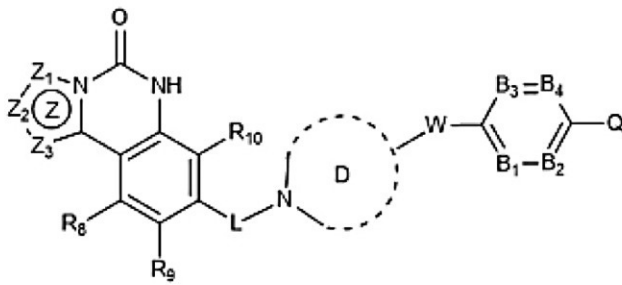
【請求項7】

前記式Iの化合物が、以下に示される式Va、Vb、VcまたはVdによって表される：

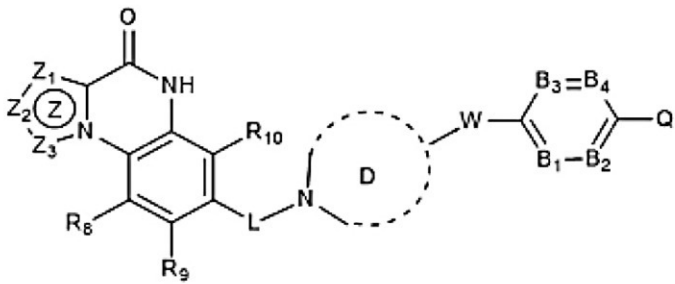
【化11】



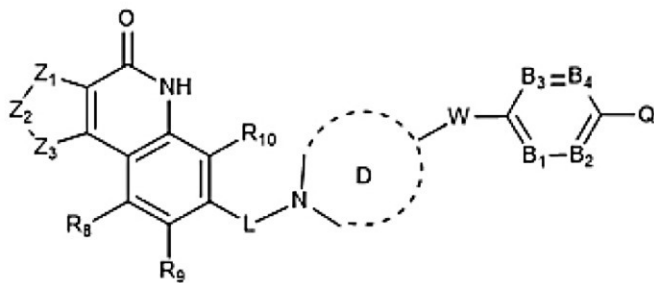
10



20



30



40

（式中、Z₁、Z₂、およびZ₃は、請求項1または2に規定されるとおりであり；R₈、R₉、およびR₁₀は、請求項6に規定されるとおりであり；B₁、B₂、B₃、およびB₄は、請求項4に規定されるとおりであり；

前記D環は、任意選択的に置換された4～12員N含有複素環式基であり；少なくとも1個のN原子を含有する前記N含有複素環式基が、4～12員単環式基、5～12員スピロ環式基から選択され、前記N含有複素環式基が、N、OまたはSから選択される1～4個のヘテロ原子も含んでいてもよく、かつ任意選択的に1つ以上のR'によってさらに

50

置換されていてもよく；

Wは、結合、O、または $-NR'$ であり；

Qは、任意選択的に置換されたアミノアシル($-C(O)-NR'R''$)または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R' および R'' は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された C_{10} アルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールから選択され；

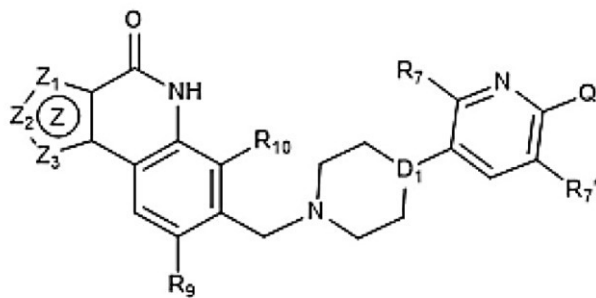
R''' は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、もしくは C_6 アルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、もしくはシアノから選択される1個以上の置換基によって任意選択的にさらに置換されるか、または任意の2つの R''' が、3～8員環を形成することができる）、請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの混合物。

10

【請求項8】

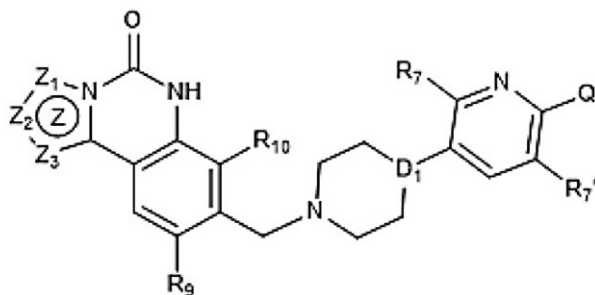
前記式Iの化合物が、以下に示される式VIa、VIbまたはVIcによって表される；

【化12】



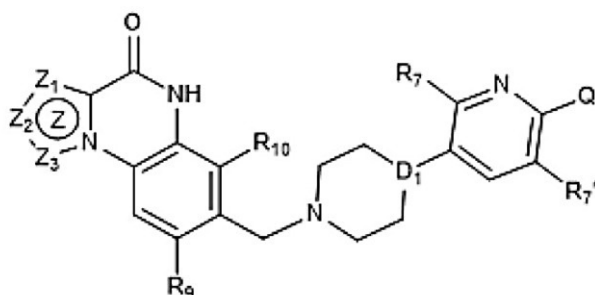
(VIa)

20



(VIb)

30



(VIc)

40

(式中、 Z_1 、 Z_2 、および Z_3 は、請求項1または2に規定されるとおりであり、 R_7 およびQは、請求項7に規定されるとおりであり；

R_7' は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、または任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり；

50

R₉ および R₁₀ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルキル、または任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルコキシであり、R₉ および R₁₀ のうちの少なくとも 1 個は水素ではなく；

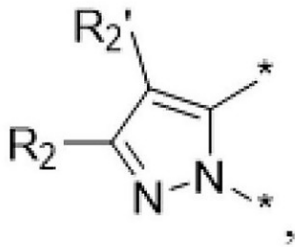
D₁ は、N または C R₁₁ であり；

R₁₁ は、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルキル、または任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルコキシである）、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの混合物。

【請求項 9】

Z 環が、以下である：

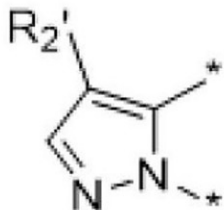
【化 13】



（式中、R₂ は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルコキシおよび任意選択的に置換された C₃ ~ 6 シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルキルおよび任意選択的に置換された C₃ ~ 6 シクロアルキルから選択され；R₂' は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された C₁ ~ 6 アルキル、任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルコキシおよび任意選択的に置換された C₃ ~ 6 シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルキルもしくは C₃ ~ 6 シクロアルキルから選択され；その上、R₂ および R₂' のうちの少なくとも一方は、非水素置換基であり；好ましくは、前記非水素置換基は、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ 3 アルキルもしくは C₃ ~ 6 シクロアルキルであり；かつ式 I V a ~ I V d および V a ~ V d 中、R₈、R₉ および R₁₀ のうちの 1 個は、ハロゲンもしくは C₁ ~ 3 アルキルであり、他の 2 つは水素であり、式 V I a ~ V I d 中、R₉ および R₁₀ のうちの一方は、ハロゲンもしくは C₁ ~ 3 アルキルであり、他方は水素である）、または

Z 環が、以下である：

【化 14】



（式中、R₂' は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された C₁ ~ 6 アルキル、任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルコキシ、および任意選択的に置換された C₃ ~ 6 シクロアルキル、好ましくはハロゲン、シアノ、および任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルキル、および任意選択的に置換された C₃ ~ 6 シクロアルキルから選択され；式 I V a ~ I V d および V a ~ V d 中、R₈ は H であり、R₉ および R₁₀ のうちの一方は、ハロゲンまたは C₁ ~ 3 アルキルであり、他方は水素であり、式 V I a ~ V I d 中、R₉ および R₁₀ のうちの一方は、ハロゲンまたは C₁ ~ 3 アルキルであり、他方は、水素である）、請求項 6 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

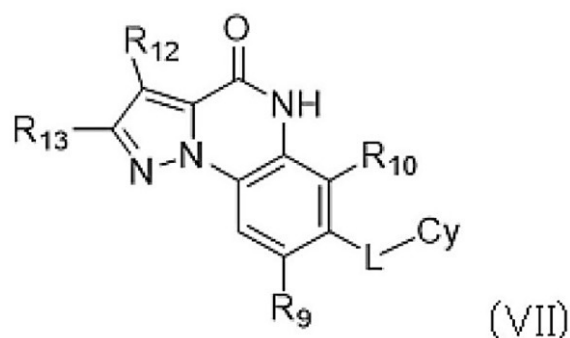
式 V I a 中、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 のうちの 1 個が O であり、他の 2 つが CR_1 であり、式中、 R_1 が、水素、ハロゲンおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され；好ましくは、 Z_1 が O であり、 Z_2 および Z_3 の両方が CH であり；好ましくは、 R_9 が、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルもしくは任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、好ましくはハロゲン、より好ましくは F などの非水素置換基であり；好ましくは、 R_{10} が、水素、ハロゲンもしくは $C_1 \sim 3$ アルキル、好ましくは水素であり； D_1 が、N もしくは CH であり； R_7 が、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、シアノもしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは、水素またはハロゲンであり；好ましくは、Q が、 $-C(O)-NR'R''$ もしくはピロリル、ハロゲンおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される 1 ～ 2 個の基で任意選択的に置換されたピラゾリル、イミダゾリルもしくはトリアゾリルであり、式中、 R' および R'' が、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルもしくは 3 ～ 6 つの複素環式基から選択されるか；または

式 V I a 中、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 のうちの 1 個が O であり、他の 2 つが CR_1 であり、好ましくは、 Z_1 が O であり、 Z_2 および Z_3 の両方が CH であり； R_1 が、水素、ハロゲンおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され； R_{10} が、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルもしくは任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、好ましくはハロゲン、より好ましくは F などの非水素置換基であり； R_9 が、水素、ハロゲンもしくは $C_1 \sim 3$ アルキル、好ましくは水素であり； D_1 が、N もしくは CH であり； R_7 が、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、シアノもしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキルもしくはハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキルであり； $R_{7'}$ が、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、シアノもしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素もしくはハロゲンであり；Q が、 $-C(O)-NR'R''$ もしくはピロリル、ハロゲンおよび C_3 アルキルから選択される 1 ～ 2 つの基で任意選択的に置換されたピラゾリル、イミダゾリルもしくはトリアゾリルであり、式中、 R' および R'' が、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルもしくは 3 ～ 6 つの複素環式基から選択され；好ましくは、 R_9 が H であり、 R_{10} が F であり、 R_7 がメチルであり、 D_1 が N であり、 $R_{7'}$ が H であり、Q が $-C(O)-NH(CH_3)$ もしくは $-C(O)-NH(CD_3)$ である化合物と、 R_9 が H であり、 R_{10} が F であり、 R_7 が F であり、 D_1 が N であり、 $R_{7'}$ が H であり、Q が $-C(O)-NH(CH_3)$ もしくは $-C(O)-NH(CD_3)$ である化合物とが、式 V I a に含まれない、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記式 I の化合物が、以下に示される式 V I I によって表される：

【化 15】



(式中、 R_9 および R_{10} は、請求項 8 に規定されるとおりであり、L および Cy は、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に規定のとおりであり；

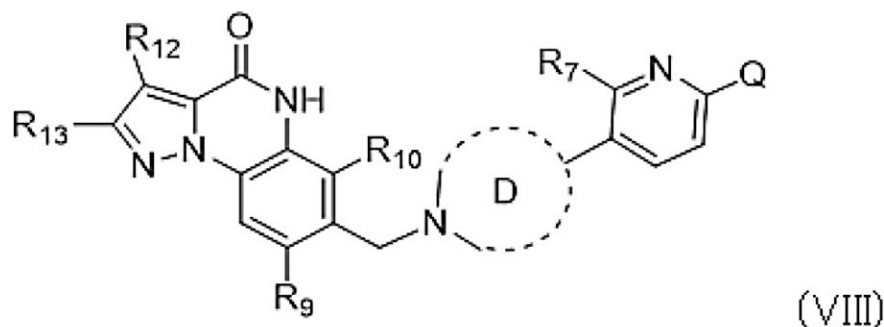
R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、および任意選

択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、 R_{12} および R_{13} のうちの少なくとも一方は、水素ではない）、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの混合物。

【請求項 1 2】

前記式 I の化合物が、以下に示される式 VIII によって表される：

【化 1 6】



（式中、 R_9 および R_{10} は、請求項 8 および 12 に規定されるとおりであり； R_{12} および R_{13} は、請求項 12 に規定されるとおりであり；D 環および Q は、請求項 7 および 8 のいずれか一項に規定されるとおりであり； R_7 は、請求項 6 および 8 のいずれか一項に規定されるとおりである）、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの混合物。

【請求項 1 3】

R_{12} および R_{13} が、それぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルまたは任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり；好ましくは、 R_{12} が水素であり、かつ R_{13} が、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルまたは任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり；より好ましくは、 R_{12} が、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルまたは任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、かつ R_{13} が水素であり；好ましくは、 R_{12} が、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルまたは任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、かつ R_{13} が水素であり；より好ましくは、 R_{12} が、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、かつ R_{13} が水素であり；

R_9 が水素であり、 R_{10} が、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルであり；好ましくは、 R_9 が、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R_{10} が水素であり；より好ましくは、 R_9 が水素であり、 R_{10} がハロゲンであるか；または R_9 がハロゲンであり、 R_{10} が水素であり；

前記 D 環が、少なくとも 1 個の N 原子を含有する、任意選択的に置換された 4～7 員単環式環であり；好ましくは、前記 D 環が、任意選択的に置換されたピペラジニル、任意選択的に置換されたピペリジニル、または任意選択的に置換されたジヒロピリジニルであり；前記環 D が置換されている場合、置換基が、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、および任意に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群から選択される 1～3 つの基であってもよく；

R_7 が、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、または任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、好ましくは、 R_7 が、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり；

Q が、 $-C(O)-NR'R''$ であり、式中、 R' および R'' が、それぞれ独立して、5 氷

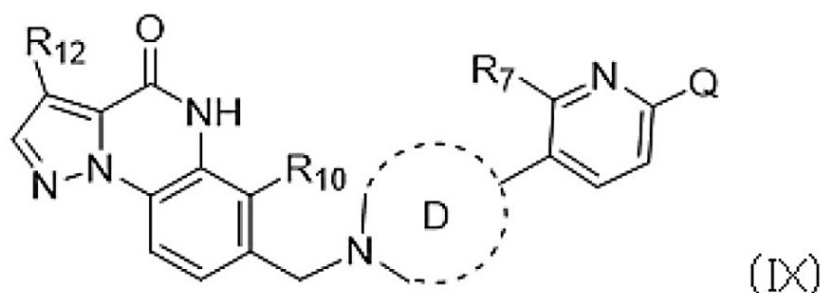
素、任意選択的に置換された $C_{1\sim 10}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリール、好ましくは水素、任意選択的に置換された $C_{1\sim 4}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルまたは任意選択的に置換された 3～6 員複素環式基であり；好ましくは、 Q が、ハロゲン、シアノ、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ アルコキシおよびハロゲン化 $C_{1\sim 3}$ アルコキシから選択される 1～3 つの置換基によって任意選択的に置換された 5 員ヘテロアリールであり、前記 5 員ヘテロアリールが、好ましくはピロリル、ピラゾリル、イミダゾリルまたはトリアゾリルである、請求項 11 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ。

10

【請求項 14】

前記式 I の化合物が、以下に示される式 IX によって表される：

【化 17】



20

(式中、 D 環および Q は、請求項 7 または 8 に規定されるとおりであり、 R_7 は、請求項 6 または 8 に規定されるとおりであり；

R_{10} は、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1\sim 3}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{1\sim 3}$ アルコキシであり；

R_{12} は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、および任意選択的に置換された $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルである)、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの混合物。

30

【請求項 15】

R_{10} が、ハロゲンまたは $C_{1\sim 3}$ アルキルであり；好ましくは、 R_{10} が、ハロゲン、好ましくは F であり；

R_{12} が、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_{1\sim 3}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルであり；好ましくは、 R_{12} が、ハロゲン、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 3}$ アルキルであり；

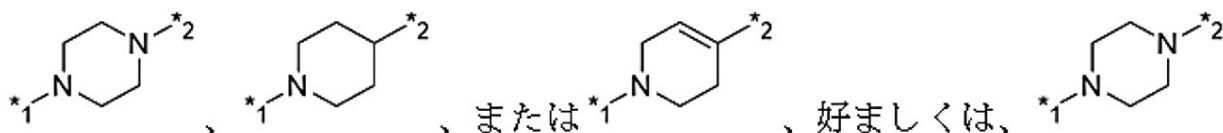
前記 D 環が、少なくとも 1 個の N 原子を含有する、任意選択的に置換された 4～7 員単環式環であり；好ましくは、前記 D 環が、任意選択的に置換されたピペラジニル、任意選択的に置換されたピペリジニル、もしくは任意選択的に置換されたジヒロピリジニルであり、前記環 D が置換されている場合、置換基が、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、任意選択的に置換された $C_{1\sim 3}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_{1\sim 3}$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルからなる群から選択される 1～3 個の基であってもよく；または

40

前記 D 環が、以下：

50

【化 18】



（式中、*1 は、前記 D 環がメチレンに結合している位置を示し；*2 は、前記 D 環がピリジルに結合している位置を示す）の群から選択され；

R₇ が、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された C₁～3 アルキル、任意選択的に置換された C₁～3 アルコキシ、または任意選択的に置換された C₃～6 シクロアルキルであり、好ましくは、R₇ が、水素、ハロゲン、シアノ、C₁～3 アルキル、ハロゲン化 C₁～3 アルキル、または C₃～6 シクロアルキルであり；

Q が、-C(O)-NR', R', 'であり、式中、R' および R', ' が、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された C₁～10 アルキル、任意選択的に置換された C₃～8 シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリール、好ましくは水素、任意選択的に置換された C₁～4 アルキル、任意選択的に置換された C₃～6 シクロアルキル、または任意選択的に置換された 3～6 員複素環式基である、請求項 14 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグ。

【請求項 16】

前記化合物が、以下：

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オン；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3, 4-c]キノリン-4(5H)-オン；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾロ[4, 5-c]キノリン-4(5H)-オン；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オン；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)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-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-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-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチル-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 5-ジヒドロ-4H-ピロロ[2, 3-c]キノリン-4-オン；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチル-3, 5-ジヒドロ-4H-ピロロ[2, 3-c]キノリン-4-オン；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ

- ジン-1-イル)メチル)オキサゾロ[4, 5-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾロ[5, 4-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)オキサゾロ[5, 4-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソキサゾロ[3, 4-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3, 4-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3, 4-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-9-フルオロチエノ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-9-フルオロチエノ[3, 4-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-9-フルオロフロ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-4-オン;
 7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-4-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソチアゾロ[4, 5-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチル-3, 5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソチアゾロ[5, 4-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソキサゾロ[5, 4-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソチアゾロ[3, 4-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソチアゾロ[4, 3-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ

ジン-1-イル)メチル)イソキサゾロ[4, 5-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ
 ジン-1-イル)メチル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-c]キノリン-
 4-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ
 ジン-1-イル)メチル)-2-メチル-2, 5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-c
]キノリン-4-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ
 ジン-1-イル)メチル)フロ[3, 4-c]キノリン-4(5H)-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ
 ジン-1-イル)メチル)イソキサゾロ[4, 3-c]キノリン-4(5H)-オン;
 9-フルオロ-7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3
 -イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-
 オン;
 9-フルオロ-7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3
 -イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-
 オン;
 9-フルオロ-7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3
 -イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オ
 ン;
 9-フルオロ-7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3
 -イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾロ[4, 5-c]キノリン-4(5H)
 -オン;
 9-フルオロ-7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3
 -イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-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-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ
 ジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-フロ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-
 オン;
 7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペ
 ラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-フロ[3, 2-c]キノリン-4(5H)
 -オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ
 ジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3
 -c]キノリン-4-オン;
 7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペ
 ラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,
 3-c]キノリン-4-オン;
 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ
 ジン-1-イル)メチル)-3-メチルイソキサゾロ[4, 5-c]キノリン-4(5H
)-オン;
 8-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ
 ジン-1-イル)メチル)-7-フルオロピロロ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H)
 -オン;
 7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペ
 ラジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(
 5H)-オン;
 8-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ
 ジン-1-イル)メチル)-7-フルオロイミダゾ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H
)-オン;

10

20

30

40

50

7-((4-(2-フルオロ-6-(シクロプロピルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフロ[2,3-c]キノリン-4-

50

5 H) - オン；

7 - ((4 - (2 - クロロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロフロ [2, 3 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン；

7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 2, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] キノリン - 4 - オン；

7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] キノリン - 4 - オン；

7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] キノリン - 4 - オン；

8 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 7 - フルオロピラゾロ [1, 5 - c] キナゾリン - 5 (6 H) - オン；

8 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 7 - フルオロピラゾロ [1, 5 - c] キナゾリン - 5 (6 H) - オン；

7 - ((4 - (6 - メチルカルバモイル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 4 - c] キノリン - 4 - オン；

7 - ((4 - (6 - メチルカルバモイル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 4 - c] キノリン - 4 - オン；

7 - ((4 - (6 - メチルカルバモイル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 4 - c] キノリン - 4 - オン；

7 - ((4 - (6 - メチルカルバモイル - 2 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 4 - c] キノリン - 4 - オン；

7 - ((4 - (6 - メチルカルバモイル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 4 - c] キノリン - 4 - オン；

7 - ((4 - (6 - メチルカルバモイル - 2 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 4 - c] キノリン - 4 - オン；

7 - ((4 - (6 - メチルカルバモイル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [c] キノリン - 4 - オン；

7 - ((4 - (6 - メチルカルバモイル - 2 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [c] キノリン - 4 - オン；

7 - ((4 - (6 - メチルカルバモイル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3, 5 - ジヒドロフロ [3, 2 - c] キノリン - 4 (2 H) - オン；

7 - ((4 - (6 - メチルカルバモイル - 2 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3, 5 - ジヒドロフロ [3, 2 - c] キノリン - 4 (2 H) - オン；

7 - ((4 - (6 - メチルカルバモイル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) ピペラジン

10

20

30

40

50

− 1 − イル) メチル) − 6 − フルオロ − 3, 5 − ジヒドロフロ [3, 4 − c] キノリン − 4 (1 H) − オン ;

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-フルオロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3,5-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-4(1H)-オン;

7 - ((4 - (6 - メチルカルバモイル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン、

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-フルオロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1,2-ジヒドロフロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オン;

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン;

7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-8-フルオロ-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン；

7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 8 - フルオロ - 2 - メチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン ;

6-フルオロ-7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン；

6-フルオロ-7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-4-オン；

7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 8 - フルオロオキサゾロ [5 , 4 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン ;

7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロオキサゾロ [5 , 4 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチル-6-フルオロイソキサゾール[4,5-c]キノリン-4(5H)-オン；

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチル-8-フルオロイソキサゾール[4,5-c]キノリン-4(5H)-オン；

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペ
ラジン-1-イル)メチル)イソキサゾロ[4,5-c]キノリン-4(5H)-オン;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-c]キノリン-4-オン；

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-オン;

7 - ((4 - (2 - (ジフルオロメチル) - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3

10

20

30

40

50

－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) －6－フルオロフロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(2－フルオロ－6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) －8－フルオロフロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(2－フルオロ－6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) －6－メチルフロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(2－フルオロ－6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) －8－メチルフロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(2－フルオロ－6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) －6－クロロフロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン、

7－((4－(2－フルオロ－6－カルバモイルピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) －6－フルオロフロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

6－フルオロ－7－((4－(5－フルオロ－6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) フロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

6－フルオロ－7－((4－(6－(メチルカルバモイル) －2－(トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) フロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(2－フルオロ－6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) －6－フルオロフロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(2－フルオロ－6－(4 H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) －6－フルオロフロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(2－フルオロ－6－(5－メチル－1 H－イミダゾール－2－イル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) －6－フルオロフロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(2－フルオロ－6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) フロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) フロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(2－フルオロ－6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) フロ [3, 2－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(2－フルオロ－6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) －6－フルオロフロ [3, 4－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(2－フルオロ－6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) －6－フルオロ－2－メチルフロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(2－フルオロ－6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) －2, 6－ジフルオロフロ [2, 3－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

7－((4－(6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) フロ [3, 2－c] キノリン－4 (5 H) －オン；

8－((4－(2－メチル－6－(メチルカルバモイル) ピリジン－3－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) －7－フルオロピラゾロ [1, 5－c] キナゾリン－5 (6 H

10

20

30

40

50

ジン-1-イル)メチル)-2-メチル-10-フルオロイミダゾ [1, 2-c] キナゾリン-5 (6H) -オン、

8-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチル-10-フルオロイミダゾ [1, 2-c] キナゾリン-5 (6H) -オン；

8-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 7-ジフルオロイミダゾ [1, 2-c] キナゾリン-5 (6H) -オン；

8-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2, 7-ジフルオロイミダゾ [1, 2-c] キナゾリン-5 (6H) -オン；

8-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチル-7-フルオロイミダゾ [1, 2-c] キナゾリン-5 (6H) -オン；

8-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチル-7-フルオロイミダゾ [1, 2-c] キナゾリン-5 (6H) -オン；

7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロオキサゾロ [4, 5-c] キノリン-4 (5H) -オン；

7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ [3, 4-c] キノリン-4 (5H) -オン；

7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソキサゾロ [3, 4-c] キノリン-4 (5H) -オン；

7-(4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロイミダゾ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オン；

(R)-7-(3-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H) -オン；

6-フルオロ-7-(4-(2-フルオロ-6-(2, 2-ジフルオロエチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H) -オン；

6-フルオロ-7-(4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H) -オン；

6-フルオロ-7-(4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ [3, 4-c] キノリン-4 (5H) -オン；

6-フルオロ-7-(4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ [3, 2-c] キノリン-4 (5H) -オン；

7-(4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オン；

6-フルオロ-3-メチル-7-(6-メチルカルバモイル-3', 6'-ジヒドロ-[3, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)ピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オン；

6-フルオロ-3-メチル-7-(4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オン；

6-フルオロ-7-(4-(2-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オン；

10

20

30

40

50

6-フルオロ-7-((4-(2-クロロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

(R)-6-フルオロ-7-((4-(2-フルオロ-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

6-フルオロ-3-メチル-7-((4-(8-(メチルアミノ)-1, 7-ナフチリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-((4-(6-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

6-フルオロ-7-((4-(2-フルオロ-6-((メチル-d3)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-((4-(2-シクロプロピル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

6-フルオロ-7-((4-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

6-フルオロ-7-((4-(2-メチル-4-(メチルカルバモイル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-エチル-6-フルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

6-フルオロ-7-((4-(2-フルオロ-6-シアノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

6-フルオロ-7-((2-フルオロ-6-メチルカルバモイル-3', 6'-ジヒドロ-[3, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

(R)-6-フルオロ-7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

(R)-6-フルオロ-3-メチル-7-((8-メチルカルバモイル-1, 2, 4a, 5-テトラヒドロピラジノ[1, 2-d]ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

8-フルオロ-7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

8-フルオロ-7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

8-フルオロ-7-((4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペ

10

20

30

40

50

ラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-(4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

6-クロロ-7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

6-クロロ-7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

3, 9-ジフルオロ-7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-(4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-トリフルオロメチル-6-フルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-(4-(2-フルオロ-6-(エチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-(4-(2-フルオロ-6-(シクロプロピルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 8-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 8-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-(4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 8-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-(4-(2-フルオロ-6-(メチル-d3)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-(4-(2-フルオロ-6-(2, 2-ジフルオロエチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

7-(4-(2-シアノ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン;

10

20

30

40

50

7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3, 6 - ジフルオロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

3 - フルオロ - 7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

3 - フルオロ - 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

3 - フルオロ - 7 - ((4 - (2 - クロロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

10

3 - フルオロ - 7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - クロロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

3 - フルオロ - 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - クロロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

3 - フルオロ - 7 - ((4 - (2 - クロロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - クロロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

20

7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - シアノピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3, 6 - ジフルオロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

(R) - 7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3, - 6 - ジフルオロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

7 - ((2 - フルオロ - 6 - メチルカルバモイル - 3', 6' - ジヒドロ - [3, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) メチル) - 3, 6 - ジフルオロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

30

(R) - 7 - ((8 - メチルカルバモイル - 1, 2, 4 a, 5 - テトラヒドロピラジノ [1, 2 - d] ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - イル) メチル) - 3, 6 - ジフルオロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

6 - フルオロ - 7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - クロロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

6 - フルオロ - 7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2, 3 - ジメチルピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

7 - ((4 - (2 - シアノ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

40

7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - シアノ - 6 - フルオロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - イソプロピル - 6 - フルオロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン;

6 - フルオロ - 7 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 3 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] キ

50

ノキサリン-4 (5H)-オン；

7-フルオロ-8-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イミダゾ[1,5-c]キナゾリン-5(6H)-オン；

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらの混合物、もしくはそれらのプロドラッグ。

【請求項17】

PARP活性の阻害に応答する疾患もしくは状態の治療または予防のための薬剤の製造における、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ、もしくはそれらの混合物の使用であって；

好ましくは、前記疾患または状態が癌であり；好ましくは、前記癌が、肝臓癌、黒色腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、乳癌、卵巣癌、肺癌（小細胞肺癌など）、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣癌、軟部組織肉腫、原発性マクログロブリン血症、膀胱癌、慢性骨髄性白血病、原発性脳腫瘍、悪性黒色腫、胃癌、結腸癌、悪性膵島腫瘍、悪性カルチノイド癌、絨毛癌、菌状息肉症、頭頸部癌、骨肉腫、膀胱癌、急性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、横紋筋肉腫、カポジ肉腫、泌尿生殖器腫瘍、甲状腺癌、食道癌、悪性高カルシウム血症、頸部過形成、腎細胞癌、子宮内膜癌、真性赤血球増加症、特発性血小板血症、副腎皮質癌、皮膚癌、または前立腺癌から選択され；

好ましくは、前記薬剤が、少なくとも1種の既知の抗癌剤またはその薬学的に許容可能な塩をさらに含み、好ましくは、前記抗癌剤が、ブスルファン、メルファラン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロマイド、ベンダムスチン、シスプラチン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、カルボプラチン、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、ドキシソルビシン、エピルビシン、アクリルビシン、ミトキサントロン、メチルヒドロキシエリブチシン、エトポシド、5-アザシチジン、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル、カペシタビン、メトトレキサート、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、フルダラビン、ネララビン、ara-C、プラトレキサート、ペメトレキセド、ヒドロキシ尿素、チオグアニン、コルヒチン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル、イキサベピロン、カバジタキセル、ドセタキセル、mAb、パニツマブ、ネシツマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ラムシルマブ、ベバシズマブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、オビヌツズマブ、オファツムマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、ブレンツキシマブ、ダラツムマブ、エロツズマブ、T-DM1、オファツムマブ、ジヌツキシマブ、ブリナツモマブ、イピリムマブ、アバスチン、ハーセプチン、マブテラ、T-DM1、トラスツズマブデルクステカン、トラスツズマブエムタンシン、ダトポタマブデルクステカン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ブレンツキシマブベドチン、イノツズマブオゾガマイシン、サシツズマブゴビテカン、エンホルツマブベドチン、ベランタマブマホドチン、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、アフアチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、エルロチニブ、ラフェニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、アフリベルセプト、スニチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ボナチニブ、イブルチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、バンデタニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、アキシチニブ、テムシロリムス、イデラリシブ、パゾパニブ、トーリセル、エベロリムス、タモキシフェン、レトロゾール、フルベストラント、ミトグアゾン、オクトレオチド、レチノイン酸、ヒ素、ゾレドロン酸、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、ビスモデギブ、ソニデギブ、デノスマブ、サリドマイド、レナリドミド、ベネトクラクス、アルデスロイキン（組換えヒトインターロイキン-2）、シプリューセル-T（前立腺癌治療ワクチン）からなる群から選択され；

好ましくは、前記薬剤が、放射線療法と組み合わせて使用される、使用。

【請求項 18】

請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの混合物と、薬学的に許容可能な担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項 19】

少なくとも 1 種の既知の抗癌剤またはその薬学的に許容可能な塩をさらに含み、好ましくは、前記少なくとも 1 種の既知の抗癌剤が、ブスルファン、メルファラン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロマイド、ベンダムスチン、シスプラチン、マイトマイシン C、ブレオマイシン、カルボプラチン、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、ドキシソルビシン、エピルビシン、アクリルビシン、ミトキサントロン、メチルヒドロキシエリブチシン、エトポシド、5-アザシチジン、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル、カペシタビン、メトトレキサート、5-フルオロ-2'-デオキシ-ウリジン、フルダラビン、ネララビン、ara-C、プララトレキサート、ペメトレキセド、ヒドロキシ尿素、チオグアニン、コルヒチン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル、イキサベピロン、カバジタキセル、ドセタキセル、mAb、パニツムマブ、ネシツムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ラムシルマブ、ベバシズマブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、オビヌツズマブ、オファツムマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、ブレンツキシマブ、ダラツムマブ、エロツズマブ、T-DM1、オファツムマブ、ジヌツキシマブ、ブリナツモマブ、イピリムマブ、アバスチン、ハーセプチン、マブテラ、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、オスチニブ、アフアチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ソルチニブ、ラフェニブ、レゴラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、アフリベルセプト、スニチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、プラチニブ、ブルチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、バンデタニブ、トラメチニブ、カビチニブ、アキシチニブ、テムシロリムス、イデラリシブ、パゾパニブ、エベロリムス、タモキシフェン、レトロゾール、フルベストラント、ミトグアンヒドラゾン、オクトレオチド、レチノイン酸、ヒ素、ゾレドロン酸、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、ビスモデギブ、ソニデギブ、デノスマブ、サリドマイド、レナリドミド、ベネトクラクス、アルデスロイキン（組換えヒトインターロイキン-2）、シプリューセル-T（前立腺癌治療ワクチン）からなる群から選択される、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、PARP 阻害剤としての置換三環式化合物およびその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）は、ドナー NAD⁺ から標的タンパク質上に負荷電 ADP-リボース基を移すタンパク質ファミリーである。これは、多くの転写後修飾のうちの一つである。したがって、PARP は、ADP-リボーストランスフェラーゼとも呼ばれる。

【0003】

ヒトは、触媒ドメインと相同性を示すアミノ酸配列に基づいて特定される 17 個の PARP を発現すると考えられている（Vyas et al., 2013 Nature Communication, 4: 3240/1-3240/13）。PARP は、標的タンパク質上の単一の ADP-リボース単位の付加を触媒するか、または ADP-リボース単位の重合を触媒するかのいずれかによって、ポリ（ADP-リボース）修飾としても知られるポリ ADP-リボースを形成する。結果として、PARP ファミリーは、それに応じて 2 つのサブファミリーにさらに分類される。ポリ（ADP-リボース）の翻訳

後修飾は、タンパク質の多くの機能面を調節し、多くのPARPの生理学的機能は確立されていない。

【0004】

PARPファミリーの最も特徴的なメンバーは、最も高い細胞内レベルを有することが見出されたPARP1である。PARP1は、約116kDaの総分子量を有する1014個のアミノ酸からなる(NCBI受け入れ番号P09874)。構造的に、この酵素は、N末端DNA結合ドメインおよび触媒ドメインを含む二つの主要ドメインから構成される。PARP1は、遺伝子発現、転写、細胞分裂、細胞分化、細胞アポトーシス、DNA損傷応答および修復を含む、多くの細胞機能において重要な役割を果たしていることが知られている。PARP1は、DNA損傷が発生すると活性化され、DNA一本鎖損傷修復の主要な機序である塩基除去修復(BER)に関与する。PARP1は、一本鎖切断(SSB)の部位に結合し、続けてBERを介してDNAを修復する。DNA損傷に応答して、細胞は、BER修復機序に加えて、以下の二つの主要な修復経路も進化させてきた：相同組換え(HR)および非同源末端結合(NHEJ)。HR欠損腫瘍は、PARP阻害剤に感受性であることが見出されており、相同組換え欠損およびPARP1阻害が一对の合成致死性を形成したことを示しており、これは臨床試験によって確認されている。いくつかのPARP阻害剤は、現在、BRCA1/2変異などのDNA損傷修復欠損を伴う卵巣癌、乳癌、膵臓癌、および前立腺癌の治療に対して承認されている。

10

【0005】

PARP2は、約62kDaの分子量を有する559個のアミノ酸のタンパク質であり、DNA結合ドメインおよび触媒ドメインから構成される(Amet et al., 1999 J Biol Chem 274:17860-17868)。PARP2の触媒ドメインは、PARP1の触媒ドメインと非常に類似している。PARP2はまた、PARP1と類似の機能を有し、BER機序を介したDNA損傷の修復に関与することが見出されている(Schreiber et al., 2002 J Biol Chem 277:23028-23036)。オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、およびルカパリブなどの市販のPARP阻害剤は、PARP1に対する阻害活性を有するだけでなく、PARP2に対する同様の阻害活性をも有する。臨床試験の結果に基づき、これらの市販のPARP阻害剤の治療効果は同等であるが、毒性プロファイルは大きく異なる。例えば、タラゾパリブは、脱毛などの化学療法薬と類似した毒性を有する。タラゾパリブはまた、生化学アッセイにおいて、他のPARP阻害剤(PARPi)よりもTNKS1/2(タンキラーゼ1またはタンキラーゼ2)に対してより強力な阻害活性を示す(Ryan et al., 2021 J Biol Chem 296:100251/1-100251/13)。TNKS1およびTNKS2は、全体的に83%の配列同一性を共有し、それらの触媒ドメイン配列は89%同一である。これらは、DNA修復、テロメア維持、およびWnt/β-カテニンシグナル伝達において役割を果たす。PARP1以外のPARPの標的化は、PARP阻害剤が脱毛および下痢などのオフターゲット毒性を引き起こす理由であり得る。加えて、PARP2活性の阻害は、血液毒性の原因となることが見出されている(Farres et al., 2013 Blood 122:44-54; Farres et al., 2015 Cell death and Differentiation 22:1144-1157)。これらのPARP阻害剤の毒性は、それらの臨床応用ならびに他の標的薬物との組み合わせを制限する。

20

30

40

【0006】

したがって、PARP阻害剤の臨床応用を改善、強化、および拡大するために、高度選択的なPARP1阻害剤を調査して、機序に関連する毒性または機序とは無関係の毒性を低減することが重要である。

【0007】

様々なPARP1阻害剤が、例えば、WO2011006803、WO2013014038、WO2021013735、WO2021260092、CN11523212

50

9 A、WO 2 0 2 2 2 2 5 9 3 4、WO 2 0 2 2 2 2 2 9 2 1、WO 2 0 2 2 2 2 2 9 6 4、WO 2 0 2 2 2 2 2 9 6 5、WO 2 0 2 2 2 2 2 9 6 6、WO 2 0 2 2 2 8 3 8 7、WO 2 0 2 2 2 4 7 8 1 6、WO 2 0 2 2 2 2 3 0 2 5、およびWO 2 0 2 2 2 2 2 9 9 5に開示されている。

【発明の概要】

【0008】

本開示は、式I（式II、III、IV、V、VI、VII、VIIIおよびIXを含む）によって表される化合物およびその類似体を提供する。化合物は、PARP阻害剤として使用することができる。特に、本開示の化合物は、PARP2と比較して選択的なPARP1阻害剤である。

10

【0009】

本開示はまた、有効量の式I（式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、およびIXを含む）の化合物を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、癌の治療に使用することができる。

【0010】

特定の実施形態では、医薬組成物は、1種以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤をさらに含有してもよい。医薬組成物は、癌の治療に使用することができる。

【0011】

特定の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも1種の既知の抗癌剤またはその薬学的に許容可能な塩をさらに含有し得る。

20

【0012】

本開示はまた、式I（式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、およびIXを含む）の新規化合物の調製方法を対象とする。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本明細書に記載の実施形態の特徴を任意に組み合わせて、本開示の技術的解決策を形成することができることを理解すべきである。本明細書における各基の定義は、本明細書に記載されるいずれの実施形態にも適用可能である。例えば、本明細書におけるアルキルの置換基の定義は、アルキルの置換基が実施形態で明確に規定されていない限り、本明細書に記載されるいずれの実施形態にも適用される。

30

【0014】

本明細書で使用される場合、「水素（H）」という用語は、その同位体DおよびTを含む。

【0015】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、O、S、およびNを含む。

【0016】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、アルキル自体、または最大10個の炭素の直鎖もしくは分岐鎖ラジカルを指す。有用なアルキル基としては、直鎖状または分岐状C₁~10アルキル基、好ましくはC₁~6アルキル基が挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキルは、C₁~4アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは、C₁~3アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは、重水素化C₁~3アルキルである。典型的なC₁~10アルキル基としては、メチル、メチル-d₃、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル（3-ペンチルなど）、ヘキシル、およびオクチル基が挙げられ、これらは任意選択的に置換されていてもよい。

40

【0017】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、2~10個の炭素原子の直鎖または分岐鎖ラジカルを指し、鎖の長さがそれに限定されない限り、鎖内の2個の炭素原子間に少なくとも1個の二重結合があり；好ましくは、アルケニルは、C₂~6アルケニルであり、より好ましくはC₂~4アルケニルである。典型的なアルケニル基としては

50

、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、および2-ブテニルが挙げられる。

【0018】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、2～10個の炭素原子の直鎖または分岐鎖ラジカルを指し、鎖の長さがそれに限定されない限り、鎖内の2個の炭素原子間に少なくとも1個の三重結合があり；好ましくは、アルキニルは、C₂～6アルキニルであり、より好ましくはC₂～4アルキニルである。典型的なアルキニル基としては、エチニル、1-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、および2-ブチニルが挙げられる。

【0019】

有用なアルコキシ基は、上述のC₁～10アルキル基、好ましいC₁～6アルキル基、またはC₁～4アルキル基、またはC₁～3アルキル基、例えばメトキシ、エトキシなどによって置換される酸素を含む。アルコキシ基中のアルキルは、任意選択的に置換されていてもよい。アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン、モルホリノ、アミノ（アルキルアミノおよびジアルキルアミノを含む）、およびカルボキシ（そのエステルを含む）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0020】

有用なアミノ基および任意選択的に置換されるアミノ基は、-NR'R''であり、式中、R'およびR''は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換されたC₁～10アルキル、任意選択的に置換されたC₃～8シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールである。好ましくは、R'およびR''は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換されたC₁～4アルキル、任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキル、任意選択的に置換された3～6員の複素環式基もしくは任意選択的に置換された5員のヘテロアリールであり、またはR'およびR''は、それらが結合しているNと一緒にあって、O、NおよびSからなる群から選択される1個以上（2、3つなど）の追加のヘテロ原子を任意選択的に含む、任意選択的に置換された4～7員の環状アミノ基を形成する。好ましくは、R'およびR''は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換されたC₁～4アルキル、任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキル、または任意選択的に置換された3～6員複素環式基からなる群から選択される。

【0021】

本明細書で使用される場合、「オキソ」という用語は、=Oを指す。

【0022】

本明細書でそれ自体で使用される場合、または別の基の一部として使用される場合、「アリール」という用語は、6～14個の炭素原子を含有する単環式、二環式、または三環式の芳香族基を指す。アリールは、本明細書に記載の1個以上の置換基によって置換されてもよい。

【0023】

有用なアリール基としては、C₆～14アリール基、好ましくはC₆～10アリール基が挙げられる。典型的なC₆～14アリール基としては、フェニル、ナフチル、フェナントリル、アントラシル、インデニル、アズリル、ビフェニル、ビフェニレン、およびフルオレニルが挙げられる。

【0024】

本明細書で使用される場合、「炭素環式基」という用語は、シクロアルキルおよび部分的に飽和した炭素環式基を含む。有用なシクロアルキル基は、C₃～8シクロアルキルである。いくつかの好ましい実施形態では、シクロアルキル基は、C₃～6シクロアルキルである。典型的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。有用な部分的に飽和した炭素環式基は、シクロペンテニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルを含むC₃～8シクロアルケニルなどのシクロアルケニルである。炭素環式基は、本明細書に記載

の 1 個以上の置換基によって置換されてもよい。

【0025】

有用なハロまたはハロゲン基としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードが挙げられる。

【0026】

有用なアシルアミノ（アミド）基は、アミノ窒素に結合された任意の $C_{1\sim6}$ アシル（アルカノイル）、例えば、アセトアミノ、プロピオンアミド、ブタノイルアミド、ペンタノイルアミド、およびヘキサノイルアミド、ならびにアリール置換 $C_{1\sim6}$ アシルアミノ基、例えば、ベンゾイルアミドである。

【0027】

有用なアシル基としては、アセチルなどの $C_{1\sim6}$ アシル基が挙げられる。アシルは、ハロ、アミノ、およびアリールから選択される基によって任意選択的に置換されてもよく、ここで、アミノおよびアリールは、任意選択的に置換されてもよい。アシルがハロで置換されている場合、ハロゲン置換基の数は、1～5 の範囲であり得る。置換アシルの例としては、クロロアセチルおよびペンタフルオロベンゾイルが挙げられる。アシルがアミノで置換されている場合、アミノ基は、本明細書に記載される 1 個または 2 個の置換基で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アミノアシルは、 $-C(O)-NR'R''$ であり、式中、 R' および R'' は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された $C_{1\sim10}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3\sim8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールである。好ましくは、 R' および R'' は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された $C_{1\sim4}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3\sim6$ シクロアルキル、または任意選択的に置換された 3～6 員複素環式基である。

【0028】

本明細書で使用される場合、「複素環式基」という用語は、炭素原子、ならびに O、S および S からなる群から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子からなる、飽和もしくは部分的に飽和した 3～7 員単環、または 7～10 員の二環式環、スピロ環式環系もしくは架橋環系を指し、ここで、窒素および／または硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に酸化され得、窒素は、任意選択的に四級化され得、また、この用語は、上に定義した複素環式環のいずれかがベンゼン環に縮合された任意の二環式環系をも含む。複素環基は、得られた化合物が安定している場合、炭素原子または窒素原子に置換され得る。複素環式基は、本明細書に記載の 1 個以上の置換基によって置換されてもよい。

【0029】

有用な飽和または部分的に飽和した複素環式基としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ペラジニル、1,4-ジアゼパニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリン、イソインドリン、キヌクリジニル、モルホリニル、イソクロマニル、クロマニル、ピラゾリジン、ピラゾリニル、テトラヒドロイソキノリル、テトロノイル、およびテトラモイルが挙げられ、これらは本明細書に記載される 1 個以上の置換基によって任意選択的に置換されてもよい。

【0030】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、5～14 個の環原子、好ましくは 5～10 個の環原子を有する基を指し、6、10、または 14 個の電子が環状アレイ内で共有される。環原子は、炭素原子、ならびに酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される 1～3 個のヘテロ原子である。ヘテロアリールは、本明細書に記載される 1 個以上の置換基によって任意選択的に置換され得る。

【0031】

有用なヘテロアリール基としては、チエニル（チオフェニル）、ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアントレニル、フリル（フラニル）、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル

、フェノキサンチニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル（２－ピリジル、３－ピリジル、および４－ピリジルを含むが、これらに限定されないピリジニル）、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、４Ｈ－キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタルジニル、ナフチリジニル、キノザリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、β－カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、イソオキサゾリル、フラザニル、フェノキサジニル、テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール－３－イル、ベンゾイソキサゾリル、例えば、１、２－ベンゾイソキサゾール－３－イル、ベンズイミダゾリル、２－オキシインドリル、チアジアゾリル、２－オキソベンズイミダゾリル、イミダゾピリダジニル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリダジニル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピロロピリジル、ピロロピラジニルまたはトリアゾロピラジニルが挙げられる。ヘテロアリール基が環中に窒素原子を含有する場合、このような窒素原子は、Ｎ－オキシド、例えば、ピリジルＮ－オキシド、ピラジニルＮ－オキシド、およびピリミジニルＮ－オキシドの形態であってもよい。

10

【００３２】

本開示では、別段の記載がない限り、置換されている場合、本明細書における任意の実施形態に記載されるアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、アシルオキシ、カルボキシル、ヒドロキシル、メルカプト、アルキルチオスルホニル、スルホニル、スルフィニル、アミノアシル、シリル、ホスフィンカルボキシ、ホスホノ、炭素環式基、複素環式基、アリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 $C_{1\sim6}$ アミド、 $C_{1\sim6}$ アシルオキシ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アシル、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、複素環式またはヘテロアリール、メチレンジオキシ、尿素基、メルカプト基、アジド基、カルボニル、アルカンスルホニル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイルおよびアルキルスルフィニルなどからなる群から選択される１個以上（例えば、１、２、３、４、５または６つ）の置換基によって置換されていてもよい。置換基自体も、任意選択的に置換されてもよい。好ましい置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アミド、 $C_{1\sim6}$ アシルオキシ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アシル、およびアルカンスルホニルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【００３３】

それぞれの実施形態において、置換基が、複素環式基、アリールまたはヘテロアリールである場合、その数は、通常１である。

【００３４】

具体的には、本開示は、式Ⅰによって表される化合物：

【００３５】

40

50

(I)

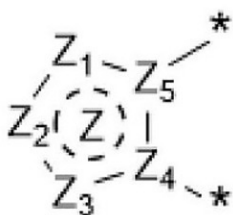
10

またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらの混合物、もしくはそれらのプロドラッグを提供し、式中：

A_1 、 A_2 および A_3 は、それぞれ独立して、 N および CR_1 から選択され；

【 0 0 3 6 】

【化 2】



20

で示される Z 環は、任意選択的に置換された 5 員ヘテロアリール基、任意選択的に置換された 5 員炭素環式基または任意選択的に置換された 5 員複素環式基であり、* は、Z 環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し、破線は、任意選択的な不飽和結合（複数可）の存在を示し、ここで、前記 Z 環が、任意選択的に置換された 5 員ヘテロアリール基である場合、Z₁、Z₂ および Z₃ は、それぞれ独立して、CR₂、NR₃、O、N または S であり、Z₄ および Z₅ は、それぞれ独立して、C または N であり、ここで、Z₄ および Z₅ は同時に N ではなく、前記 Z 環が、任意選択的に置換された 5 員炭素環式基または任意選択的に置換された 5 員複素環式基である場合、Z₁、Z₂ および Z₃ は、それぞれ独立して、CR₂R₂'、CR₂、NR₃、O または S であり、Z₄ および Z₅ は、それぞれ独立して、C、CH または N であり；かつ

30

Z_5 が N である場合、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 のうちの少なくとも 1 個は N であり、または Z_5 が N であり、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 の全てが CR_2 もしくは $CR_2 R_2'$ である場合、 A_1 は CR_1 であり；

L は、結合ならびに R₄ および／または R₅ によって任意選択的に置換されたアルキレンから選択され；

40

C y は、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R₁は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、および任意選択的に置換された炭素環式基からなる群から選択され；

R₂ および R₂' はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、および任意選択的に置換されたアルキニルからなる群から選択され；

R₃は、水素、任意選択的に置換されたアルキルおよび任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され；

50

R₄ および R₅ は、それぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、および任意選択的に置換されたアルキニルからなる群から選択されるか；あるいは R₄ および R₅ は、結合された C と一緒になって環を形成する。

【0037】

本開示の式 I および各式において、別段の記載がない限り、各アルキルは、独立して、C₁~6 アルキル、好ましくは C₁~4 アルキルであり；各アルキレンは、C₁~6 アルキレン、好ましくは C₁~3 アルキレンであり；各アルケニルは、独立して、C₂~6 アルケニル、好ましくは C₂~4 アルケニルであり；各アルキニルは、独立して、C₂~6 アルキニル、好ましくは C₂~4 アルキニルであり；各アルコキシは、独立して、C₁~6 アルコキシ、好ましくは C₁~4 アルコキシである。好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルコキシが置換されている場合、置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ（-NR'₁R'₂'）、アリール、複素環式基、ヘテロアリール、ハロゲン、およびカルボキシルなどからなる群から選択され得る。置換基の数は、1~5 であってもよく、R'₁ および R'₂' は、好ましくは、それぞれ独立して、H、任意選択的に置換された C₁~4 アルキル、任意選択的に置換された C₃~6 シクロアルキルまたは任意選択的に置換された 3~6 員複素環式基である。例えば、置換アルキルそれ自体、または他の基の置換基としての置換アルキルは、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、複素環式アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびハロアルキルなどであってもよい。置換基がアリール、ヘテロアリール、複素環式基、シアノ、ニトロおよびカルボキシルである場合、その数は、通常 1 であることを理解されたい。置換基がハロゲンである場合、置換基の数は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびアルコキシ基の炭素鎖の長さに応じて最大 5 つとすることができ、例示的な置換基は、トリフルオロメチル基およびペンタフルオロエチル基などである。

10

20

【0038】

本開示の式 I および各式において、別段の記載がない限り、各炭素環式基の環炭素原子の数は、好ましくは 3~8 である。好ましい炭素環式基は、C₃~8 シクロアルキル基または C₃~8 シクロアルケニルである。炭素環式基上の置換基は、好ましくは、C₁~4 アルキル、ハロゲン化 C₁~4 アルキル、C₁~4 アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ（-NR'₁R'₂'）、アリール、複素環式基、ヘテロアリール、およびカルボキシルなどである。置換基の数は、1~5 であってもよく、R'₁ および R'₂' は、好ましくは、それぞれ独立して、H、任意選択的に置換された C₁~4 アルキル、任意選択的に置換された C₃~6 シクロアルキル、または任意選択的に置換された 3~6 員複素環式基である。置換基がアリール、ヘテロアリール、複素環式基、シアノ、ニトロおよびカルボキシルである場合、その数は、通常 1 であることを理解されたい。置換基がハロゲンである場合、置換基の数は最大 5 とすることができる。

30

【0039】

本開示の式 I および各式において、別段の記載がない限り、アリールは、C₆~14 アリールを指し、ヘテロアリールは、5~10 員ヘテロアリールを指し、複素環式基は、4~10 員複素環式基を指す。アリール基、ヘテロアリール基および複素環式基のそれぞれの置換基は、それぞれ独立して、C₁~4 アルキル、ハロゲン化 C₁~4 アルキル、C₁~4 アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ（-NR'₁R'₂'）、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、任意に置換された複素環式基、ハロゲン、アミド、アミノアシル（-C(O)-NR'₁R'₂'）およびカルボキシルなどからなる 1~5 つの基から選択され、式中、R'₁ および R'₂' は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された C₁~10 アルキル、任意選択的に置換された C₃~8 シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリールである。好ましくは、R'₁ および R'₂'

40

50

' は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または任意選択的に置換された 3 ～ 6 員複素環式基である。当該任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリールおよび任意選択的に置換された複素環式基は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ ($-N R' R''$)、アミノアシル ($-C(O)-N R' R''$) およびカルボキシルから選択される 1 ～ 5 つの基によって任意選択的に置換されていてもよく、式中、当該 R' および R'' は、好ましくは、それぞれ独立して、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または任意選択的に置換された 3 ～ 6 員複素環式基である。置換基がアリール、ヘテロアリール、複素環式基、シアノ、ニトロおよびカルボキシルである場合、その数は、通常 1 であることを理解されたい。置換基がハロゲンである場合、置換基の数は最大 5 とすることができる。

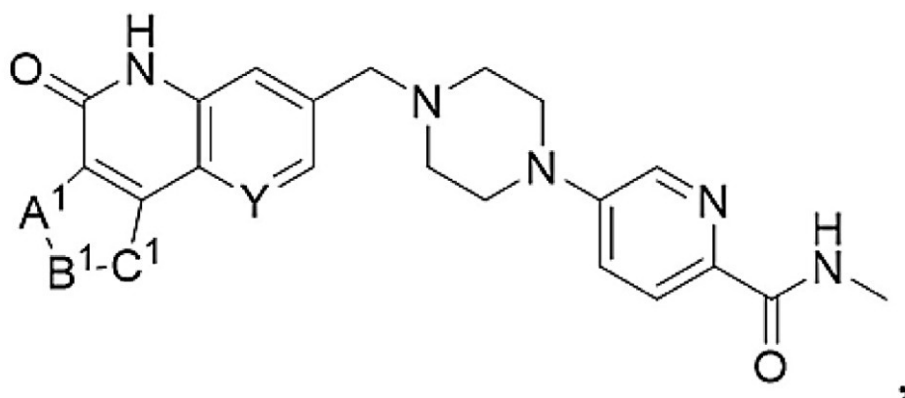
10

【0040】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式によって表される化合物、またはそれらの立体異性体、溶媒和物、もしくは薬学的に許容可能な塩を含まない：

【0041】

【化3】



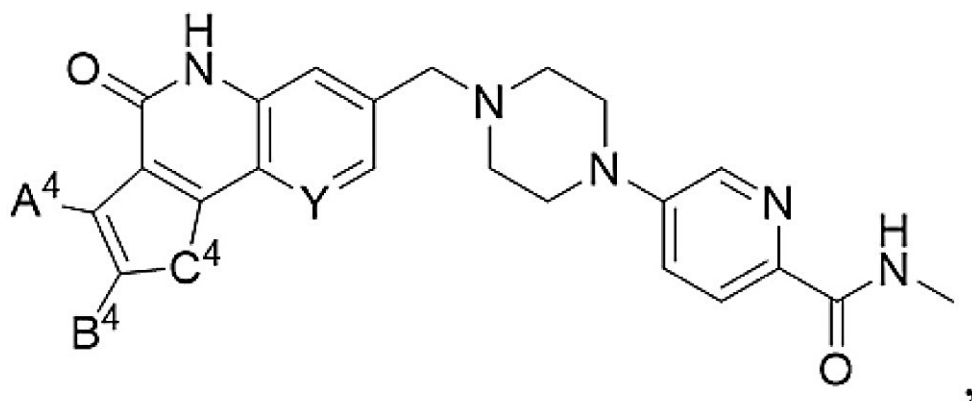
20

【式中、Y は、N、CH または CF であり； A^1 は、 CH_2 、 CF_2 、CHF、 $CHCH_3$ または $C(CH_3)_2$ であり； B^1 は、 CH_2 、 CF_2 、CHF、 $CHCH_3$ または $C(CH_3)_2$ であり； C^1 は、O または S である】；および

30

【0042】

【化4】



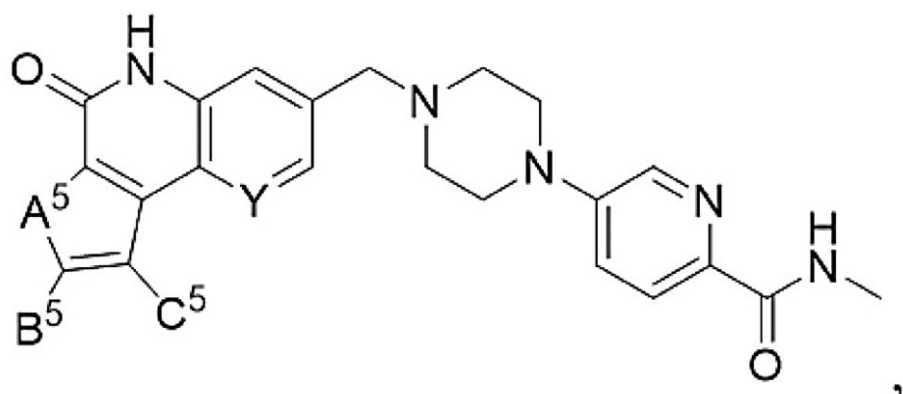
40

【式中、Y は、N、CH または CF であり； A^4 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはハロゲン化 $C_1 \sim 6$ アルキルであり； B^4 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはハロゲン化 $C_1 \sim 6$ アルキルであり； C^4 は、O または S である】；および

【0043】

50

【化 5】

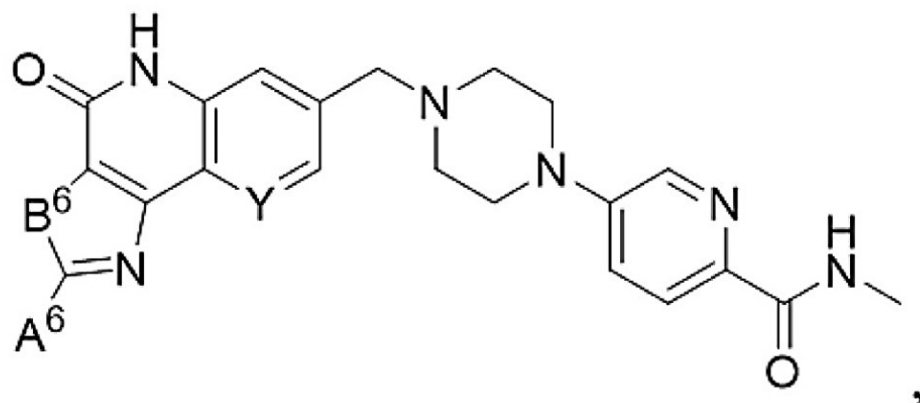


10

【式中、Yは、N、CHまたはCFであり；A⁵は、OまたはSであり；B⁵は、H、C₁～6アルキルまたはハロゲン化C₁～6アルキルであり；C⁵は、H、C₁～6アルキルまたはハロゲン化C₁～6アルキルである】；および

【0044】

【化 6】

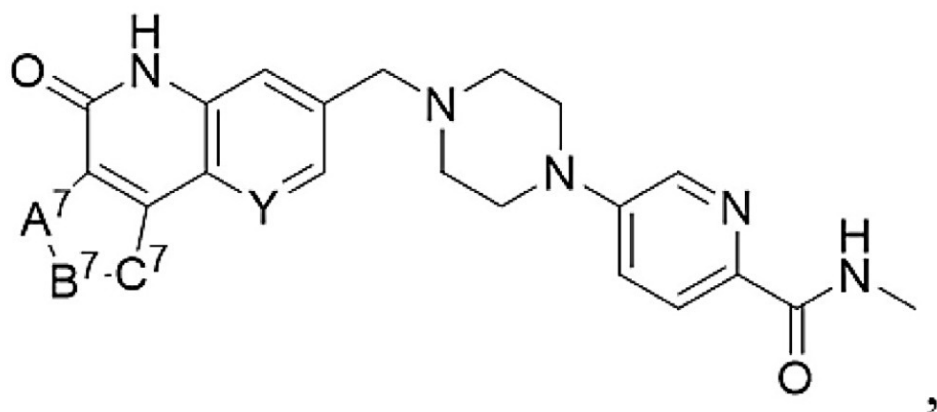


20

【式中、Yは、N、CHまたはCFであり；A⁶は、H、C₁～6アルキルまたはハロゲン化C₁～6アルキルであり；B⁶は、OまたはSである】；および

【0045】

【化 7】



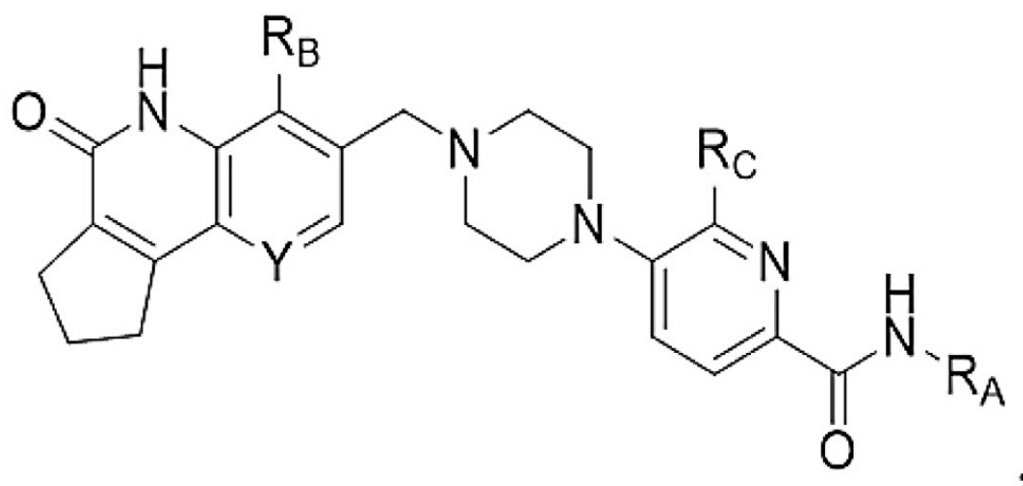
40

【式中、Yは、N、CHまたはCFであり；A⁷は、OまたはSであり；B⁷は、CH₂、CF₂、CHF、CHCH₃またはC(CH₃)₂であり；C⁷は、CH₂、CF₂、CHF、CHCH₃またはC(CH₃)₂である】；および

【0046】

50

【化 8】



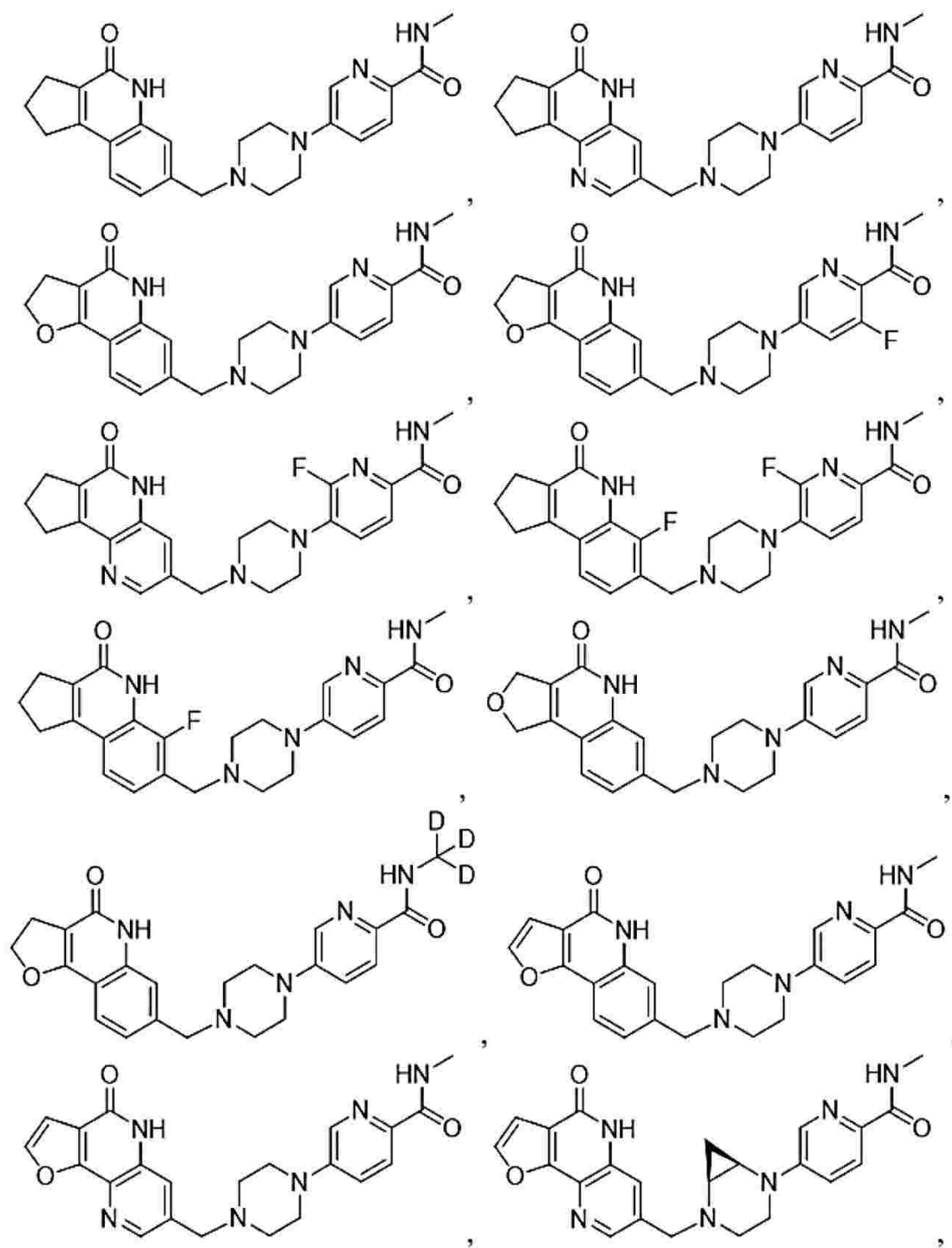
【式中、 R_A は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、重水素化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシであり； R_B および R_C は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、重水素化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシであり； Y は、CHまたはNである】。

【0047】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、以下の化合物：

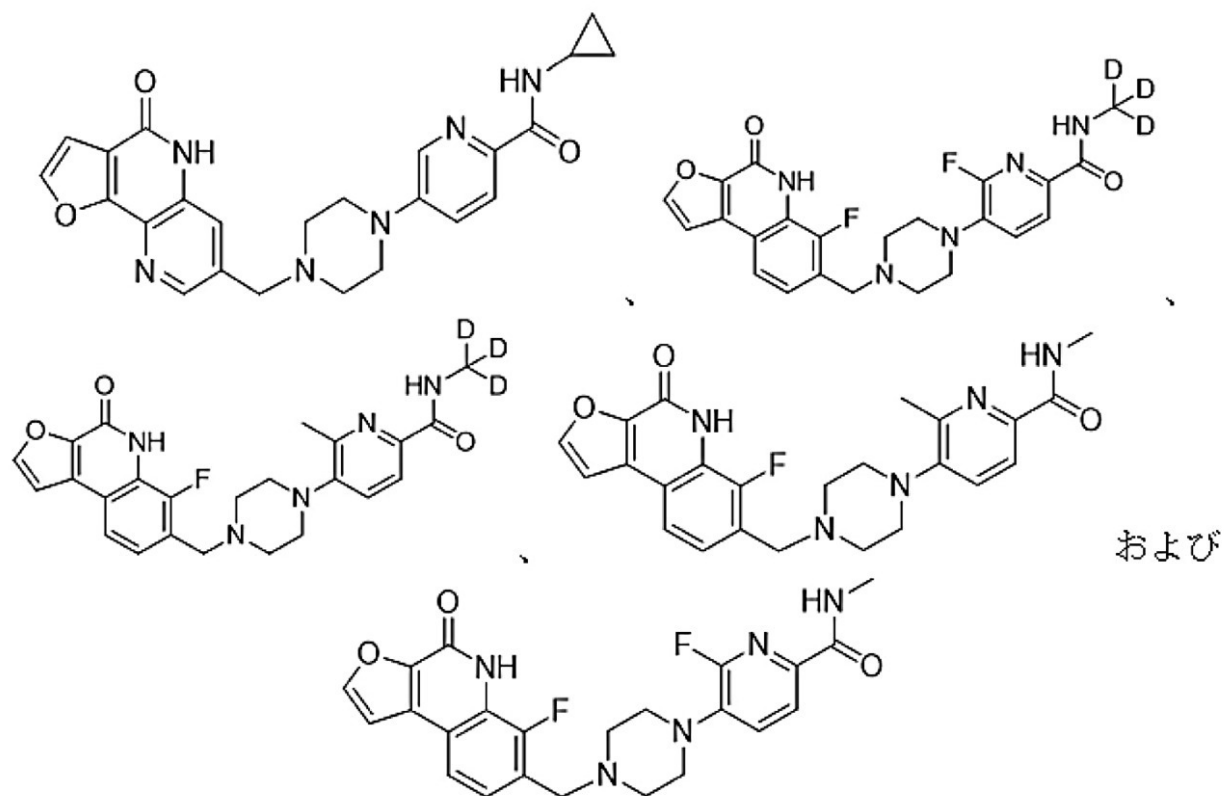
【0048】

【化 9 - 1】



【 0 0 4 9】

【化 9 - 2】



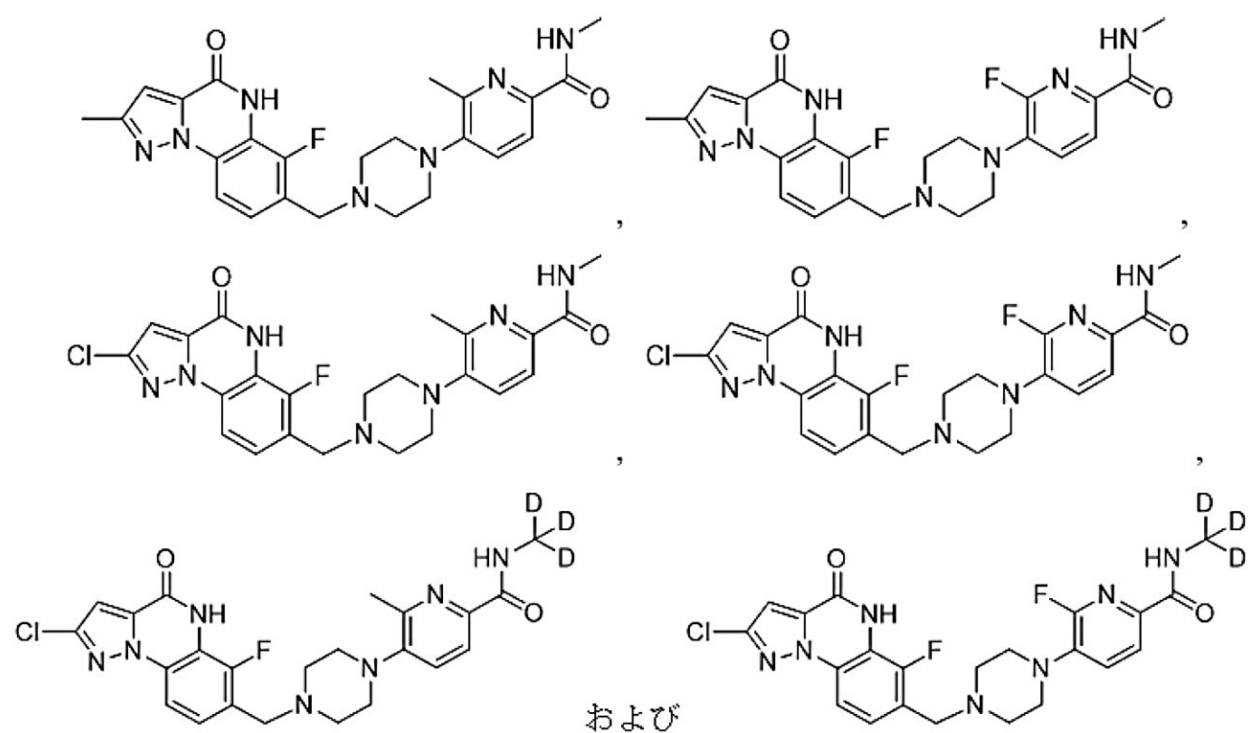
を含まない。

【 0 0 5 0】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、以下の化合物：

【 0 0 5 1】

【化 1 0】



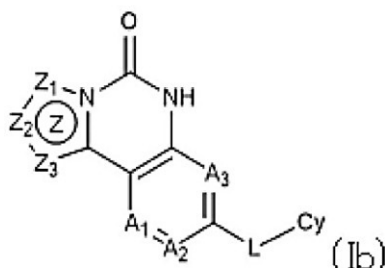
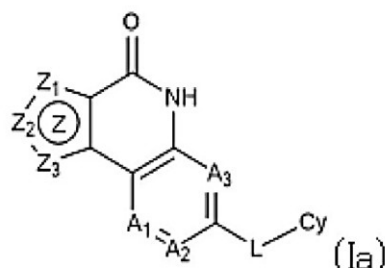
を含まない。

【0052】

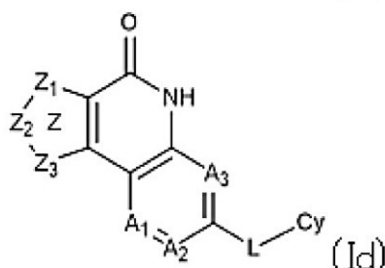
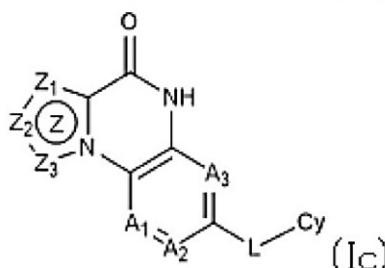
式Iの化合物の一つ以上の実施形態では、好ましい化合物は、式Ia、Ib、IcもしくはIdによって表されるもの、またはそれらの立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容される塩、またはそれらの混合物、またはそれらのプロドラッグである：

【0053】

【化11】



10



20

【式中、A₁、A₂、A₃、Z環（Z₁、Z₂およびZ₃を含む）、LおよびCyは、式Iに規定されるとおりである】。

【0054】

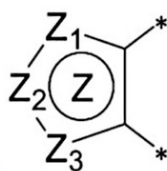
式Iaの化合物の一つ以上の実施形態では：

A₁、A₂およびA₃は、それぞれ独立して、NおよびCR₁から選択され；

【0055】

【化12】

30



として示されるZ環は、任意選択的に置換された5員ヘテロアリール基であり、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し、その中のZ₁、Z₂およびZ₃は、それぞれ独立して、CR₂、NR₃、O、NまたはSであり；

40

Lは、結合ならびにR₄および／またはR₅によって任意選択的に置換されたアルキレンから選択され；

Cyは、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R₁は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、および任意選択的に置換された炭素環式基からなる群から選択され；

R₂は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、および任意選択的に置換されたアルキニルからなる群から選択

50

され；

R₃は、水素、任意選択的に置換されたアルキルおよび任意選択的に置換されたシクロアルキルからなる群から選択され；

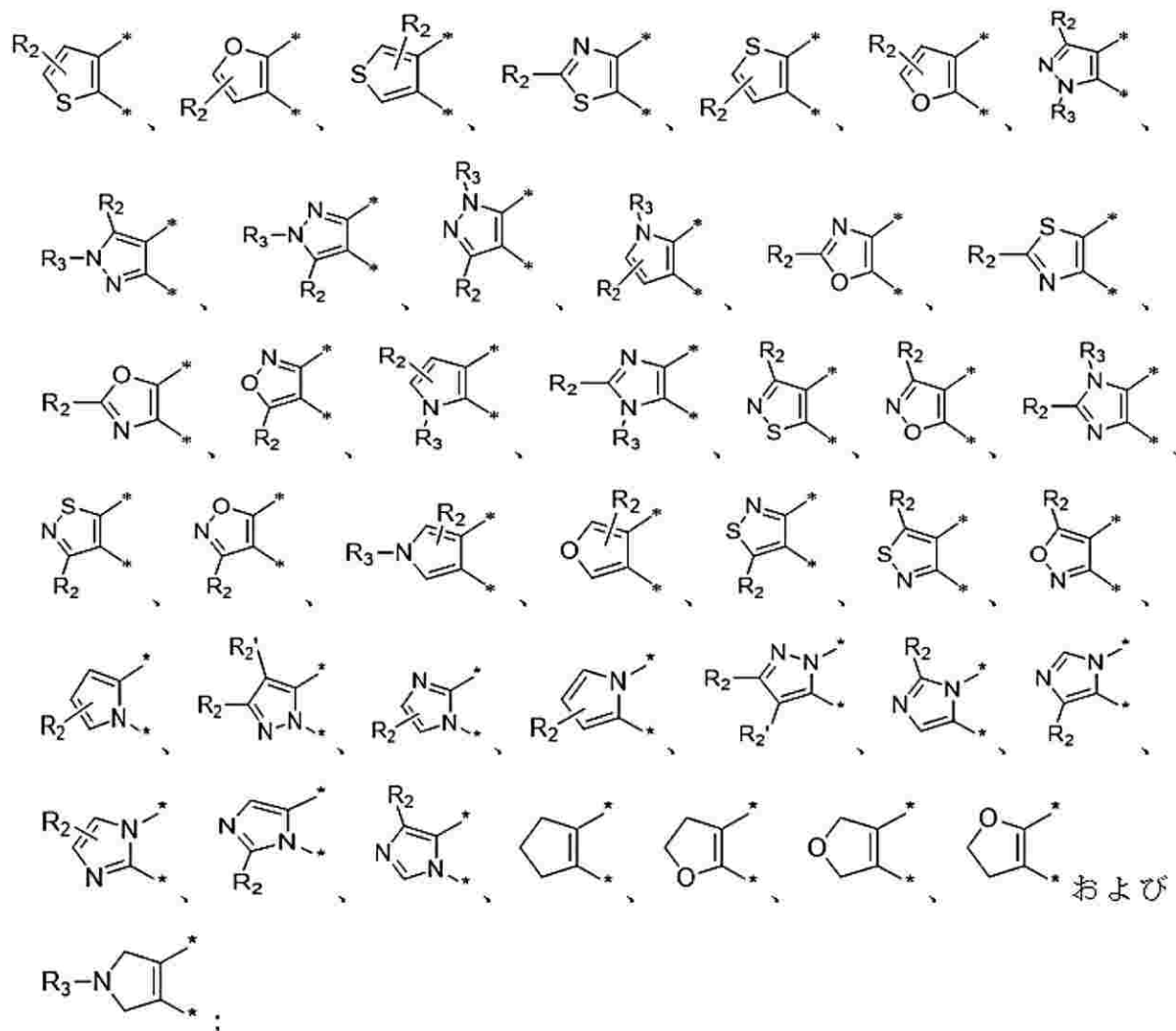
R₄およびR₅は、それぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、および任意選択的に置換されたアルキニルからなる群から選択されるか；あるいはR₄およびR₅は、結合されたCと一緒に環を形成する）。

【0056】

式Iの化合物（式I a、I b、I cおよびI dを含む）の一つ以上の実施形態では、Z環は、以下の群から選択される：

【0057】

【化13】



（式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し；R₂は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～6アルキル、任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシおよび任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲンおよび任意選択的に置換されたC₁～3アルキルから選択され；R₂'は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～6アルキル、任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシおよび任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲンおよび任意選択的に置換されたC₁～3アルキルから選択され；R₃は、水素、任意選択的に置換されたアルキルおよび任意選択的に置換されたシクロアルキル

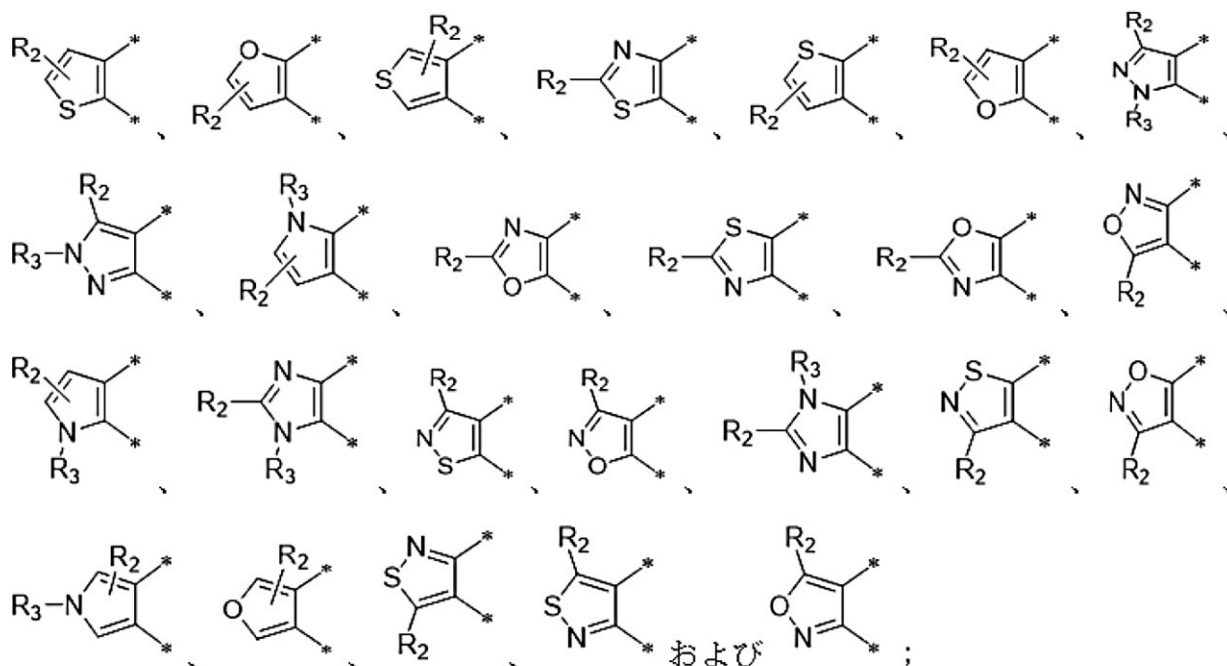
ル、好ましくは水素および任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される)。

【0058】

式 I a の化合物の一つ以上の実施形態では、Z 環は、以下の群から選択される：

【0059】

【化14】



10

20

(式中、*は、Z 環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し； R_2 は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、および任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、好ましくは、水素、ハロゲン、および任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され； R_3 は、水素、任意選択的に置換されたアルキル、および任意選択的に置換されたシクロアルキル、好ましくは、水素および任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される。)

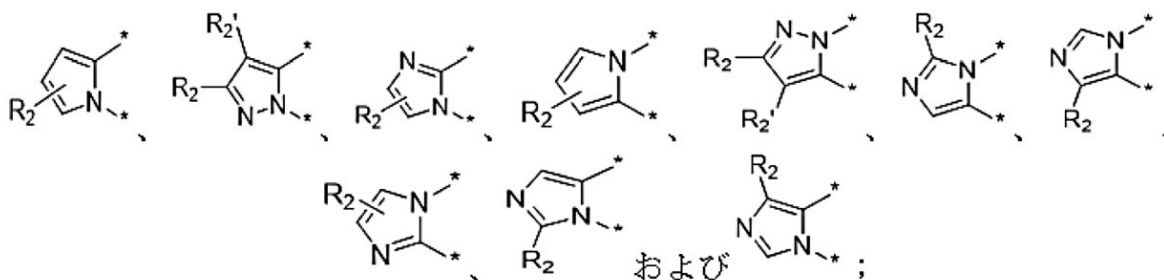
30

【0060】

式 I b および I c の化合物の一つ以上の実施形態では、Z 環は、以下の群：

【0061】

【化15】



40

(式中、 R_2 および R_2' は、前述の実施形態のいずれかで規定されるとおりであり；好ましくは、これらの実施形態では、 A_2 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 は、ハロゲンであり；いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 の両方は、 CR_1 であり、 R_1 基の少なくとも1個は、ハロゲンである。) から選択される。いくつかの実施形態では、 A_3 は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 の両方は CH であるか；または A_1 は CH であり、

50

A_2 は CR_1 であり、 A_3 は、 CH であるか；または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は、 CR_1 であり、ここで、 R_1 は、ハロゲンである。

【0062】

本開示では、 Z 環上の置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシおよびアミノ ($-NR'R''$) で置換された C_4 アルコキシからなる群から選択される 1～2 個の基であってもよく、式中、 R' および R'' は、それぞれ、好ましくは独立して、 H または C_4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 Z 環上の置換基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択される 1～2 個の基であってもよい。

10

【0063】

式 I (式 I a、I b、I c および I d を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 は、それぞれ独立して、 N および CR_1 から選択され、式中、 R_1 は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、より好ましくは、 R_1 は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 A_1 および A_3 のうちの少なくとも一方は、 CR_1 であり、 R_1 は、フルオロなどのハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 の両方は CR_1 であり、 R_1 基の少なくとも 1 個は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_3 は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。一つ以上の実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 の全ては CR_1 であり、各 R_1 は、独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 の両方は CH であるか；または A_1 は CH であり、 A_2 は、 CR_1 であり、 A_3 は、 CH であるか；または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルである。

20

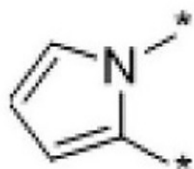
【0064】

式 I (式 I a、I b、I c および I d を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、 Z 環が、

【0065】

30

【化 16】



でない場合、 A_1 、 A_2 および A_3 は、それぞれ独立して、 N および CR_1 から選択され、式中、 R_1 は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、より好ましくは、 R_1 は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。好ましくは、 A_1 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 は、フルオロなどのハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり R_1 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 の両方は CR_1 であり、 R_1 基の少なくとも 1 個はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_3 は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。一つ以上の実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 の全ては CR_1 であり、各 R_1 は、独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。好ましくは、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 の両方は CH であるか；または A_1 は CH であり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は CH であるか；または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A

40

50

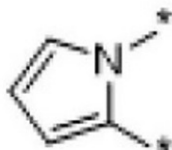
3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【0066】

式 I b の化合物の一つ以上の実施形態では、Z 環が

【0067】

【化17】



10

である場合、 A_1 は、 CR_1 であり、 A_2 および A_3 は、それぞれ独立して、N または CR_1 であり、式中、 R_1 は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、より好ましくは、 R_1 は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。好ましくは、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、フルオロなどのハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 の両方は CR_1 であり、 R_1 基の少なくとも1個はハロゲンである。一つ以上の実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 の全ては CR_1 であり、式中、 R_1 は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。好ましくは、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 の両方は CH であるか、または A_1 は CH であり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は CH であるか、または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルである。

20

【0068】

式 I (式 I a、I b、I c および I d を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、 R_1 は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシである。好ましくは、 R_1 が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ ($-NR'R''$) などから選択される1~5つの基であってもよく、式中、 R' および R'' は、それぞれ、好ましくは独立して、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである。好ましくは、 R_1 は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。

30

【0069】

式 I (式 I a、I b および I c を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、 R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである。

【0070】

式 I (式 I a、I b、I c および I d を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、 R_3 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【0071】

式 I (式 I a、I b、I c および I d を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、 R_2' は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである。

40

【0072】

式 I d の化合物の一つ以上の実施形態では、 R_2 および R_2' の両方は水素である。

【0073】

式 I (式 I a、I b、I c および I d を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、ハロゲンおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R_4 および R_5 は、結合した C と一緒になって3~6員環を形成する。

【0074】

式 I (式 I a、I b、I c および I d を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、L

50

は、1～2個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されたアルキレン、より好ましくは1～2個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキレン、好ましくは1～2個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されたメチレンである。

【0075】

式I（式I a、I b、I cおよびI dを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、Lは、非置換アルキレン、好ましくは非置換 $C_1 \sim 3$ アルキレン、より好ましくはメチレンである。

【0076】

式I（式I a、I b、I cおよびI dを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、当該アリールは、好ましくはフェニルである。当該ヘテロアリールは、ピリジル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびインドリルなどを含むがこれらに限定されない、1個または2個の窒素原子を含有する5～10員ヘテロアリールである。前記炭素環式基は、好ましくは、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは $C_3 \sim 8$ シクロアルケニルである。前記複素環式基は、好ましくは、アゼチジニル、オキサタニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリル、およびモルホリニルなどを含むがこれらに限定されない、O、S、および／またはNを含有する4～10員複素環式基である。

【0077】

式I（式I a、I b、I cおよびI dを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、Cyは、任意選択的に置換された5～7員窒素含有複素環式基である。好ましくは、5～7員窒素含有複素環式基は、その環窒素原子を介してLに共有結合している。さらに好ましくは、Cyは、任意選択的に置換されたピペラジニル、ピペリジニル、ジヒドロピリジニル、またはピロリジニルである。好ましくは、式I（式I a、I b、I cおよびI d）の化合物のCy上の置換基は、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ（ $-NR'R''$ ）、任意選択的に置換された6～14員アリール、任意選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、任意選択的に置換された4～10員複素環式基および任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、任意選択的に置換された6～14員アリール、任意選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、任意選択的に置換された4～10員複素環式基および任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルは、それぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アミノ（ $-NR'R''$ ）、アミノアシル（ $-C(O)-NR'R''$ ）およびカルボキシルからなる群から選択される1～5つの置換基によって置換されていてもよく、式中、前記 R' および R'' は、それぞれ、好ましくは独立して、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 10$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリール、好ましくはH、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、または任意選択的に置換された3～6員複素環式基である。いくつかの好ましい実施形態では、6～14員アリール、5～10員ヘテロアリール、4～10員複素環式基、および $C_3 \sim 8$ シクロアルキル上の当該置換基は、少なくともアミノアシル（ $-C(O)-NR'R''$ ）を含み、任意選択的に、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群から選択される置換基のうちの1個または2個を含む。いくつかの好ましい実施形態では、Cyは、任意選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、好ましくは任意選択的に置換された5～10員窒素含有ヘテロアリール（ピリジル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニルなど）によって置換される。好ましくは、5～10員ヘテロアリールまたは5～10員窒素含有ヘテロアリールは、少なくともアミノアシル（ $-C(O)-NR'R''$ ）によつ

10

20

30

40

50

て置換され、任意選択的にハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基によってさらに置換される。さらに好ましくは、当該アミノアシル ($-C(O)-NR'R''$) は、パラ位にある。いくつかの特に好ましい実施形態では、 C_y は、任意選択的に置換されたピリジルで置換されたピペラジニル、任意選択的に置換されたピリジルで置換されたピペリジニル、または任意選択的に置換されたピリジルで置換されたジヒドロピリジニルであり、当該ピリジルは、少なくともアミノアシル ($-C(O)-NR'R''$) で置換される。好ましくは、本明細書に記載される実施形態では、当該 R' および R'' が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、およびアミノなどからなる群から選択される 1 ～ 5 個の基であってもよい。いくつかの実施形態では、 C_y は、当該アミノ ($-NR'R''$) で置換され、アミノ上の 1 個の置換基は、任意選択的に置換された 5 ～ 10 員窒素含有ヘテロアリアルである。好ましくは、 C_y は、任意選択的に置換されたピリジリアミノで置換されたピロリジニルである。

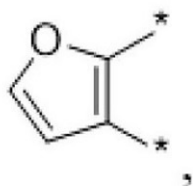
10

【0078】

式 I または I a の化合物の一つ以上の実施形態では、Z 環は、以下である：

【0079】

【化 18】



20

(式中、* は、Z 環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し； A_1 は CH であり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は CH であるか、または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 はハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、好ましくはハロゲン、より好ましくは F であり；L および C_y は、前述の実施形態のいずれかに規定されたとおりである)。

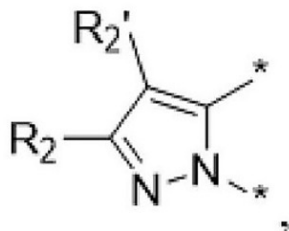
30

【0080】

式 I または I c の化合物の一つ以上の実施形態では、Z 環は、以下である：

【0081】

【化 19】



40

(式中、* は、Z 環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し、 R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され； R_2' は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、任意選択的に置換され

50

た $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され；その上、 R_2 および R_2' のうちの少なくとも一方は、非水素置換基であり、好ましくは、非水素置換基は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり； A_1 は CH であり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は CH であるか、または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルまたは任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、好ましくはハロゲン、より好ましくは F であり； L および Cy は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりである）。

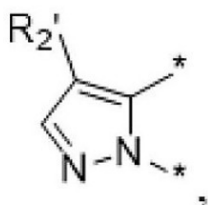
【0082】

式 I または Ic の化合物の一つ以上の実施形態では、Z 環は、以下である：

10

【0083】

【化20】



（式中、* は、Z 環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し； R_2' は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくはハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され； A_1 は CH であり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は CH であるか、または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルまたは任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、好ましくはハロゲン、より好ましくは F であり； L および Cy は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりである）。

20

【0084】

式 I の化合物の一つ以上の実施形態では、好ましい化合物は、式 II（式 II a、II b、II c および II d を含む）によって表されるもの、またはそれらの立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、またはそれらの混合物、またはそれらのプロドラッグである：

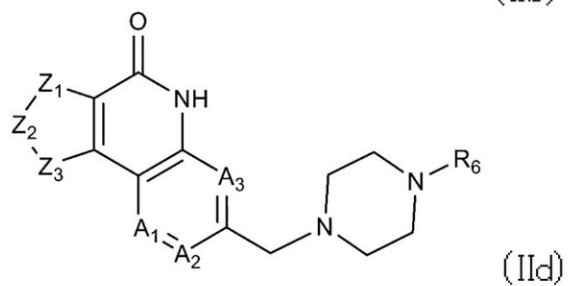
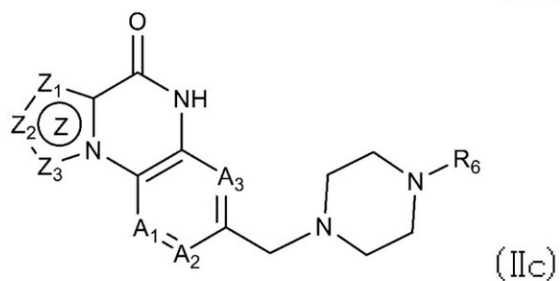
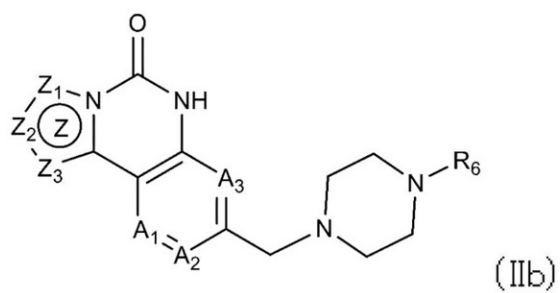
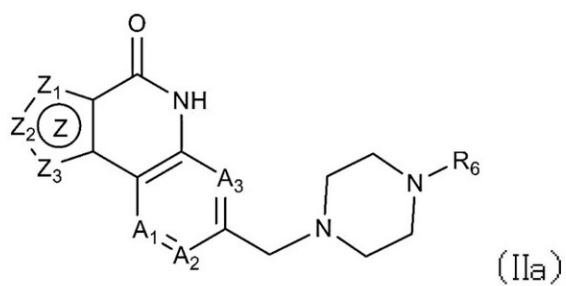
30

【0085】

40

50

【化 2 1】



10

(式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 は、式 I、I a、I b、I c および I d の任意の実施形態に規定されるとおりであり；

20

R_6 は、任意選択的に置換されたアリールおよび任意選択的に置換されたヘテロアリールから選択される)。

【0086】

式 II (式 II a、II b、II c および II d を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、Z 環は、以下の群：

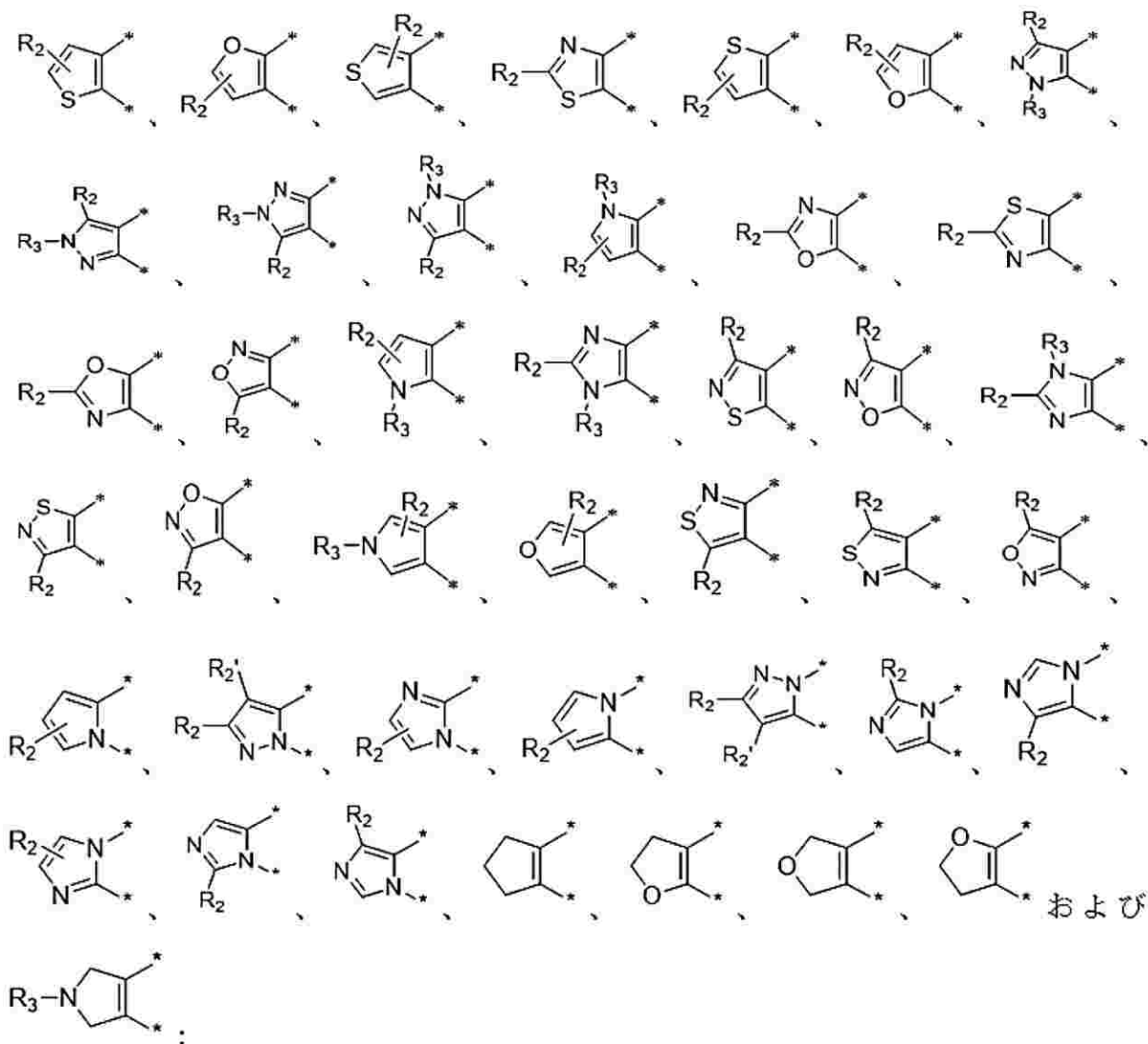
【0087】

30

40

50

【化 2 2】



10

20

30

(式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し； R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルコキシ、および任意選択的に置換された $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲンおよび任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され； R_2' は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲンおよび任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され； R_3 は、水素、任意選択的に置換されたアルキルおよび任意選択的に置換されたシクロアルキル、好ましくは水素および任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキルからなる群から選択される。)から選択される。

40

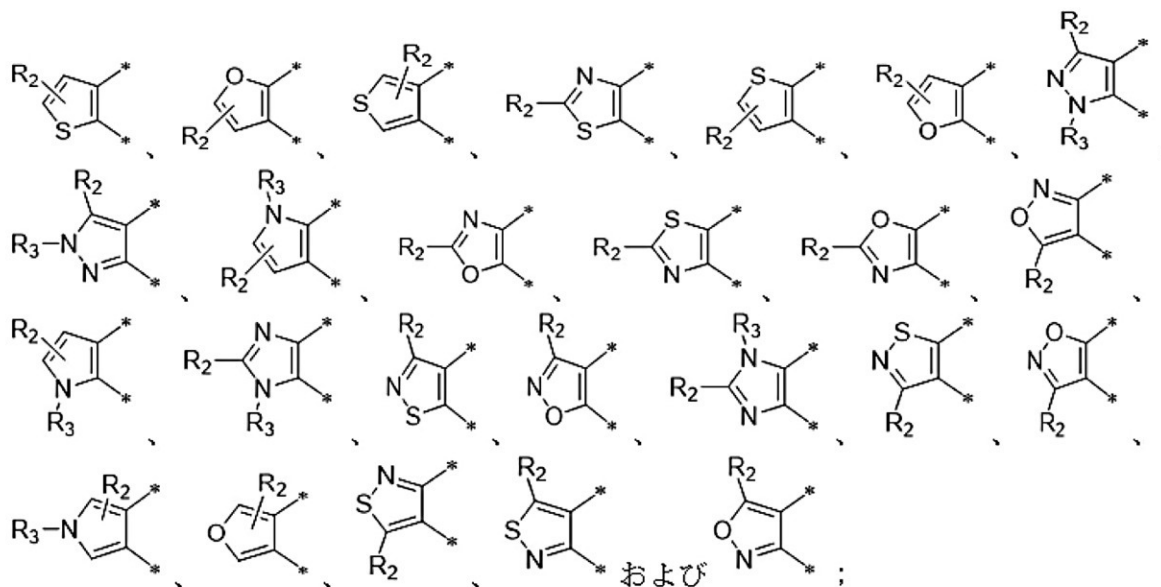
【0088】

式IIaの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は、以下の群：

【0089】

50

【化 2 3】



10

(式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し； R_2 は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、および任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、好ましくは、水素、ハロゲン、および任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され； R_3 は、水素、任意選択的に置換されたアルキル、および任意選択的に置換されたシクロアルキル、好ましくは、水素および任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される。)から選択される。

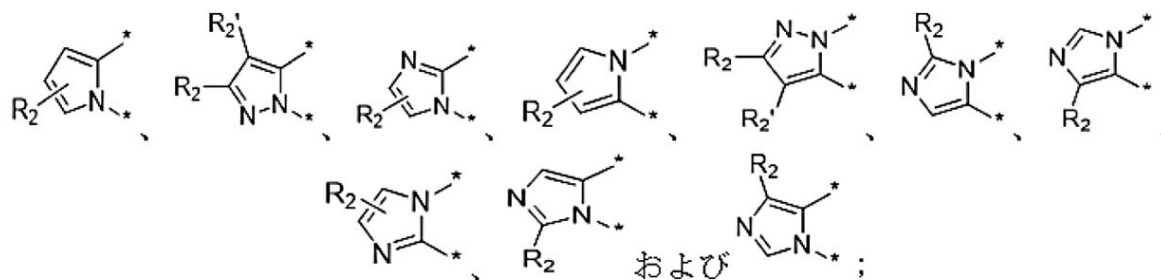
20

【0090】

式IIbおよびIIcの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は、以下の群：

【0091】

【化 2 4】



30

(式中、 R_2 および R_2' は、前述の実施形態のいずれかで規定されるとおりであり；好ましくは、これらの実施形態では、 A_2 および A_3 のうちの少なくとも一方は、 CR_1 であり、 R_1 は、ハロゲンであり；いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 の両方は、 CR_1 であり、 R_1 基の少なくとも1つは、ハロゲンである。)から選択される。いくつかの実施形態では、 A_3 は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 の両方はCHであるか；または A_1 は、CHであり、 A_2 は、 CR_1 であり、 A_3 は、CHであるか；または A_1 および A_2 の両方はCHであり、 A_3 は CR_1 であり、ここで、 R_1 は、ハロゲンである。

40

【0092】

式II (式IIa、IIb、IIcおよびIIdを含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 は、それぞれ独立して、Nおよび CR_1 から選択され、式中、 R_1 は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、より好ましくは、 R_1 は、水

50

素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 A_1 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 は、フルオロなどのハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 の両方は CR_1 であり、 R_1 基の少なくとも1個はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_3 は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。一つ以上の実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 の全ては CR_1 であり、各 R_1 は、独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。好ましくは、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 の両方は CH であるか；または A_1 は CH であり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は CH であるか；または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルである。

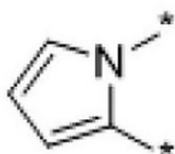
10

【0093】

式II（式IIa、IIb、IIcおよびIIdを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、Z環が

【0094】

【化25】



20

でない場合、 A_1 、 A_2 および A_3 は、それぞれ独立して、Nおよび CR_1 から選択され、ここで、 R_1 は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、より好ましくは、 R_1 は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 A_1 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 は、フルオロなどのハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 の両方は CR_1 であり、 R_1 基の少なくとも1個はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_3 は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。一つ以上の実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 の全ては、 CR_1 であり、各 R_1 は、独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。好ましくは、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 の両方は CH であるか；または A_1 は CH であり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は CH であるか；または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルである。

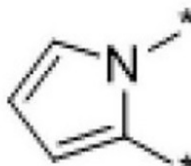
30

【0095】

式IIbの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環が

【0096】

【化26】



40

である場合、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 は、それぞれ独立して、Nまたは CR_1 であり、式中、 R_1 は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、より好ましくは、 R_1 は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。好ましくは、 A_3 は、 CR_1 であり、式中、 R_1 は、フルオロなどのハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A

50

2 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 の両方は CR_1 であり、 R_1 基の少なくとも1個はハロゲンである。一つ以上の実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 の全ては、 CR_1 であり、式中、 R_1 は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。好ましくは、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 の両方は CH であるか、または A_1 は CH であり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は CH であるか、または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【0097】

式 II (式 IIa 、 IIb 、 IIc および IId を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、 R_6 は、任意選択的に置換された6～14員アリールまたは任意選択的に置換された5～10員ヘテロアリールであり、当該任意選択的に置換された6～14員アリールおよび任意選択的に置換された5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アミノ ($-NR'R''$)、アミノアシル ($-C(O)-NR'R''$)、カルボキシル、および C_4 アルキルからなる群から選択される1～3つの置換基によって任意選択的に置換されたヘテロアリール (例えば、5～10員窒素含有ヘテロアリール、特に、5員または6員の窒素含有ヘテロアリール) からなる群から選択される1～5つの置換基によって置換されていてもよく；式中、当該 R' および R'' は、それぞれ、好ましくは独立して、 H 、任意選択的に置換された C_{10} アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリール；好ましくは H 、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または任意選択的に置換された3～6員複素環式基である。いくつかの好ましい実施形態では、 R_6 の置換基は、少なくともアミノアシル ($-C(O)-NR'R''$) を含み、任意選択的に、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群から選択される置換基のうちの1個または2個を含む。いくつかの好ましい実施形態では、 R_6 は、任意選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、好ましくは任意選択的に置換された5～10員窒素含有ヘテロアリールである。好ましくは、5～10員ヘテロアリールまたは5～10員窒素含有好ましくは、5～10員ヘテロアリールまたは5～10員窒素含有ヘテロアリールは、少なくともアミノアシル ($-C(O)-NR'R''$) によって置換され、任意選択的にハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群から選択される1個または2個の置換基によってさらに置換される。好ましくは、当該 R' および R'' が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、およびアミノからなる群から選択される1～5つの基であり得る。

【0098】

好ましくは、 R_6 は、任意選択的に置換されたフェニル、任意選択的に置換されたピリジル、任意選択的に置換されたピリミジニル、任意選択的に置換されたピラジニル、または任意選択的に置換されたピリダジニルである。好ましくは、 R_6 が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アミノアシル、およびカルボキシルからなる群から選択される1～5つの基であり得る。より好ましくは、 R_6 は、少なくともアミノアシル ($-C(O)-NR'R''$) で置換され、好ましくは、前記アミノアシルは、 R のパラ位にある。好ましくは、当該アミノアシルは、 $-C(O)-NR'R''$ であり、式中、 R' および R'' は、それぞれ、好ましくは独立して、 H 、任意選択的に置換された C_{10} アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリール、好ましくは H 、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または任意選択的に置換された3～6員複素環式基である。好ましくは、当該 R' および R'' が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、ヒド

ロキシル、酸素およびアミノからなる群から選択される 1～5 個の基であり得る。好ましくは、当該任意選択的に置換されたアルキルおよび任意選択的に置換されたアルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、酸素、およびアミノからなる群から選択される 1～5 個の基によって置換され得る。好ましい実施形態では、 R_6 上の置換基は、少なくともアミノアシル ($-C(O)-NR'R''$) を含み、任意選択的に、ハロゲン、シアノ、 $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1\sim C_4$ アルキル、および $C_3\sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される置換基のうちの 1 個または 2 個を含む。さらに好ましくは、当該アミノアシル ($-C(O)-NR'R''$) は、パラ位にある。

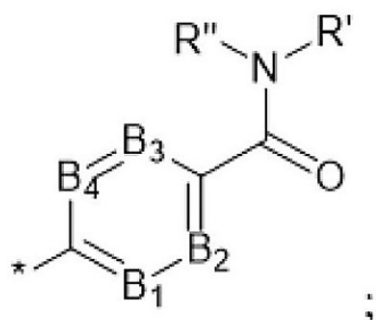
【0099】

式 II (式 II a、II b、II c および II d を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、 R_6 は、好ましくは、以下の基である：

10

【0100】

【化 27】



20

(式中、 B_1 、 B_2 、 B_3 および B_4 は、独立して、N および CR_7 からなる群から選択され； R_7 は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換される炭素環式基、任意選択的に置換されたアルケニルおよび任意選択的に置換されたアルキニルからなる群から選択され；式中、 R' および R'' は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された C_{10} アルキル、任意選択的に置換された $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリール、好ましくは水素、任意選択的に置換された $C_1\sim C_4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3\sim C_6$ シクロアルキルおよび任意選択的に置換された 3～6 員複素環式基である。* は、当該基が化合物の残りの部分に結合している位置を示す)。好ましくは、 B_1 、 B_2 、 B_3 および B_4 を含有する基は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピラジニルである。好ましくは、 R_7 は、H、ハロゲン、シアノ、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_1\sim C_3$ アルキル、または $C_3\sim C_6$ シクロアルキルである。好ましくは、 B_3 は N であり、 B_4 は CR_7 であり、 B_1 および B_2 の両方は CH であり、式中、 R_7 は、H、ハロゲン、シアノ、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_1\sim C_3$ アルキル、または $C_3\sim C_6$ シクロアルキルである。好ましくは、当該 R' および R'' が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、およびアミノからなる群から選択される 1～5 個の基であり得る。好ましくは、 R' は水素であり、 R'' は、水素、 $C_1\sim C_3$ アルキル、重水素化 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、ハロゲン化 $C_1\sim C_3$ アルキル、ヒドロキシで置換された $C_1\sim C_3$ アルキル、または $C_3\sim C_6$ 複素環式基である。

30

40

【0101】

好ましくは、本明細書に記載される実施形態では、当該 R_7 は、ハロゲン、ヒドロキシ、およびアミノからなる群から選択される 1～5 個の置換基によって独立して置換され得る、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換された炭素環式基、任意選択的に置換されたアルケニル、または任意選択的に置換されたアルキニルである。

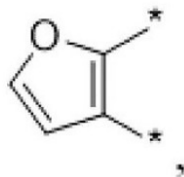
50

【0102】

式IIaの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は：

【0103】

【化28】



10

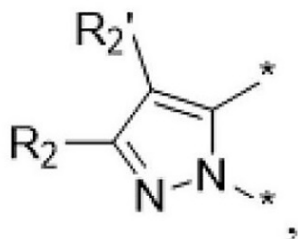
(式中、*は、Z環は、化合物の残りの部分に結合している位置を示し；A₁はCHであり、A₂はCR₁であり、A₃はCHであるか、またはA₁およびA₂の両方はCHであり、A₃はCR₁であり、式中、R₁は、ハロゲン、任意選択的に置換されたC₁~3アルキル、または任意選択的に置換されたC₁~3アルコキシ、好ましくはハロゲン、より好ましくはFであり；R₆は、前述の実施形態のいずれかに規定されたとおりである)である。

【0104】

式IIcの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は：

【0105】

【化29】



20

(式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し；R₂は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたC₁~3アルコキシおよび任意選択的に置換されたC₃~6シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたC₁~3アルキルおよび任意選択的に置換されたC₃~6シクロアルキルから選択され；R₂'は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁~6アルキル、任意選択的に置換されたC₁~3アルコキシおよび任意選択的に置換されたC₃~6シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたC₁~3アルキルおよび任意選択的に置換されたC₃~6シクロアルキルから選択され；その上、R₂およびR₂'のうちの少なくとも一方は、非水素置換基であり、好ましくは、非水素置換基は、ハロゲン、シアノ、C₁~3アルキルまたはC₃~6シクロアルキルであり；A₁はCHであり、A₂はCR₁であり、A₃はCHであるか、またはA₁およびA₂の両方はCHであり、A₃はCR₁であり、式中、R₁は、ハロゲン、任意選択的に置換されたC₁~3アルキルまたは任意選択的に置換されたC₁~3アルコキシ、好ましくはハロゲン、より好ましくはFであり；R₆は、前述の実施形態のいずれかに規定されたとおりである。)である。

30

40

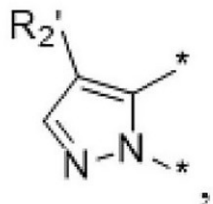
【0106】

式IIcの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は：

【0107】

50

【化 3 0】



(式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し；R₂'は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～6アルキル、任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシおよび任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキル、好ましくはハロゲン、任意選択的に置換されたC₁～3アルキルおよび任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキルから選択され；A₁はCHであり、A₂はCR₁であり、A₃はCHであるか、またはA₁およびA₂の両方はCHであり、A₃はCR₁であり、式中、R₁は、ハロゲン、任意選択的に置換されたC₁～3アルキルまたは任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシ、好ましくはハロゲン、より好ましくはFであり；R₆は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりである。)である。

10

【0108】

式Iの化合物の一つ以上の実施形態では、好ましい化合物は、式III（式III a、III b、III cおよびIII dを含む）によって表されるもの、またはそれらの立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、またはそれらの混合物、またはそれらのプロドラッグである：

20

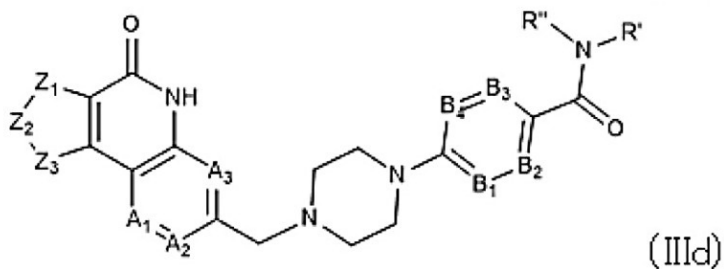
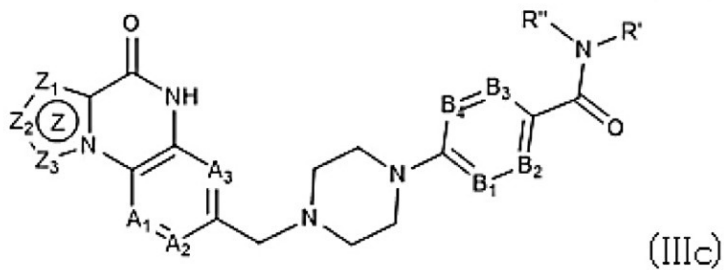
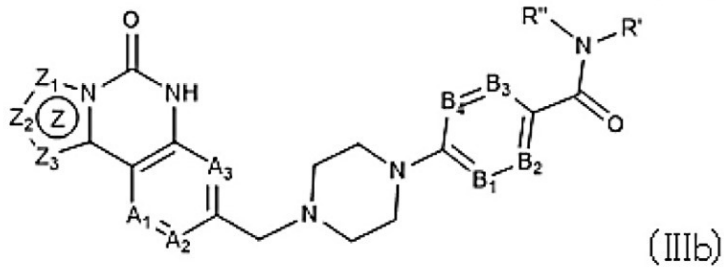
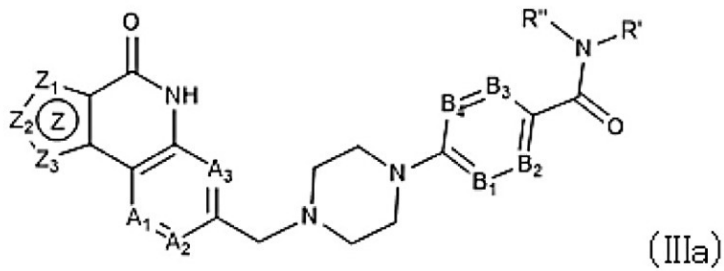
【0109】

30

40

50

【化 3 1】



(式中、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 A_1 、 A_2 および A_3 は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりであり；

B_1 、 B_2 、 B_3 および B_4 は、独立して、 N および CR_7 から選択され；

R_7 は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換された炭素環式基、任意選択的に置換されたアルケニル、および任意選択的に置換されたアルキニルから選択され；

R' および R'' は、独立して、水素、任意選択的に置換された C_{10} アルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールから選択される)。

【0110】

式III (式IIIa、IIIb、IIIcおよびIIIdを含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、 Z 環は、以下の群：

【0111】

10

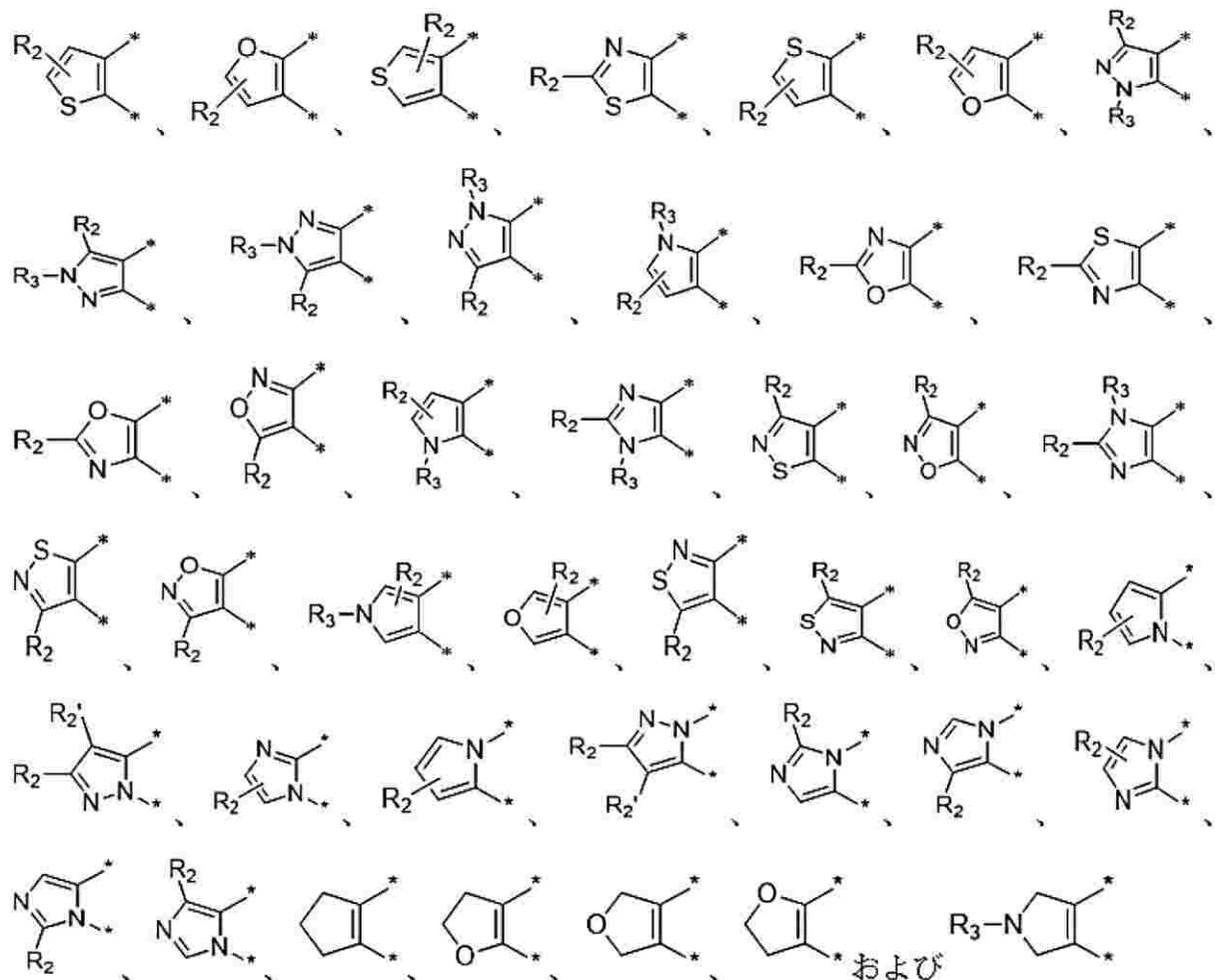
20

30

40

50

【化 3 2】



10

20

から選択され、

式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し； R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲンおよび任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され； R_2' は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲンおよび任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され； R_3 は、水素、任意選択的に置換されたアルキルおよび任意選択的に置換されたシクロアルキル、好ましくは水素および任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される。

30

40

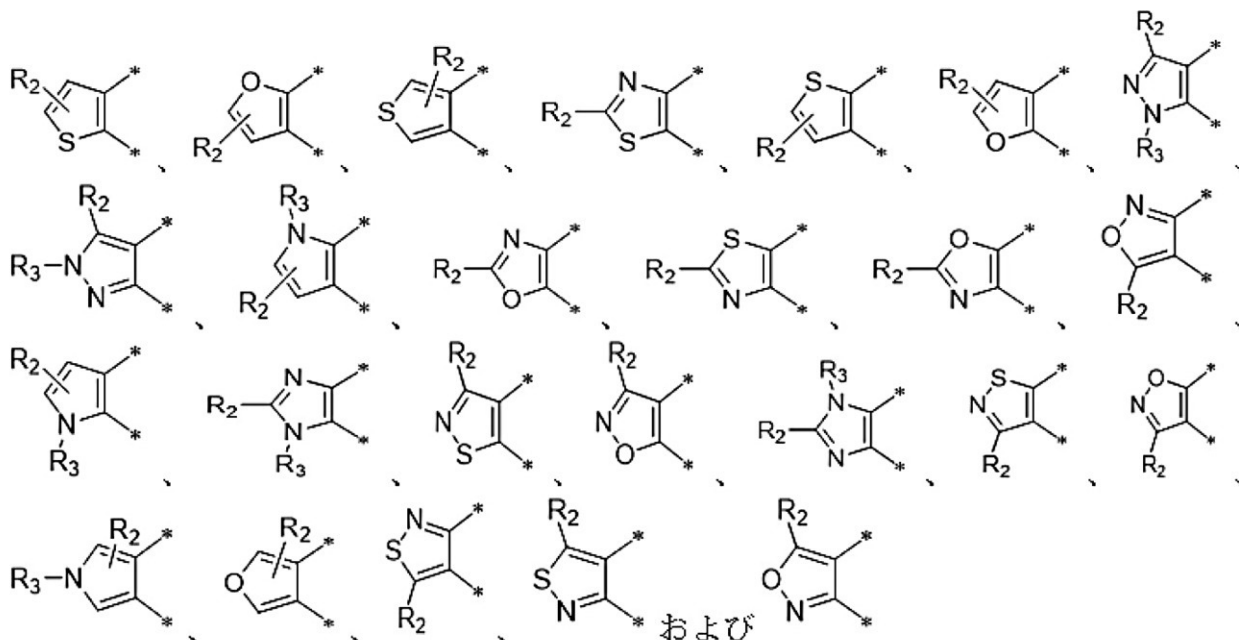
【0112】

式IIIaの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は、以下の群：

【0113】

50

【化 3 3】



10

から選択され、

20

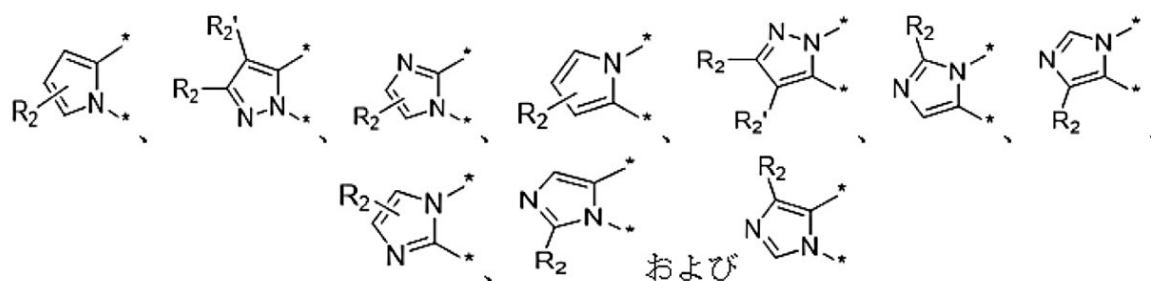
式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し；R₂は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシおよび任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～3アルキルおよび任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキルから選択され；R₃は、水素、任意選択的に置換されたアルキルおよび任意選択的に置換されたシクロアルキル、好ましくは、水素および任意選択的に置換されたC₁～3アルキルからなる群から選択される。

【0114】

式IIIIbおよびIIIIcの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は、以下の群：

【0115】

【化 3 4】



40

から選択され、

式中、R₂およびR₂'は、前述の実施形態のいずれかで規定されるとおりであり、好ましくは、これらの実施形態では、A₂およびA₃のうちの少なくとも一方は、CR₁であり、R₁は、ハロゲンであり；いくつかの実施形態では、A₂およびA₃の両方は、CR₁であり、R₁基の少なくとも1個は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、A₃はCR₁でありR₁は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、A₁はCR₁であり、A₂およびA₃の両方は、CHであるか；またはA₁はCHであり、A₂はCR₁であり、A₃はCHであるか；またはA₁およびA₂の両方はCHであり、A₃はCR₁であり、ここで、R₁はハロゲンである。

【0116】

50

式ⅡⅡⅡ（式ⅡⅡⅡa、ⅡⅡⅡb、ⅡⅡⅡcおよびⅡⅡⅡdを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 は、それぞれ独立して、 N および CR_1 から選択され、式中、 R_1 は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルコキシであり、より好ましくは、 R_1 は、水素、ハロゲン、または $C_1\sim 3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 A_1 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 は、フルオロなどのハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 の両方は CR_1 であり、 R_1 基の少なくとも1個はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_3 は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。一つ以上の実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 の全

10

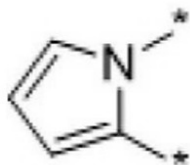
【0117】

式ⅡⅡⅡ（式ⅡⅡⅡa、ⅡⅡⅡb、ⅡⅡⅡcおよびⅡⅡⅡdを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、 Z 環が、

【0118】

【化35】

20



でない場合、 A_1 、 A_2 および A_3 は、それぞれ独立して、 N および CR_1 から選択され、式中、 R_1 は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルコキシであり、より好ましくは、 R_1 は、水素、ハロゲン、または $C_1\sim 3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 A_1 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 は、フルオロなどのハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 の両方は CR_1 であり、 R_1 基の少なくとも1個はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_3 は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。一つ以上の実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 の全ては CR_1 であり、各 R_1 は、独立して、水素、ハロゲン、または $C_1\sim 3$ アルキルである。好ましくは、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 の両方は CH であるか；または A_1 は CH であり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は CH であるか；または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、ハロゲンまたは $C_1\sim 3$ アルキルである。

30

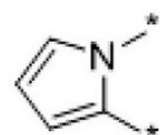
【0119】

式ⅡⅡⅡbの化合物の一つ以上の実施形態では、 Z 環が

【0120】

【化36】

40



である場合、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 は、それぞれ独立して、 N または CR

50

1 であり、式中、 R_1 は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、より好ましくは、 R_1 は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。好ましくは、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 はフルオロなどのハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 の両方は CR_1 であり、 R_1 基の少なくとも1個はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_3 は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。一つ以上の実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 の全ては CR_1 であり、式中、 R_1 は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルである。好ましくは、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 の両方は CH であるか；または A_1 は CH であり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は CH であるか；または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルである。

10

【0121】

式IIII（式IIIIa、IIIIb、IIIIcおよびIIII dを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、 B_1 、 B_2 、 B_3 および B_4 は、独立して、 N および CR_7 からなる群から選択され；式中、 R_7 は、好ましくは、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、または任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、より好ましくは、 R_7 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、シアノ、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである。好ましい実施形態では、 B_1 および B_2 の両方は CH であり、 B_3 は N であり、 B_4 は CR_7 であり、式中、 R_7 は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、または任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、より好ましくは、 R_7 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、シアノ、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである。

20

【0122】

式IIII（式IIIIa、IIIIb、IIIIcおよびIIII dを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、 R' および R'' は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または任意選択的に置換された5～6員複素環式基である。好ましくは、 R' は水素であり、 R'' は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、重水素化 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、オキソ $C_1 \sim 3$ アルキル、または3～6員複素環式基である。

30

【0123】

好ましい実施形態では、本明細書に記載される $-C(O)-NR'R''$ 基において、 R' および R'' は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、および任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである。さらに好ましい実施形態では、 R' は水素であり、 R'' は、水素、 C_3 アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、または重水素化 $C_1 \sim 3$ アルキルである。

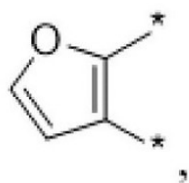
40

【0124】

式IIIIaの化合物の一つ以上の実施形態では、 Z 環は、以下である：

【0125】

【化37】



（式中、*は、 Z 環が前記化合物の残りの部分に結合している位置を示し； A_1 は CH で

50

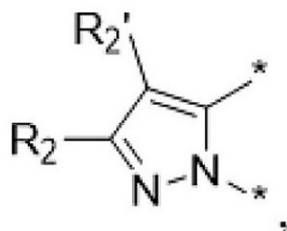
あり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は CH であるか、または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルコキシ、好ましくはハロゲン、より好ましくは F であり； B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 R' および R'' は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりである）。

【0126】

式II I cの化合物の一つ以上の実施形態では、 Z 環は、以下である：

【0127】

【化38】



10

（式中、 $*$ は、 Z 環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し； R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3\sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3\sim 6$ シクロアルキルから選択され； R_2' は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1\sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3\sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3\sim 6$ シクロアルキルから選択され、その上、 R_2 および R_2' のうちの少なくとも一方は、非水素置換基であり、好ましくは、非水素置換基は、ハロゲン、シアノ、 $C_1\sim 3$ アルキルまたは $C_3\sim 6$ シクロアルキルであり； A_1 は CH であり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は CH であるか、または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキルまたは任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルコキシ、好ましくはハロゲン、より好ましくは F であり； B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 R' および R'' は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりである）。

20

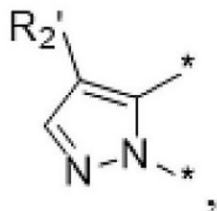
30

【0128】

式II I cの化合物の一つ以上の実施形態では、 Z 環は、以下である：

【0129】

【化39】



40

（式中、 $*$ は、 Z 環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し； R_2' は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1\sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3\sim 6$ シクロアルキル、好ましくはハロゲン、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3\sim 6$ シクロアルキルから選択され； A_1 は CH であり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は CH であるか、または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、式中、 R_1 は、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキルまたは任意選択的に置換された $C_1\sim$

50

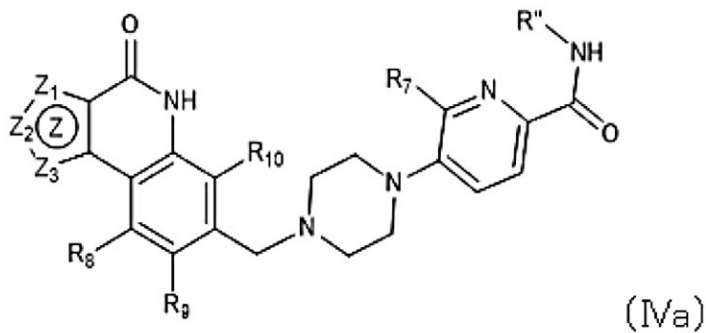
3 アルコキシ、好ましくはハロゲン、より好ましくはFであり；B₁、B₂、B₃、B₄、R'およびR''は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりである）。

【0130】

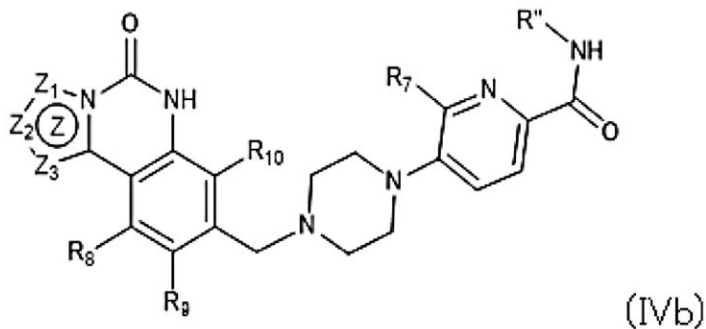
式Iの化合物の一つ以上の実施形態では、好ましい化合物は、式IV（式IVa、IVb、IVcおよびIVdを含む）によって表されるもの、またはそれらの立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、またはそれらの混合物、またはそれらのプロドラッグである：

【0131】

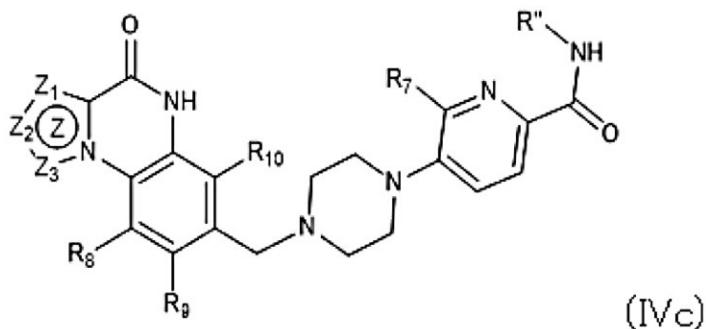
【化40】



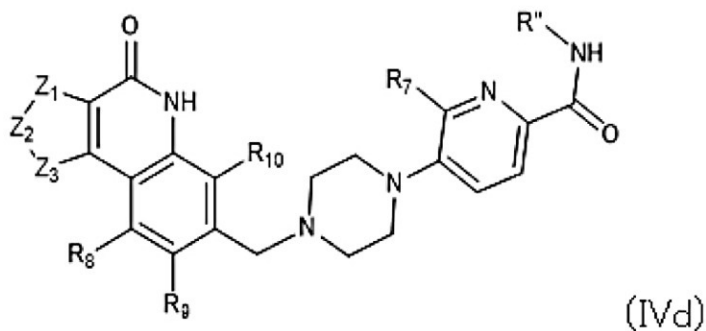
10



20



30



40

（式中、Z₁、Z₂、Z₃およびR''は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりであり；

R₇は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換

50

されたアルコキシ、任意選択的に置換された炭素環式基、任意選択的に置換されたアルケニル、および任意選択的に置換されたアルキニルから選択され；

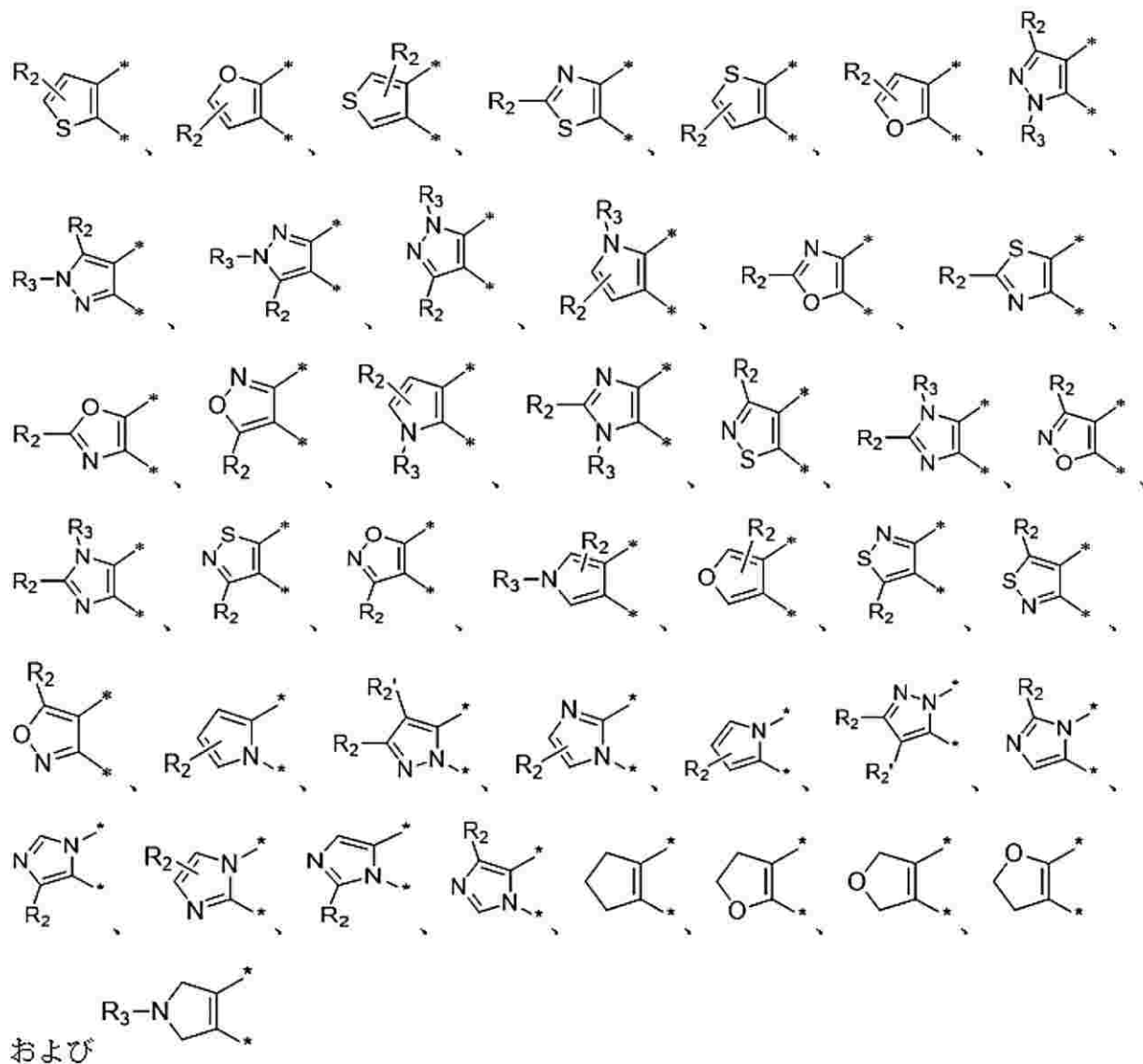
R₈、R₉およびR₁₀は、独立して、水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルコキシ、および任意選択的に置換された炭素環式基から選択される）。

【0132】

式IV（式IVa、IVb、IVcおよびIVdを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は、以下の群：

【0133】

【化41】



から選択され；

式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し、R₂は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～6アルキル、任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシおよび任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたC₁～3アルキルおよび任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキルから選択され、R₂'は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～6アルキル、任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシおよび任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたC₁～3アルキルおよび任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキルから選

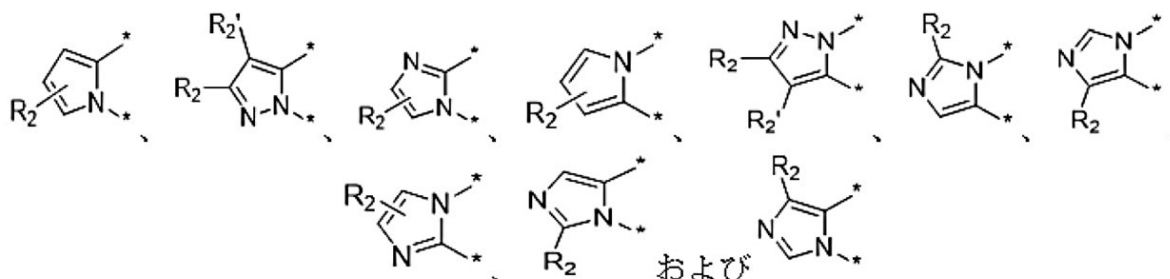
択され、 R_3 は、水素、任意選択的に置換されたアルキルおよび任意選択的に置換されたシクロアルキル、好ましくは水素および任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される。好ましくは、 R_2 、 R_2' および R_3 は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりである。

【0134】

式IVbおよびIVcの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は、以下の群：

【0135】

【化42】



10

から選択され；

式中、 R_2 および R_2' は、前述の実施形態のいずれかで規定されるとおりであり；好ましくは、これらの実施形態では、 A_2 および A_3 のうちの少なくとも一方は CR_1 であり、 R_1 は、ハロゲンであり；いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 の両方は CR_1 であり、 R_1 基の少なくとも1個はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_3 は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 の両方はCHであるか；または A_1 はCHであり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は、CHであるか、または A_1 および A_2 の両方はCHであり、 A_3 は CR_1 であり、ここで、 R_1 はハロゲンである。

20

【0136】

式IV（式IVa、IVb、IVcおよびIVdを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、 R_7 は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、好ましくは、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、またはハロゲンである。

30

【0137】

式IV（式IVa、IVb、IVcおよびIVdを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、好ましくは、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルであり；好ましくは、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも1個は、非水素置換基であり、好ましくは、非水素置換基は、ハロゲンである。一つ以上の実施形態では、 R_8 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R_9 および R_{10} の両方はHであるか；または R_8 はHであり、 R_9 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R_{10} は、Hであるか；または R_8 および R_9 の両方はHであり、 R_{10} は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも一方はハロゲンであり、好ましくは、少なくとも R_{10} は、フルオロなどのハロゲンである。

40

【0138】

式IV（式IVa、IVb、IVcおよびIVdを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、 R' は、水素、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、および任意選択的に置換された3～6員複素環基、好ましくは、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、重水素化 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、または3～6員複素環基である。

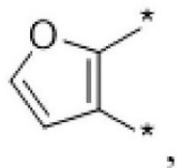
50

【0139】

式IVaの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は、以下である：

【0140】

【化43】



10

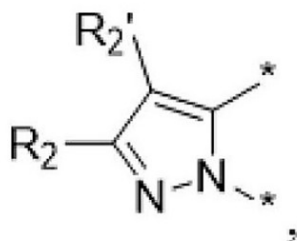
(式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し；R₈はHであり、R₉およびR₁₀のうちの一方は、ハロゲンまたはC₁~3アルキルであり、他方は水素であり；R₇およびR'は、前述の実施形態のいずれかに規定されたとおりである)。

【0141】

式IVcの化合物のいくつかの実施形態では、Z環は、以下である：

【0142】

【化44】



20

(式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し；R₂は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたC₁~3アルコキシおよび任意選択的に置換されたC₃~6シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたC₁~3アルキルおよび任意選択的に置換されたC₃~6シクロアルキルから選択され；R₂'は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁~6アルキル、任意選択的に置換されたC₁~3アルコキシおよび任意選択的に置換されたC₃~6シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたC₁~3アルキルおよび任意選択的に置換されたC₃~6シクロアルキルから選択され；その上、R₂およびR₂'のうちの少なくとも一方は、非水素置換基であり、好ましくは、非水素置換基は、ハロゲン、シアノ、C₁~3アルキルまたはC₃~6シクロアルキルであり；R₈、R₉およびR₁₀のうちの任意の1つは、ハロゲンまたはC₁~3アルキルであり、他は水素であり、好ましくは、R₈は、ハロゲンもしくはC₁~3アルキルであり、R₉およびR₁₀の両方はHであるか、またはR₈はHであり、R₉は、ハロゲンもしくはC₁~3アルキルであり、R₁₀は、Hであるか、またはR₈およびR₉の両方は、Hであり、R₁₀は、ハロゲンもしくはC₁~3アルキルであり；R₇およびR'は、前述の実施形態のいずれかに規定されたとおりである)。

30

40

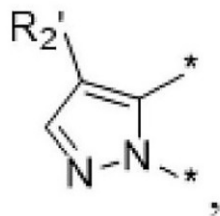
【0143】

式IVcの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は、以下である：

【0144】

50

【化 4 5】



(式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し；R₂'は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～6アルキル、任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシ、および任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキル、好ましくはハロゲン、任意選択的に置換されたC₁～3アルキル、および任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキルから選択され、R₈は、Hであり、R₉およびR₁₀のうちの一方は、ハロゲンまたはC₁～3アルキルであり、他方は、水素であり；R₇およびR''は、前述の実施形態のいずれかに規定されたとおりである)。

10

【0145】

式Iの化合物の一つ以上の実施形態では、好ましい化合物は、式V（式Va、Vb、VcおよびVdを含む）によって表されるもの、またはそれらの立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、またはそれらの混合物、またはそれらのプロドラッグである：

20

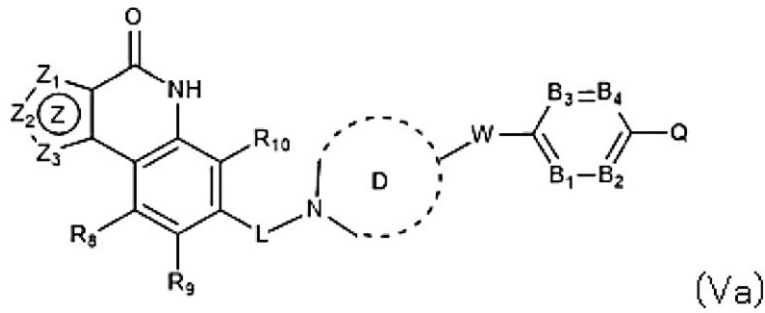
【0146】

30

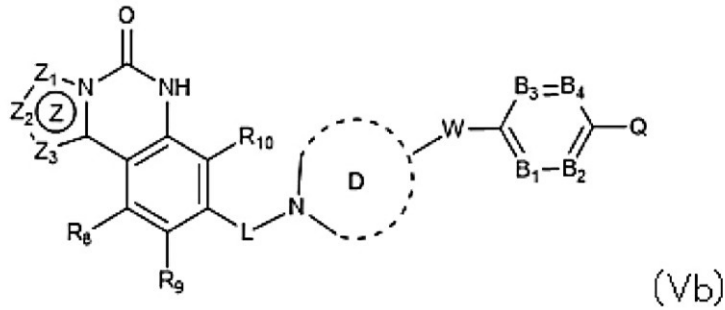
40

50

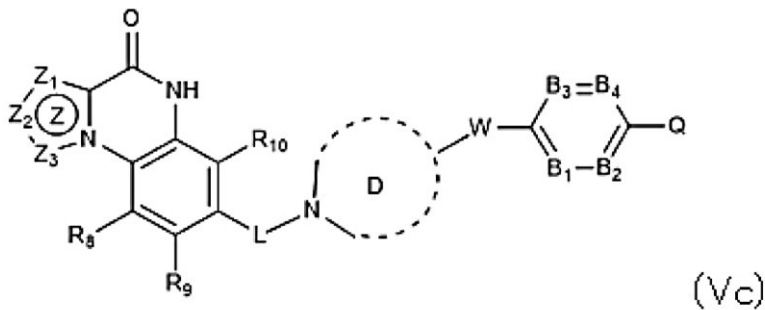
【化 4 6】



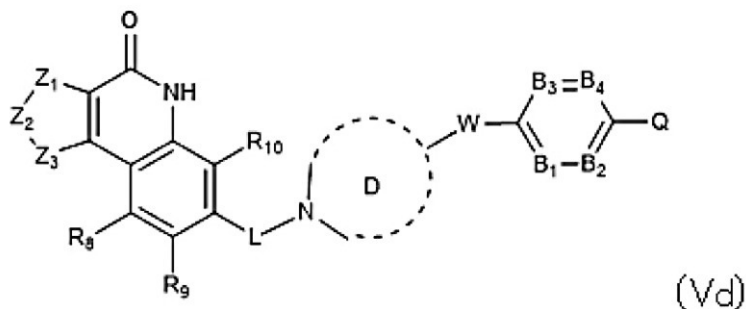
10



20



30



50

(式中、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 B_1 、 B_2 、 B_3 および B_4 は、前述の実施形態のいずれかに規定されたとおりであり；

40

D 環は、任意選択的に置換された4～12員のN含有複素環式基であり；少なくとも1個のN原子を含有する当該N含有複素環式基は、4～12員の単環式基、または5～12員のスピロ環式基から選択され、当該N含有複素環式基はまた、N、OまたはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでもよく、任意選択的に1つ以上の R' によってさらに置換されてもよく；

W は、結合、O、または $-NR'$ であり；

Q は、任意選択的に置換されたアミノアシル($-C(O)-NR'R''$)または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R' および R'' は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された C_{10} アルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選

択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールから選択され；

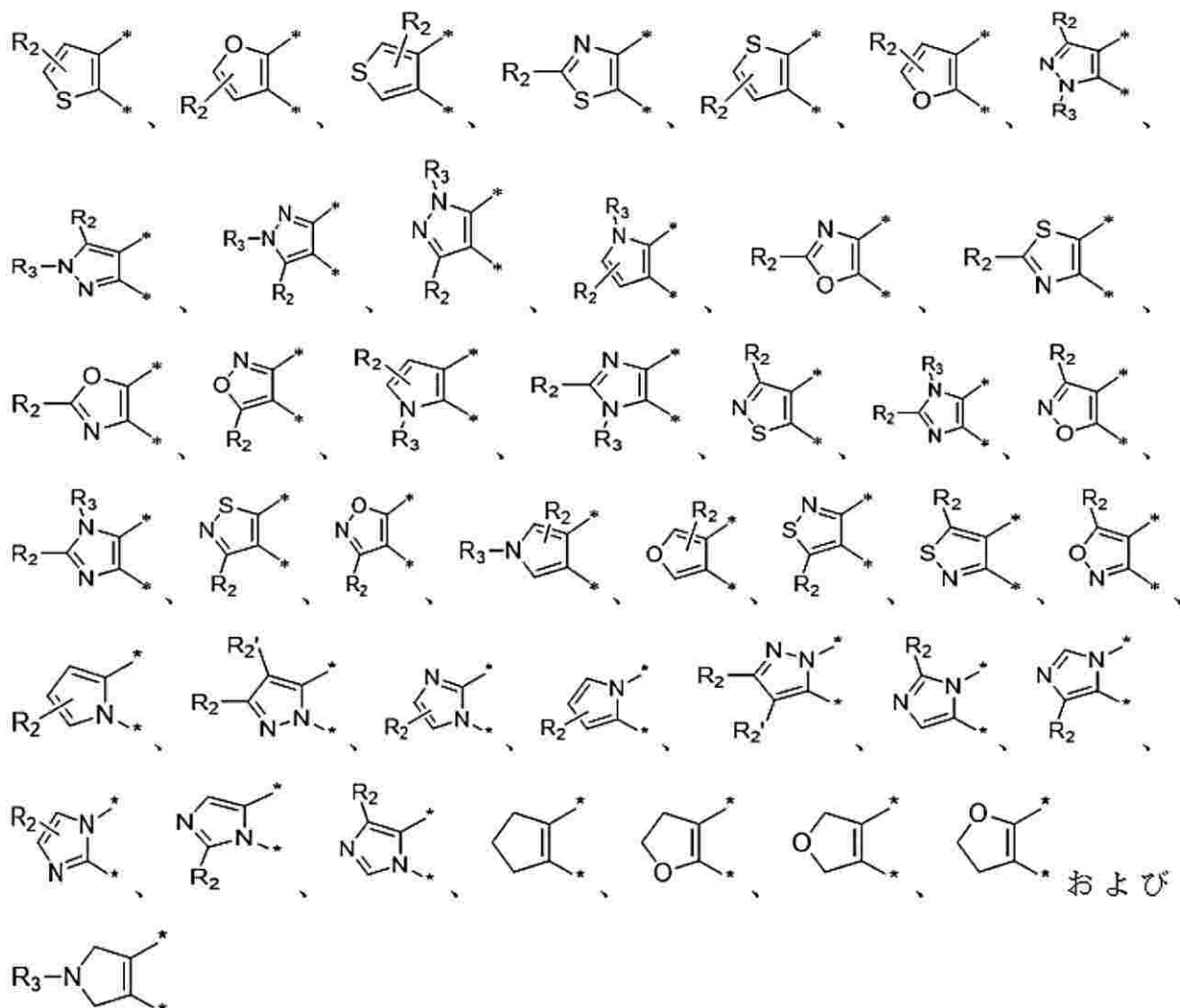
R' , ' , ' は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、もしくは C_6 アルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、もしくはシアノから選択される 1 個以上の置換基によって任意選択的にさらに置換されるか；または任意の 2 つの R' , ' , ' が、3 ～ 8 員環を形成することができる）。

【0147】

式 V（式 Va、Vb、Vc および Vd を含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、Z 環は、以下の群：

【0148】

【化 47】



から選択され；

式中、* は、Z 環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し；R₂ は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され；R₂' は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され；R₃ は、水素、任意選択的に置換されたアルキルおよび任意選択的に置換されたシクロア

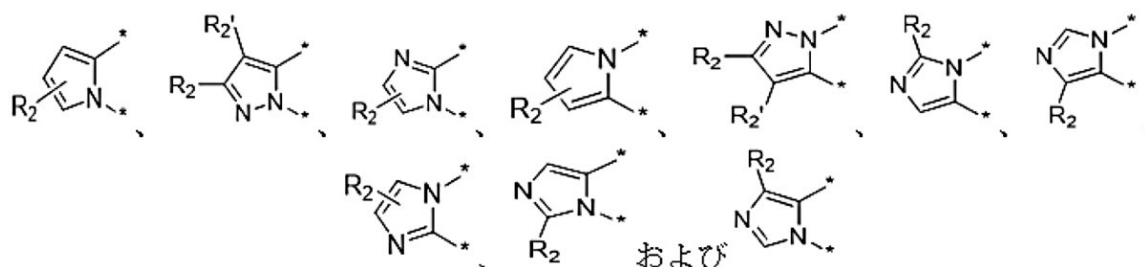
ルキル、好ましくは水素および任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される。好ましくは、 R_2 、 R_2' および R_3 は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりである。

【0149】

式 V b および V c の化合物の一つ以上の実施形態では、Z 環は、以下の群：

【0150】

【化 48】



10

から選択され；

式中、 R_2 および R_2' は、前述の実施形態のいずれかで規定されるとおりであり、好ましくは、これらの実施形態では、 A_2 および A_3 のうちの少なくとも一方は、 CR_1 であり、 R_1 は、ハロゲンであり；いくつかの実施形態では、 A_2 および A_3 の両方は、 CR_1 であり、 R_1 基の少なくとも1つは、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_3 は CR_1 であり、 R_1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 A_1 は CR_1 であり、 A_2 および A_3 の両方は CH であるか；または A_1 は CH であり、 A_2 は CR_1 であり、 A_3 は、 CH であるか；または A_1 および A_2 の両方は CH であり、 A_3 は CR_1 であり、ここで、 R_1 はハロゲンである。

20

【0151】

式 V (式 V a、V b、V c および V d を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、好ましくは、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 3$ アルキルであり；好ましくは、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも1つは、非水素置換基であり、好ましくは、非水素置換基は、ハロゲンである。一つ以上の実施形態では、 R_8 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R_9 および R_{10} の両方は H であるか；または R_8 は H であり、 R_9 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R_{10} は H であるか；または R_8 および R_9 の両方は H であり、 R_{10} は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも一方はハロゲンであり、好ましくは少なくとも R_{10} は、フルオロなどのハロゲンである。

30

【0152】

式 V (式 V a、V b、V c および V d を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、L は、1～2 個の $C_1 \sim 3$ アルキル基によって任意選択的に置換されたアルキレン、より好ましくは1～2 個の $C_1 \sim 3$ アルキル基によって任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキレン、好ましくは1～2 個の $C_1 \sim 3$ アルキルによって任意選択的に置換されたメチレンである。

40

【0153】

式 V (式 V a、V b、V c および V d を含む) の化合物の一つ以上の実施形態では、D 環は、少なくとも1 個の N 原子を含有する任意選択的に置換された4～7 員の単環式環であり；好ましくは環 D は、任意選択的に置換されたピペラジニル、任意選択的に置換されたピペリジニル、任意選択的に置換されたジヒロピリジニル、または任意選択的に置換さ

50

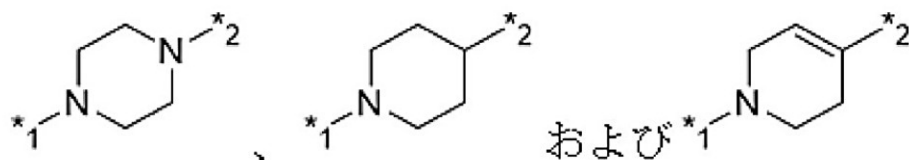
れたピロリジニルである。環 D が置換される場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、任意選択的に置換された C₁～₃ アルキル、任意選択的に置換された C₁～₃ アルコキシ、および任意選択的に置換された C₃～₆ シクロアルキルからなる群から選択される 1～3 個の基であり得る。

【0154】

式 V（式 V a、V b、V c および V d を含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、D 環は、以下の群：

【0155】

【化 49】

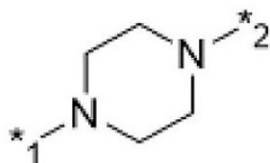


10

から選択され、好ましくは、D 環は

【0156】

【化 50】



20

であり；

式中、*1 は、D 環が L に結合している位置を示し；*2 は、D 環が W に結合している位置を示す。

【0157】

式 V（式 V a、V b、V c、および V d を含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、W は、結合または -NH- である。

30

【0158】

式 V（式 V a、V b、V c および V d を含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、環 D は、任意選択的に置換されたピペラジニル、任意選択的に置換されたピペリジニル、または任意選択的に置換されたジヒロピリジニルであり、W は結合である。一つ以上の実施形態では、環 D は、任意選択的に置換されたピロリジニルであり、W は -NH- である。

【0159】

式 V（式 V a、V b、V c および V d を含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、B₁、B₂、B₃ および B₄ は、独立して、N および CR₇ からなる群から選択され；式中、R₇ は、好ましくは、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された C₁～₃ アルキル、任意選択的に置換された C₁～₃ アルコキシ、または任意選択的に置換された C₃～₆ シクロアルキルであり、より好ましくは、R₇ は、水素、C₁～₃ アルキル、ハロゲン化 C₁～₃ アルキル、ハロゲン、シアノ、または C₃～₆ シクロアルキルである。好ましい実施形態では、B₁ および B₂ の両方は CH であり、B₃ は N であり、B₄ は CR₇ であり、式中、R₇ は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された C₁～₃ アルキル、任意選択的に置換された C₁～₃ アルコキシ、または任意選択的に置換された C₃～₆ シクロアルキルであり、より好ましくは、R₇ は、水素、C₁～₃ アルキル、ハロゲン化 C₁～₃ アルキル、ハロゲン、シアノ、または C₃～₆ シクロアルキルである。

40

【0160】

式 V（式 V a、V b、V c および V d を含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、Q は、-C(O)-NR'R'' であり、式中、R' および R'' は、それぞれ独立して、水素

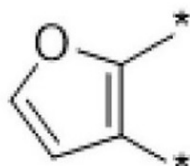
任意選択的に置換された $C_1 \sim 10$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリール、好ましくは水素、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または任意選択的に置換された 3 ～ 6 員複素環式基である。一つ以上の実施形態では、Q は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、およびハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルコキシから選択される 1 ～ 3 個の置換基によって任意選択的に置換された 5 員ヘテロアリールであり、5 員ヘテロアリールは、好ましくは、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルである。

【0161】

式 V a の化合物の一つ以上の実施形態では、Z 環は、以下である：

【0162】

【化51】



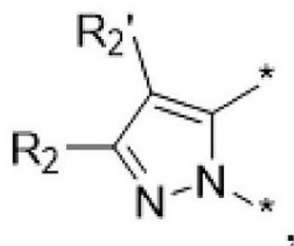
(式中、* は、Z 環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し； R_8 は H であり、 R_9 および R_{10} のうちの一方は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルであり、他方は水素であり、L、環 D、W、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 および Q は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりである)。

【0163】

式 V c の化合物のいくつかの実施形態では、Z 環は、以下である：

【0164】

【化52】



(式中、* は、Z 環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し； R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され； R_2' は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、その上、 R_2 および R_2' のうちの少なくとも一方は、非水素置換基であり、好ましくは、非水素置換基は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり； R_8 、 R_9 および R_{10} のうちのいずれか 1 つは、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルであり、他は水素であり、好ましくは、 R_8 は、ハロゲンもしくは $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R_9 および R_{10} の両方は H であるか、または R_8 は H であり、 R_9 は、ハロゲンもしくは $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R_{10} は、H であるか、または R_8 および R_9 の両方は、H であり、 R_{10} は、ハロゲンもしくは $C_1 \sim 3$ アルキルであり；L、環

10

20

30

40

50

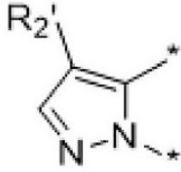
D、W、B₁、B₂、B₃、B₄およびQは、前述の実施形態のいずれかに規定されたとおりである）。

【0165】

式Vcの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は、以下である：

【0166】

【化53】



10

（式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し、R₂'は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～6アルキル、任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシおよび任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキル、好ましくはハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～3アルキルおよび任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキルから選択され；R₈はHであり、R₉およびR₁₀のうちの一方は、ハロゲンまたはC₁～3アルキルであり、他方は水素であり；L、環D、W、B₁、B₂、B₃、B₄およびQは、前述の実施形態のいずれかに規定されたとおりである）。

【0167】

20

式Iの化合物の一つ以上の実施形態では、好ましい化合物は、式VI（式VIa、VIbおよびVIcを含む）によって表されるもの、またはそれらの立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、またはそれらの混合物、またはそれらのプロドラッグである：

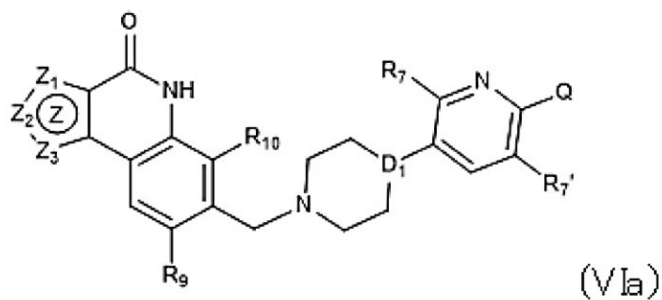
【0168】

30

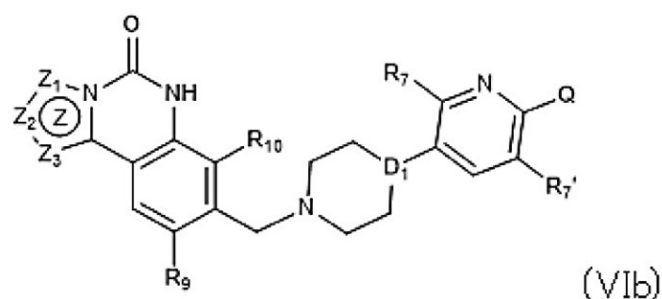
40

50

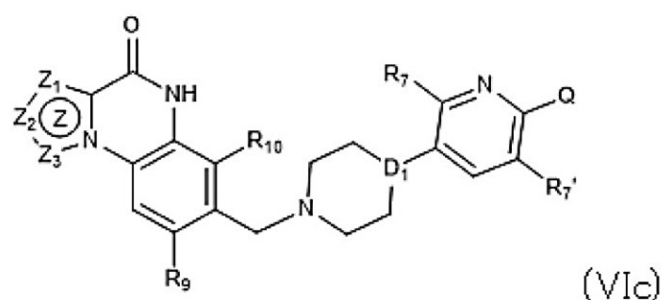
【化 5 4】



10



20



(式中、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_7 、 D_1 および Q は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりであり；

R_7' は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、または任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり；

30

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも1つは、水素ではなく；

D_1 は、NまたはC R_{11} であり；

R_{11} は、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシである)。

【0169】

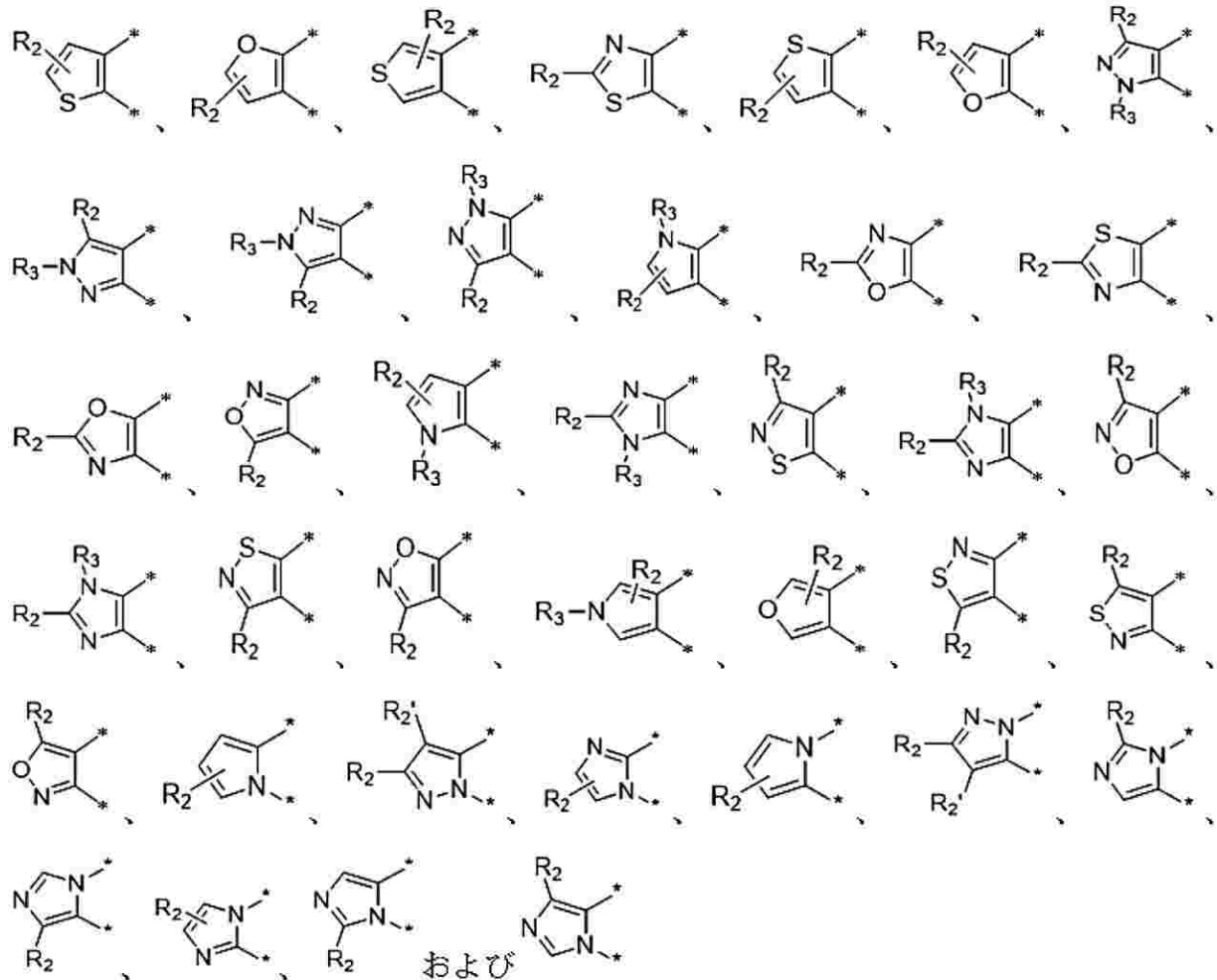
式VI(式VIa、VIbおよびVIcを含む)の化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は、以下の群：

40

【0170】

50

【化 5 5】



から選択され；

式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し； R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され； R_2' は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され； R_3 は、水素、任意選択的に置換されたアルキルおよび任意選択的に置換されたシクロアルキル、好ましくは水素および任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される。好ましくは、 R_2 、 R_2' および R_3 は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりである。

【0171】

式V I bおよびV I cの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は、以下の群：

【0172】

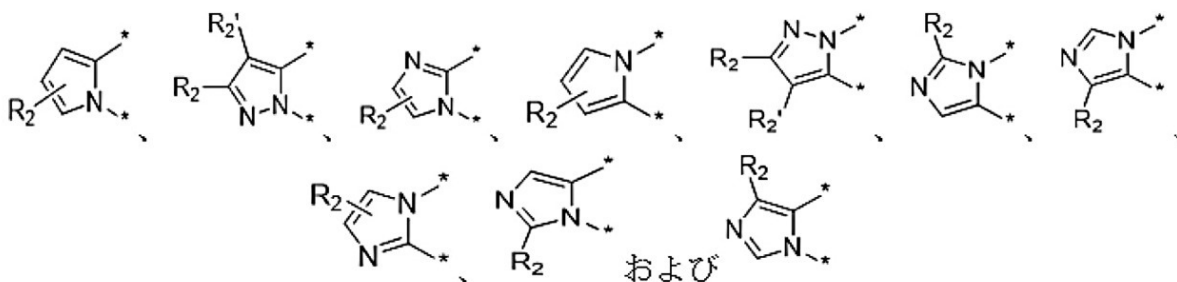
10

20

30

40

【化 5 6】



10

から選択され；

式中、R₂およびR₂'は、前述の実施形態のいずれかで規定されるとおりであり；好ましくは、これらの実施形態では、A₂およびA₃のうちの少なくとも一方はCR₁であり、R₁はハロゲンであり；いくつかの実施形態では、A₂およびA₃の両方はCR₁であり、R₁基の少なくとも1つは、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、A₃はCR₁であり、R₁はハロゲンである。いくつかの実施形態では、A₁はCR₁であり、A₂およびA₃の両方はCHであるか；またはA₁はCHであり、A₂はCR₁であり、A₃はCHであるか；またはA₁およびA₂の両方はCHであり、A₃はCR₁であり、ここで、R₁はハロゲンである。

20

【0173】

式VI（式VIa、VIbおよびVIcを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、R₉は水素であり、R₁₀は、ハロゲンまたはC₁~3アルキルである。一つ以上の実施形態では、R₉は、ハロゲンまたはC₁~3アルキルであり、R₁₀は水素である。いくつかの実施形態では、R₉は水素であり、R₁₀はハロゲンであるか；またはR₉はハロゲンであり、R₁₀は水素である。ハロゲンは、好ましくはFである。

【0174】

式VI（式VIa、VIbおよびVIcを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、D₁は、NまたはCHである。

【0175】

式VI（式VIa、VIbおよびVIcを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、R₇およびR₇'は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁~3アルキル、任意選択的に置換されたC₁~3アルコキシまたは任意選択的に置換されたC₃~6シクロアルキルであり、好ましくは、R₇およびR₇'は、それぞれ独立して、水素、C₁~3アルキル、ハロゲン化C₁~3アルキル、ハロゲン、シアノまたはC₃~6シクロアルキルであり、より好ましくは、R₇およびR₇'は、独立して、水素、C₁~3アルキル、ハロゲン化C₁~3アルキル、シアノまたはハロゲンであり；好ましくは、R₇およびR₇'のうちの少なくとも一方は、水素ではない。好ましくは、R₇は、C₁~3アルキル、ハロゲン化C₁~3アルキル、ハロゲン、シアノ、もしくはC₃~6シクロアルキルであり、R₇'は水素であるか；またはR₇は水素であり、R₇'は、C₁~3アルキル、ハロゲン化C₁~3アルキル、ハロゲン、シアノ、もしくはC₃~6シクロアルキルである。より好ましくは、R₇は、C₁~3アルキル、ハロゲン化C₁~3アルキル、ハロゲン、シアノ、またはC₃~6シクロアルキルであり、R₇'は水素である。

30

40

【0176】

式VI（式VIa、VIbおよびVIcを含む）の化合物の一つ以上の実施形態では、Qは、前述の実施形態のいずれかに記載される-C(O)-NR'R''であり、式中、R'およびR''は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換されたC₁~10アルキル、任意選択的に置換されたC₃~8シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリール、好ましくは水素、任意選択的に置換されたC₁~4アルキル、任意選択的に置換されたC₃~6シクロアルキル、または任意選択的に置換された3~6員複素環式基である。一つ以上の

50

実施形態では、Qは、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、およびハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルコキシから選択される1~3個の置換基によって任意選択的に置換された5員ヘテロアリアルであり、5員ヘテロアリアルは、好ましくは、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルである。

【0177】

式V Iaの化合物の一つ以上の実施形態では、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 のうちの1つはOであり、他の2つは CR_1 であり、式中、 R_1 は、水素、ハロゲンおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される。好ましくは、 Z_1 はOであり、 Z_2 および Z_3 の両方はCHである。好ましくは、いくつかの実施形態では、 R_9 は、非水素置換基、例えばハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルまたは任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、好ましくはハロゲン、より好ましくはFである。さらに好ましくは、いくつかの実施形態では、 R_{10} は、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキル、好ましくは水素であり、 D_1 は、NまたはCHであり； R_7 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、シアノまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたはハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキルであり； $R_{7'}$ は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、シアノまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素またはハロゲンである。Qは、 $-C(O)-NR'R''$ またはハロゲンおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される1~2個の基で任意選択的に置換されたピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、もしくはトリアゾリルであり、式中、 R' および R'' は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択される。

10

20

【0178】

式V Iaの化合物の一つ以上の実施形態では、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 のうちの1つはOであり、他の2つは CR_1 であり、好ましくは、 Z_1 はOであり、 Z_2 および Z_3 の両方はCHであり、 R_1 は、水素、ハロゲンおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され； R_{10} は、非水素置換基、例えばハロゲン、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルまたは任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、好ましくはハロゲン、より好ましくはFであり、 R_9 は、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキル、好ましくは水素であり； D_1 は、NまたはCHであり、 R_7 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、シアノまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたはハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキルであり； $R_{7'}$ は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、シアノまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素またはハロゲンである。Qは、 $-C(O)-NR'R''$ またはハロゲンおよび C_3 アルキルから選択される1~2つの基によって任意選択的に置換されたピロリル、ピラゾリル、イミダゾリルまたはトリアゾリルであり、式中、 R' および R'' は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、好ましくは、これらの実施形態では、 R_9 がHであり、 R_{10} がFであり、 R_7 がメチルであり、 D_1 がNであり、 $R_{7'}$ がHであり、Qが $-C(O)-NH(CH_3)$ または $-C(O)-NH(CD_3)$ である化合物、および R_9 がHであり、 R_{10} がFであり、 R_7 がFであり、 D_1 がNであり、 $R_{7'}$ がHであり、Qが $-C(O)-NH(CH_3)$ or $-C(O)-NH(CD_3)$ である化合物は、除外される。

30

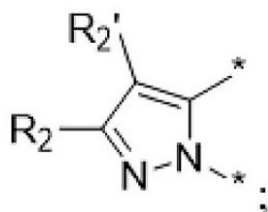
40

【0179】

式V Icの化合物のいくつかの実施形態では、Z環は、以下である：

【0180】

【化57】



50

(式中、*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し； R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され； R_2' は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され；その上、 R_2 および R_2' のうちの少なくとも一方は、非水素置換基であり、好ましくは、非水素置換基は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、 R_9 および R_{10} のうちの一方は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルであり、他方は水素であり； D_1 は、NまたはCHであり、 R_7 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、シアノまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたはハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキルであり； R_7' は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、シアノまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素またはハロゲンであり、Qは、 $-C(O)-NR'R''$ またはハロゲンおよび C_3 アルキルから選択される1～2つの基で任意選択的に置換されたピロリル、ピラゾリル、イミダゾリルもしくはトリアゾリルであり、式中、 R' および R'' は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択される)。

10

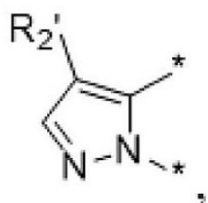
20

【0181】

式V I cの化合物の一つ以上の実施形態では、Z環は、以下である：

【0182】

【化58】



30

(式中、 R_2' は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくはハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され； R_8 はHであり、 R_9 および R_{10} のうちの一方は、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ アルキルであり、他方は水素であり、 D_1 は、NまたはCHであり； R_7 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、シアノまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたはハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキルであり； R_7' は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、シアノまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、好ましくは水素またはハロゲンであり；Qは、 $-C(O)-NR'R''$ またはハロゲンおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される1～2つの基で任意選択的に置換されたピロリル、ピラゾリル、イミダゾリルもしくはトリアゾリルであり、式中、 R' および R'' は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択される)。

40

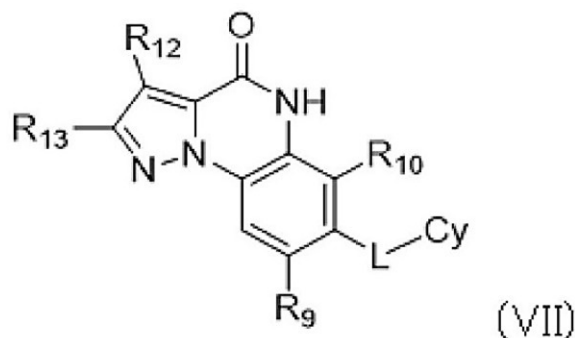
【0183】

式Iの化合物の一つ以上の実施形態では、好ましい化合物は、式V I Iによって表されるもの、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、またはそれらの混合物、またはそれらのプロドラッグである：

【0184】

50

【化 5 9】



10

(式中、 R_9 および R_{10} は、式V Iに規定されるとおりであり； L および Cy は、前述の実施形態のいずれかに規定されるとおりである。

R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1\sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルコキシ、および任意選択的に置換された $C_3\sim 6$ シクロアルキルから選択され、 R_{12} および R_{13} のうちの少なくとも一方は、水素ではない)。

【0185】

式V I Iの化合物の一つ以上の実施形態では、 R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_3\sim 6$ シクロアルキルである。一つ以上の実施形態では、 R_{12} は水素であり、 R_{13} は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_3\sim 6$ シクロアルキルである。一つ以上の実施形態では、 R_{12} は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_3\sim 6$ シクロアルキルであり、 R_{13} は水素である。好ましい実施形態では、 R_{12} は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_3\sim 6$ シクロアルキルであり、 R_{13} は水素である。より好ましくは、 R_{12} は、ハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、ハロゲン化 $C_1\sim 3$ アルキルであり、 R_{13} は水素である。

20

【0186】

式V I Iの化合物の一つ以上の実施形態では、 R_9 は水素であり、 R_{10} は、ハロゲンまたは $C_1\sim 3$ アルキルである。一つ以上の実施形態では、 R_9 は、ハロゲンまたは $C_1\sim 3$ アルキルであり、 R_{10} は水素である。いくつかの実施形態では、 R_9 は水素であり、 R_{10} はハロゲンであるか；または R_9 はハロゲンであり、 R_{10} は水素である。好ましくは、ハロゲンはFである。

30

【0187】

式V I Iの化合物の一つ以上の実施形態では、 L は、1～2個の $C_1\sim 3$ アルキルによって任意選択的に置換されたアルキレン、より好ましくは1～2個の $C_1\sim 3$ アルキルによって任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキレン、好ましくは1～2個の $C_1\sim 3$ アルキルによって任意選択的に置換されたメチレンである。

40

【0188】

式V I Iの化合物の一つ以上の実施形態では、 L は、非置換アルキレン、好ましくは非置換 $C_1\sim 3$ アルキレン、より好ましくはメチレンである。

【0189】

式V I Iの化合物の一つ以上の実施形態では、 Cy は、任意選択的に置換された5～7員窒素含有複素環式基である。好ましくは、5～7員窒素含有複素環式基は、その環窒素原子を介して L に共有結合している。さらに好ましくは、 Cy は、任意選択的に置換されたピペラジニル、ピペリジニル、またはジヒロピリジニルである。好ましくは、式V I Iの化合物の Cy 上の置換基は、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_1\sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1\sim 4$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_1\sim 4$ アルキル、ハロゲン化

50

$C_1 \sim 4$ アルコキシ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ ($-NR'R''$)、任意選択的に置換された 6 ~ 14 員アリアル、任意選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリアル、任意選択的に置換された 4 ~ 10 員複素環式基および任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルからなる群から選択され；ここで、任意選択的に置換された 6 ~ 14 員アリアル、任意選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリアル、任意選択的に置換された 4 ~ 10 員複素環式基および任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルは、それぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アミノ ($-NR'R''$)、アミノアシル ($-C(O)-NR'R''$) およびカルボキシルからなる群から選択される 1 ~ 5 つの置換基によって置換され得；式中、当該 R' および R'' は、それぞれ、好ましくは独立して、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 10$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリアルまたは任意選択的に置換されたヘテロアリアル、好ましくは H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、または任意選択的に置換された 3 ~ 6 員複素環式基である。いくつかの好ましい実施形態では、6 ~ 14 員アリアル、5 ~ 10 員ヘテロアリアル、4 ~ 10 員複素環式基、および $C_3 \sim 8$ シクロアルキル上の当該置換基は、少なくともアミノアシル ($-C(O)-NR'R''$) を含み、任意選択的に、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群から選択される置換基のうちの 1 または 2 個を含む。いくつかの好ましい実施形態では、 C_y は、任意選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリアル、好ましくは任意選択的に置換された 5 ~ 10 員窒素含有ヘテロアリアル (ピリジル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニルなど) によって置換される。好ましくは、5 ~ 10 員ヘテロアリアルまたは 5 ~ 10 員窒素含有ヘテロアリアルは、少なくともアミノアシル ($-C(O)-NR'R''$) によって置換され、任意選択的にハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基によってさらに置換される。さらに好ましくは、当該アミノアシル ($-C(O)-NR'R''$) は、パラ位にある。いくつかの特に好ましい実施形態では、 C_y は、任意選択的に置換されたピリジルで置換されたピペラジニル、任意選択的に置換されたピリジルで置換されたピペリジニル、または任意選択的に置換されたピリジルで置換されたジヒドロピリジニルであり、当該ピリジルは、少なくともアミノアシル ($-C(O)-NR'R''$) で置換される。好ましくは、本明細書に記載される実施形態では、当該 R' および R'' が置換される場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、およびアミノなどからなる群から選択される 1 ~ 5 個の基であり得る。

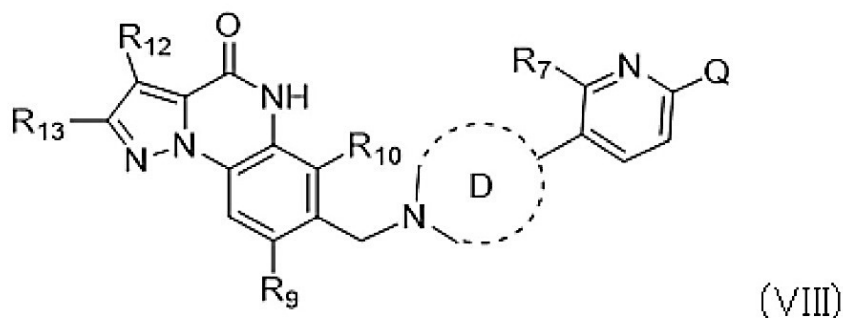
【0190】

式 I の化合物の一つ以上の実施形態では、好ましい化合物は、式 VIII によって表されるもの、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、またはそれらの混合物、またはそれらのプロドラッグである：

【0191】

40

【化 6 0】



10

(式中、 R_9 および R_{10} は、式V IおよびV I Iに規定されるとおりであり； R_{12} および R_{13} は、式V I Iに規定されるとおりであり；D環およびQは、式Vに規定されるとおりであり； R_7 は、式I VおよびV Iに規定されるとおりである)。

【0192】

式V I I Iの化合物の一つ以上の実施形態では、 R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{3\sim6}$ シクロアルキルである。一つ以上の実施形態では、 R_{12} は水素であり、 R_{13} は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{3\sim6}$ シクロアルキルである。一つ以上の実施形態では、 R_{12} は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{3\sim6}$ シクロアルキルであり、 R_{13} は水素である。好ましい実施形態では、 R_{12} は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{3\sim6}$ シクロアルキルであり、 R_{13} は水素である。より好ましくは、 R_{12} は、ハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、またはハロゲン化 $C_{1\sim3}$ アルキルであり； R_{13} は水素である。

20

【0193】

式V I I Iの化合物の一つ以上の実施形態では、 R_9 は水素であり、 R_{10} は、ハロゲンまたは $C_{1\sim3}$ アルキルである。一つ以上の実施形態では、 R_9 は、ハロゲンまたは $C_{1\sim3}$ アルキルであり、 R_{10} は水素である。いくつかの実施形態では、 R_9 は水素であり、 R_{10} はハロゲンであるか；または R_9 はハロゲンであり、 R_{10} は水素である。好ましくは、ハロゲンはFである。

30

【0194】

式V I I Iの化合物の一つ以上の実施形態では、D環は、少なくとも1個のN原子を含有する任意選択的に置換された4～7員の単環式環であり；好ましくは、D環は、任意選択的に置換されたピペラジニル、任意選択的に置換されたピペリジニル、または任意選択的に置換されたジヒロピリジニルである。環Dが置換される場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルコキシ、および任意選択的に置換された $C_{3\sim6}$ シクロアルキルからなる群から選択される1～3個の基であり得る。

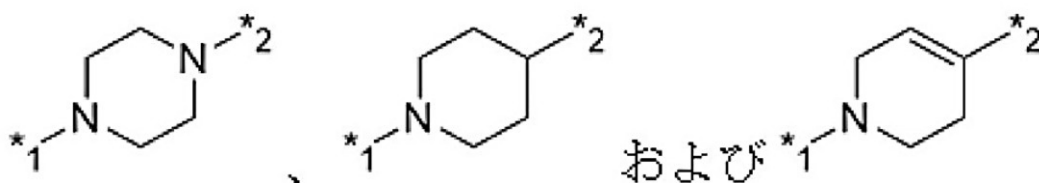
40

【0195】

式V I I Iの化合物の一つ以上の実施形態では、D環は、以下の群：

【0196】

【化 6 1】

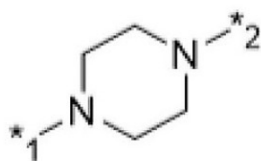


50

から選択され；好ましくは、D環は、

【0197】

【化62】



であり、

式中、*1は、D環がメチレンに結合している位置を示し；*2は、D環がピリジルに結合している位置を示す。

【0198】

式VIIの化合物の一つ以上の実施形態では、R₇は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～3アルキル、任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシ、または任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキルであり、好ましくは、R₇は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁～3アルキル、ハロゲン化C₁～3アルキル、またはC₃～6シクロアルキルである。

【0199】

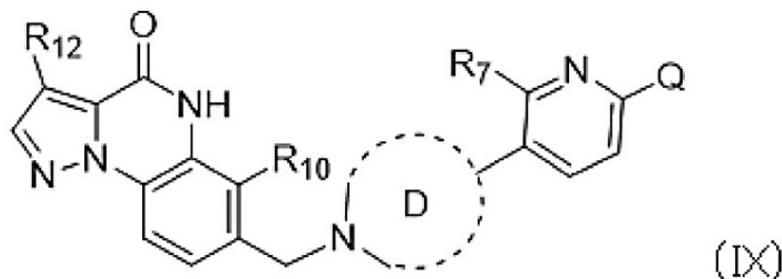
式VIIの化合物の一つ以上の実施形態では、Qは、前述の実施形態のいずれかに記載される-C(O)-NR'R''であり、式中、R'およびR''は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換されたC₁～10アルキル、任意選択的に置換されたC₃～8シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリール、好ましくは水素、任意選択的に置換されたC₁～4アルキル、任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキル、または任意選択的に置換された3～6員複素環式基である。一つ以上の実施形態では、Qは、ハロゲン、シアノ、C₁～3アルキル、ハロゲン化C₁～3アルキル、C₁～3アルコキシ、およびハロゲン化C₁～3アルコキシから選択される1～3個の置換基によって任意選択的に置換された5員ヘテロアリールであり、5員ヘテロアリールは、好ましくは、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルである。

【0200】

式Iの化合物の一つ以上の実施形態では、好ましい化合物は、式IXによって表されるもの、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、またはそれらの混合物、またはそれらのプロドラッグである：

【0201】

【化63】



(IX)

(式中、D環およびQは、式Vに規定されたとおりであり；R₇は、式IVおよびVIに規定されたとおりであり；

R₁₀は、ハロゲン、任意選択的に置換されたC₁～3アルキル、または任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシであり；

R₁₂は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～6アルキル、任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシ、および任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキルである)。

【0202】

式IXの化合物の一つ以上の実施形態では、R₁₀は、ハロゲンまたはC₁～3アルキルである。一つ以上の実施形態では、R₁₀は、ハロゲン、好ましくはFである。

【0203】

式IXの化合物の一つ以上の実施形態では、R₁₂は、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～3アルキル、または任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキルである。好ましい実施形態では、R₁₂は、ハロゲン、C₁～3アルキル、またはハロゲン化C₁～3アルキルである。

10

【0204】

式IXの化合物の一つ以上の実施形態では、D環は、少なくとも1個のN原子を含有する任意選択的に置換された4～7員の単環式環であり；好ましくは、D環は、任意選択的に置換されたピペラジニル、任意選択的に置換されたピペリジニル、または任意選択的に置換されたジヒロピリジニルである。環Dが置換される場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～3アルキル、任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシ、および任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキルからなる群から選択される1～3個の基であり得る。

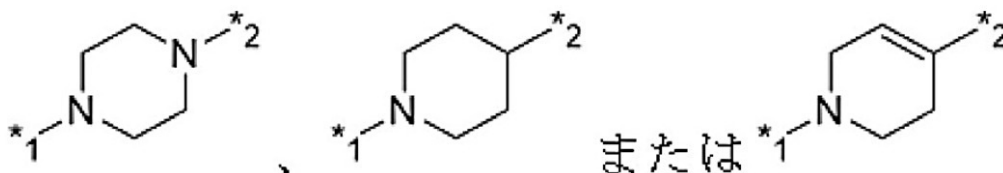
20

【0205】

式IXの化合物の一つ以上の実施形態では、D環は、以下の群：

【0206】

【化64】

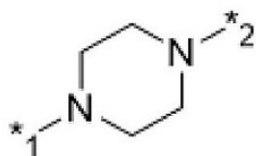


30

から選択され、好ましくは、D環は、

【0207】

【化65】



であり；

40

式中、*1は、D環がメチレンに結合している位置を示し、*2は、D環がピリジルに結合している位置を示す。

【0208】

式IXの化合物の一つ以上の実施形態では、R₇は、水素、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～3アルキル、任意選択的に置換されたC₁～3アルコキシ、または任意選択的に置換されたC₃～6シクロアルキルであり、好ましくは、R₇は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁～3アルキル、ハロゲン化C₁～3アルキル、またはC₃～6シクロアルキルである。より好ましくは、R₇は、ハロゲンまたはC₁～3アルキルである。

【0209】

式IXの化合物の一つ以上の実施形態では、Qは、前述の実施形態のいずれかに記載さ

50

れる $-C(O)-NR'R''$ であり、式中、 R' および R'' は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された $C_1 \sim 10$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された複素環式基、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリール、好ましくは水素、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または任意選択的に置換された $3 \sim 6$ 員複素環式基である。より好ましくは、 R' は H であり、 R'' は、 $1 \sim 5$ 個のハロゲンで任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである。

【0210】

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 L 、 Cy 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 D_1 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 W 、 Q 、 R' および R'' は、上記で別に記載されるが、記載の特徴、特に好ましい特徴を任意に組み合わせて、本開示において式 I (式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII および IX を含む) の異なる化合物の範囲を形成できることが理解されるべきである。例えば、本開示の式 I (式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII、及び IX を含む) の化合物のいくつかの実施形態において。

【0211】

式 I の好ましい化合物としては、限定されないが、以下：

- 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) チエノ [3, 2 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン (実施例 1) ;
- 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フロ [2, 3 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン (実施例 2) ;
- 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) チエノ [3, 4 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン (実施例 3) ;
- 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) チアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン (実施例 4) ;
- 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) チエノ [2, 3 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン (実施例 5) ;
- 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フロ [3, 2 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン (実施例 6) ;
- 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 4 - オン (実施例 7) ;
- 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 4 - オン (実施例 8) ;
- 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 2, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 4 - オン (実施例 9) ;
- 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - c] キノリン - 4 - オン (実施例 10) ;
- 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - c] キノリン - 4 - オン (実施例 11) ;
- 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン

ン-1-イル) メチル) オキサゾロ [4, 5-c] キノリン-4 (5H) -オン (実施例 12) ;

7- ((4- (2-メチル-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾロ [5, 4-c] キノリン-4 (5H) -オン (実施例 13) ;

7- ((4- (2-メチル-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) オキサゾロ [5, 4-c] キノリン-4 (5H) -オン (実施例 14) ;

7- ((4- (2-メチル-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) イソキサゾロ [3, 4-c] キノリン-4 (5H) -オン (実施例 15) ;

7- ((4- (2-フルオロ-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) チエノ [3, 2-c] キノリン-4 (5H) -オン (実施例 16) ;

7- ((4- (2-フルオロ-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) チエノ [3, 4-c] キノリン-4 (5H) -オン (実施例 17) ;

7- ((4- (2-クロロ-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) チエノ [3, 2-c] キノリン-4 (5H) -オン (実施例 18) ;

7- ((4- (2-クロロ-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) チエノ [3, 4-c] キノリン-4 (5H) -オン (実施例 19) ;

7- ((4- (2-メチル-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) -9-フルオロチエノ [3, 2-c] キノリン-4 (5H) -オン (実施例 20) ;

7- ((4- (2-メチル-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) -9-フルオロチエノ [3, 4-c] キノリン-4 (5H) -オン (実施例 21) ;

7- ((4- (2-メチル-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) -9-フルオロフロ [3, 2-c] キノリン-4 (5H) -オン (実施例 22) ;

7- ((4- (2-メチル-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-4-オン (実施例 23) ;

7- ((4- (2-フルオロ-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-4-オン (実施例 24) ;

7- ((4- (2-メチル-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) -1, 5-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-オン (実施例 25) ;

7- ((4- (2-メチル-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) -1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-オン (実施例 26) ;

7- ((4- (2-メチル-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) イソチアゾロ [4, 5-c] キノリン-4 (5H) -オン (実施例 27) ;

7- ((4- (2-メチル-6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) -3-メチル-3, 5-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-オン (実施例 28) ;

10

20

30

40

50

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソチアゾロ[5,4-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例29)；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソキサゾロ[5,4-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例30)；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソチアゾロ[3,4-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例31)；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソチアゾロ[4,3-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例32)；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソキサゾロ[4,5-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例33)；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]キノリン-4-オン(実施例34)；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]キノリン-4-オン(実施例35)；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[3,4-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例36)；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソキサゾロ[4,3-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例37)；

9-フルオロ-7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例38)；

9-フルオロ-7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例39)；

9-フルオロ-7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例40)；

9-フルオロ-7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例41)；

9-フルオロ-7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン(実施例42)；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-フロ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例43)；

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-フロ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例44)；

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-

10

20

30

40

50

c] キノリン-4-オン (実施例 45) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン (実施例 46) ;

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルイソキサゾロ[4,5-c]キノリン-4(5H)-オン (実施例 47) ;

8-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロピロロ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オン (実施例 48) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン (実施例 49) ;

8-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オン (実施例 50) ;

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-フルオロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン (実施例 51) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-フルオロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン (実施例 52) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-9-フルオロイミダゾ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン (実施例 53) ;

7-((4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-9-フルオロイミダゾ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン (実施例 54) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン (実施例 55) ;

7-((4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン (実施例 56) ;

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン (実施例 57) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン (実施例 58) ;

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン (実施例 59) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン (実施例 60) ;

8-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オン (実施例 61) ;

8-((4-(2-フルオロ-6-(エチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ

10

20

30

40

50

ジン-1-イル)メチル)-7-フルオロイミダゾ [1, 2-c] キナゾリン-5 (6 H)
)-オン (実施例 62) ;

8-((4-(2-メチル-6-(エチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロイミダゾ [1, 2-c] キナゾリン-5 (6 H)
)-オン (実施例 63) ;

8-((4-(2-フルオロ-6-(シクロプロピルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロイミダゾ [1, 2-c] キナゾリン-5 (6 H)
)-オン (実施例 64) ;

8-((4-(2-メチル-6-(シクロプロピルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロイミダゾ [1, 2-c] キナゾリン-5 (6 H)
)-オン (実施例 65) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(エチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5 H)
)-オン (実施例 66) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(シクロプロピルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5 H)
)-オン (実施例 67) ;

7-((4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5 H)
)-オン (実施例 68) ;

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチル-2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c]
] キノリン-4-オン (実施例 69) ;

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] キノリン-4-オン (実施例 70) ;

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチル-3, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c]
] キノリン-4-オン (実施例 71) ;

8-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロピラゾロ [1, 5-c] キナゾリン-5 (6 H)
)-オン (実施例 72) ;

8-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロピラゾロ [1, 5-c] キナゾリン-5 (6 H)
)-オン (実施例 73) ;

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4 H-ピロロ [3, 4-c] キノリン-4-オン (実施例 74) ;

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4 H-ピロロ [3, 4-c]
] キノリン-4-オン (実施例 75) ;

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4 H-ピロロ [3, 4-c]
] キノリン-4-オン (実施例 76) ;

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-フルオロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4 H-ピロロ [3, 4-c]
] キノリン-4-オン (実施例 77) ;

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-2-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4 H-ピロロ [3, 4-c]
] キノリン-4-オン (実施例 78) ;

10

20

30

40

50

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-フルオロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-2-メチル-1,2,3,5-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]キノリン-4-オン(実施例79);

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[c]キノリン-4-オン(実施例80);

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-フルオロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[c]キノリン-4-オン(実施例81);

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3,5-ジヒドロフロ[3,2-c]キノリン-4(2H)-オン(実施例82);

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-フルオロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3,5-ジヒドロフロ[3,2-c]キノリン-4(2H)-オン(実施例83);

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3,5-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-4(1H)-オン(実施例84);

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-フルオロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3,5-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-4(1H)-オン(実施例85);

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1,2-ジヒドロフロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例86);

7-((4-(6-メチルカルバモイル-2-フルオロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1,2-ジヒドロフロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例87);

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン(実施例88);

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-8-フルオロ-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン(実施例89);

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン(実施例90);

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-8-フルオロ-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン(実施例91);

6-フルオロ-7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン(実施例92);

6-フルオロ-7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-4-オン(実施例93);

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-8-フルオロオキサゾロ[5,4-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例94);

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロオキサゾロ[5,4-c]キノリン-4(5H

10

20

30

40

50

)-オン (実施例 95) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチル-6-フルオロイソキサゾロ [4, 5-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 96) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチル-8-フルオロイソキサゾロ [4, 5-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 97) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソキサゾロ [4, 5-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 98) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 5-ジヒドロ-4H-ピロロ [2, 3-c] キノリン-4-オン (実施例 99) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-オン (実施例 100) ;

7-((4-(2-(ジフルオロメチル)-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 101) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-8-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 102) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-メチルフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 103) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-8-メチルフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 104) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-クロロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 105) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-カルバモイルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 106) ;

6-フルオロ-7-((4-(5-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 107) ;

6-フルオロ-7-((4-(6-(メチルカルバモイル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 108) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 109) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 110) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H)-オン (実施例 111) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ

10

20

30

40

50

ジン-1-イル)メチル)フロ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例112);

7-(4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例113);

7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例114);

7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフロ[3, 4-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例115);

7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-2-メチルフロ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例116);

7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2, 6-ジフルオロフロ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例117);

7-(4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例118);

8-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロピラゾロ[1, 5-c]キナゾリン-5(6H)-オン(実施例119);

8-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-9-フルオロピラゾロ[1, 5-c]キナゾリン-5(6H)-オン(実施例120);

7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例121);

7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例122);

7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例123);

6-フルオロ-7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例124);

7-(4-(2-フルオロ-6-(エチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例125);

7-(4-(2-フルオロ-6-(シクロプロピルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例126);

7-(4-(5-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例127);

7-(4-(2-シアノ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例128);

7-(4-(2-フルオロ-6-(2, 2-ジフルオロエチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ[1

10

20

30

40

50

- ， 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 129) ;
- 7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 130) ;
- 7 - ((4 - (2 - クロロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 131) ;
- 7 - ((4 - (2 - ジフルオロメチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 132) ;
- 7 - ((4 - (2 - トリフルオロメチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 133) ;
- (R) - 6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - ((3 - ((6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 134) ;
- (R) - 6 - フルオロ - 7 - ((3 - ((2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 135) ;
- 8 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 10 - フルオロイミダゾ [1, 2 - c] キナゾリン - 5 (6 H) - オン (実施例 136) ;
- 8 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 10 - フルオロイミダゾ [1, 2 - c] キナゾリン - 5 (6 H) - オン (実施例 137) ;
- 8 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3, 7 - ジフルオロイミダゾ [1, 2 - c] キナゾリン - 5 (6 H) - オン (実施例 138) ;
- 8 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2, 7 - ジフルオロイミダゾ [1, 2 - c] キナゾリン - 5 (6 H) - オン (実施例 139) ;
- 8 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - c] キナゾリン - 5 (6 H) - オン (実施例 140) ;
- 8 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチル - 7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - c] キナゾリン - 5 (6 H) - オン (実施例 141) ;
- 7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロオキサゾロ [4, 5 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン (実施例 142) ;
- 7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フロ [3, 4 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン (実施例 143) ;
- 7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) イソキサゾロ [3, 4 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン (実施例 144) ;
- 7 - ((4 - (6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 145) ;
- (R) - 7 - ((3 - ((6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピ

- ロリジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフロ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例146);
- 6-フルオロ-7-(4-(2-フルオロ-6-(2, 2-ジフルオロエチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例147);
- 6-フルオロ-7-(4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例148);
- 6-フルオロ-7-(4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[3, 4-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例149);
- 6-フルオロ-7-(4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン(実施例150);
- 7-(4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例151);
- 6-フルオロ-3-メチル-7-(6-メチルカルバモイル-3', 6'-ジヒドロ-[3, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例152);
- 6-フルオロ-3-メチル-7-(4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例153);
- 6-フルオロ-7-(4-(2-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例154);
- 6-フルオロ-7-(4-(2-クロロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例155);
- (R)-6-フルオロ-7-(4-(2-フルオロ-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例156);
- 6-フルオロ-3-メチル-7-(4-(8-(メチルアミノ)-1, 7-ナフチリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例157);
- 7-(4-(6-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例158);
- 6-フルオロ-7-(4-(2-フルオロ-6-(メチル-d3)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例169);
- 7-(4-(2-シクロプロピル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例160);
- 6-フルオロ-7-(4-(3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例161);
- 6-フルオロ-7-(4-(2-メチル-4-(メチルカルバモイル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例162);

- 7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-エチル-6-フルオロピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例163);
- 6-フルオロ-7-((4-(2-フルオロ-6-シアノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例164);
- 6-フルオロ-7-((2-フルオロ-6-メチルカルバモイル-3',6'-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例165);
- (R)-6-フルオロ-7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例166);
- (R)-6-フルオロ-3-メチル-7-((8-メチルカルバモイル-1,2,4a,5-テトラヒドロピラジノ[1,2-d]ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例167);
- 8-フルオロ-7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例168);
- 8-フルオロ-7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例169);
- 8-フルオロ-7-((4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例170);
- 7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例171);
- 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例172);
- 7-((4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例173);
- 6-クロロ-7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例174);
- 6-クロロ-7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例175);
- 6-クロロ-7-((4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例176);
- 3,9-ジフルオロ-7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例177);
- 7-((4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3,6-ジフルオロピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン(実施例178);
- 7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラ

ジン-1-イル)メチル)-3-トリフルオロメチル-6-フルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 179) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(エチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 180) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(シクロプロピルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 181) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 8-ジフルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 182) ;

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 8-ジフルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 183) ;

7-((4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 8-ジフルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 184) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-((メチル-d3)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 185) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(2, 2-ジフルオロエチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 186) ;

7-((4-(2-シアノ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 187) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 188) ;

3-フルオロ-7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 189) ;

3-フルオロ-7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 190) ;

3-フルオロ-7-((4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 191) ;

3-フルオロ-7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-クロロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 192) ;

3-フルオロ-7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-クロロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 193) ;

3-フルオロ-7-((4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-クロロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 194) ;

7-((4-(2-フルオロ-6-シアノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (実施例 195) ;

10

20

30

40

50

(R) - 7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , - 6 - ジフルオロピラゾロ [1 , 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 196) ;

7 - ((2 - フルオロ - 6 - メチルカルバモイル - 3 ' , 6 ' - ジヒドロ - [3 , 4 ' - ビピリジン] - 1 ' (2 ' H) - イル) メチル) - 3 , 6 - ジフルオロピラゾロ [1 , 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 197) ;

(R) - 7 - ((8 - メチルカルバモイル - 1 , 2 , 4 a , 5 - テトラヒドロピラジノ [1 , 2 - d] ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - イル) メチル) - 3 , 6 - ジフルオロピラゾロ [1 , 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 198) ;

6 - フルオロ - 7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 199) ;

6 - フルオロ - 7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 , 3 - ジメチルピラゾロ [1 , 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 200) ;

7 - ((4 - (2 - シアノ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 201) ;

7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - シアノ - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 202) ;

7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - イソプロピル - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 203) ;

6 - フルオロ - 7 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 3 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (実施例 204) ;

7 - フルオロ - 8 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 5 - c] キナゾリン - 5 (6 H) - オン (実施例 205) ;

またはこれらの立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物もしくは薬学的に許容可能な塩、またはそれらの混合物、またはそれらのプロドラッグが挙げられる。

【0212】

本開示の化合物のいくつかは、光学異性体を含む立体異性体として存在し得る。本開示は、全ての立体異性体、および該立体異性体のラセミ混合物、ならびに当業者に周知の方法に従って分離され得る個々のエナンチオマーを含む。

【0213】

薬学的に許容可能な塩の例としては、無機および有機酸塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、およびシュウ酸塩；ならびに塩基、例えば、ヒドロキシナトリウム、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (T R I S 、 トロメタミン) 、および N - メチル - グルカミンで形成される無機および有機塩基塩が挙げられる。

【0214】

本開示の化合物のプロドラッグの例としては、カルボン酸含有化合物の単純エステル (例えば、当技術分野で公知の方法による C₁ ~ 4 アルコールとの縮合によって得られるもの) 、ヒドロキシ含有化合物のエステル (例えば、当技術分野で公知の方法による C₁ ~ 4 カルボン酸、C₃ ~ 6 二酸またはその無水物、例えば、コハク酸無水物およびフマル酸無水物との縮合によって得られるもの) 、アミノ含有化合物のイミン (例えば、当技術分

10

20

30

40

50

野で公知の方法による $C_1 \sim 4$ アルデヒドまたはケトンとの縮合によって得られるもの)、アミノ含有化合物のカルバメート、例えば、Leu, et al. (J. Med. Chem. 42:3623-3628 (1999)) および Greenwald, et al., (J. Med. Chem. 42:3657-3667 (1999)) に記載されるもの、ならびにアルコール含有化合物のアセタールおよびケタール (例えば、当技術分野で公知の方法によるクロロメチルメチルエーテルまたはクロロメチルエチルエーテルとの縮合によって得られるもの) が挙げられる。

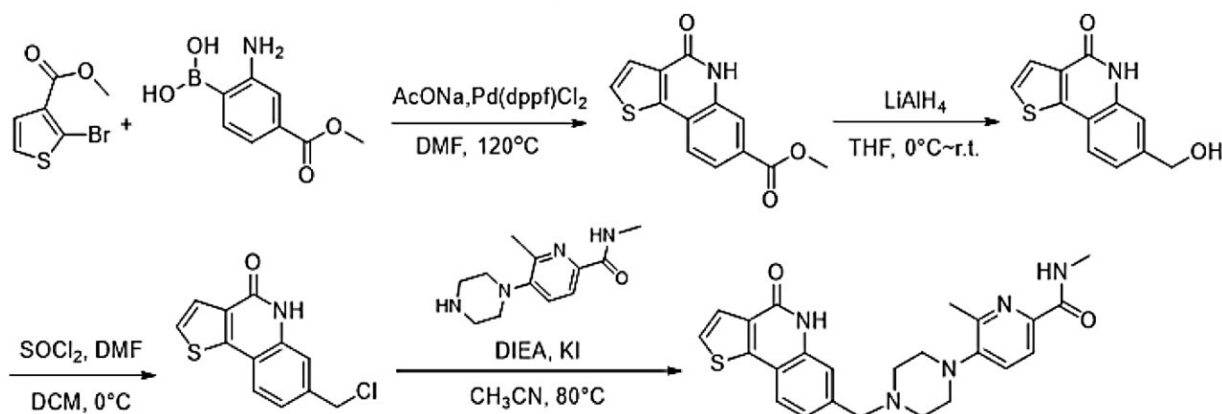
【0215】

本開示の化合物は、当業者に公知の方法、または本開示の新規の方法を使用して調製され得る。具体的には、式 I (式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII および IX を含む) を有する本開示の化合物は、スキーム 1 の例示的な反応によって示されるように調製することができる。酢酸ナトリウムおよび Pd(dppf)Cl₂ の触媒下での 2-ブロモチオフェン-3-カルボン酸メチルおよび (2-アミノ-4-(メトキシカルボニル)フェニル) ボロン酸のアミノエステル交換および鈴木カップリングにより、4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチルを生成した。LiAlH₄ を用いた 4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチルの還元により、7-(ヒドロキシメチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンを生成した。SOCl₂ を用いた 7-(ヒドロキシメチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの塩素化により、7-(クロロメチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンを生成した。7-(クロロメチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンと N,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドとの反応により、標的化合物 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。

【0216】

【化 6 6】

スキーム 1



【0217】

他の関連化合物を、類似の方法を用いて調製することができる。例えば、2-ブロモチオフェン-3-カルボン酸メチルを 4-ブロモチオフェン-3-カルボン酸メチルで置き換えると、標的化合物 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,4-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。2-ブロモチオフェン-3-カルボン酸メチルを 5-ブロモチアゾール-4-カルボン酸メチルで置き換えると、標的化合物 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾロ[4,5-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。2-ブロモチオフェン-3-カルボン酸メチルを 3-ブロモチオフェン-2-カルボン酸メチルで置き換えると、

標的化合物 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。2-ブロモチオフェン-3-カルボン酸メチルを3-ブロモフラン-2-カルボン酸メチルで置き換えると、標的化合物 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。2-ブロモチオフェン-3-カルボン酸メチルを3-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルで置き換えると、標的化合物 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-c]キノリン-4-オンが生成された。

10

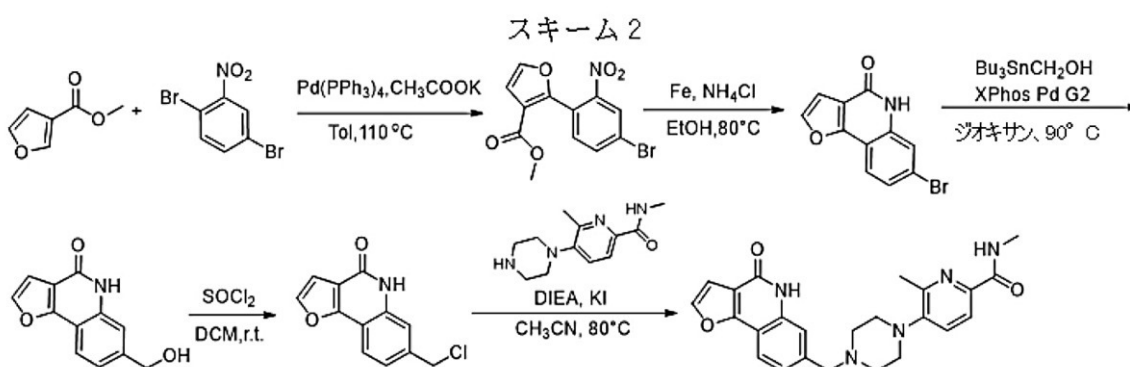
【0218】

本開示の化合物は、スキーム 2 の例示的な反応によって示されるとおりに調製することができる。Pd(PPh₃)₄ の触媒作用下でのフラン-3-カルボン酸メチルと 1,4-ジブロモ-2-ニトロベンゼンとのヘックカップリング反応により、2-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)フラン-3-カルボン酸メチルが生成された。2-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)フラン-3-カルボン酸メチルと Fe、NH₄Cl との反応により、7-ブロモフロ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(XPhos Pd G2) の触媒作用下での 7-ブロモフロ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンと (トリブチルスチル)メタノール (Bu₃SnCH₂OH) とのスティルカップリング反応により、7-(ヒドロキシメチル)フロ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。7-(ヒドロキシメチル)フロ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンと SOCl₂ との反応により、7-(クロロメチル)フロ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。DIEA および KI の触媒作用下での 7-(クロロメチル)フロ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンと N,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドとの反応により、標的化合物 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。

20

【0219】

【化 67】



40

【0220】

他の関連化合物を、類似の方法を用いて調製することができる。例えば、1,4-ジブロモ-2-ニトロベンゼンを1-ブロモ-2-フルオロ-4-ヨード-3-ニトロベンゼンで置き換えると、標的化合物 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフロ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。N,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドを6-フルオロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカ

50

ルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) -6-フルオロフロ
[3, 2-c] キノリン-4(5H)-オンが生成された。

【0221】

本開示の化合物は、スキーム3の例示的な反応によって示されるとおりに調製することができる。2-(4-ブロモ-2-ニトロベンゾイル)-3-(ジメチルアミノ) アクリル酸エチルと水酸化ヒドラジニウム溶液との反応により、5-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルが生成された。5-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルとFe, AcOHとの反応により、7-ブロモ-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンが生成された。4-(ジメチルアミノ) ピリジン(DMAP)の触媒作用下での7-ブロモ-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンとtert-ブチルジカーボネート((Boc)₂O)との反応により、7-ブロモ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルが生成された。XPhos Pd G2の触媒作用下での7-ブロモ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルとBu₃SnCH₂OHとのスティルカップリングにより、7-(ヒドロキシメチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンが生成された。7-(ヒドロキシメチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンとHBrとの反応により、7-(ブロモメチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンが生成された。DMAPの触媒作用下での7-(ブロモメチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンと(Boc)₂Oとの反応により、7-(ブロモメチル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルが生成された。DIEAおよびKIの触媒作用下での7-(ブロモメチル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルとN, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドとの反応により、7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルが生成された。7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルとHClとの反応により、標的化合物7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オンが生成された。

【0222】

10

20

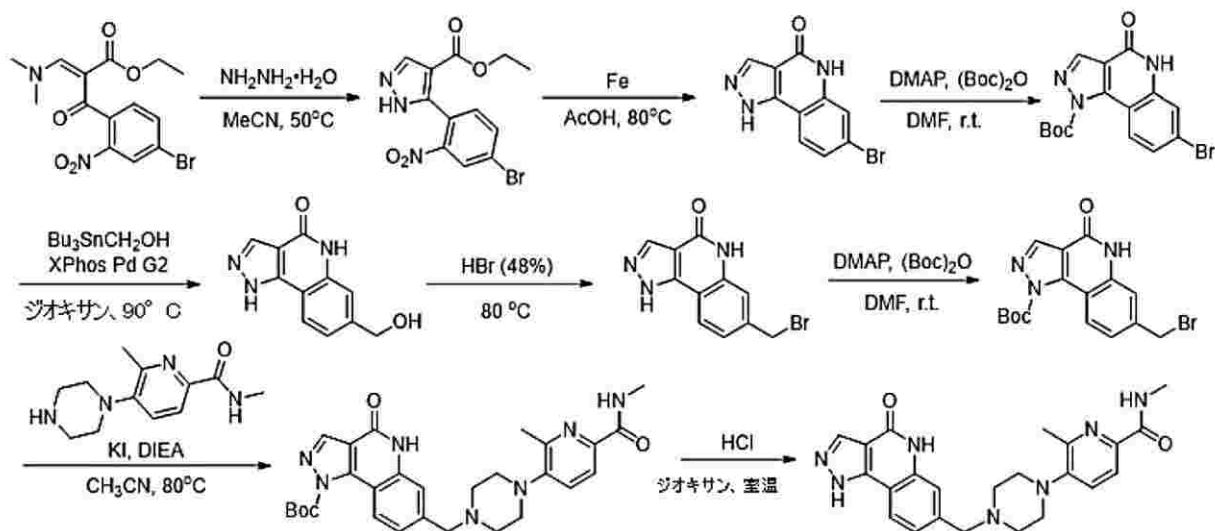
30

40

50

【化 6 8】

スキーム 3



10

【0223】

他の関連化合物を、類似の方法を用いて調製することができる。例えば、水酸化ヒドラジニウム溶液をメチルヒドラジンで置き換えると、標的化合物 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンが生成された。2-(4-ブromo-2-ニトロベンゾイル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチルを2-(4-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロベンゾイル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチルで置き換えると、標的化合物 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンが生成された。N,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドを6-フルオロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンが生成された。

20

30

【0224】

本開示の化合物は、スキーム 4 の例示的な反応によって示されるとおりに調製することができる。Pd(PPh₃)Cl₂の触媒作用下での(2-(エトキシカルボニル)フラン-3-イル)ボロン酸と4-ブromo-3-フルオロ-5-ニトロ安息香酸メチルとの鈴木カップリングにより、3-(2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)-6-ニトロフェニル)フラン-2-カルボン酸エチルが生成された。3-(2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)-6-ニトロフェニル)フラン-2-カルボン酸エチルとFe、AcOHとの反応により、9-フルオロ-4-オキソ-4,5-ジヒドロフロ[2,3-c]キノリン-7-カルボン酸メチルが生成された。LiAlH₄を用いた9-フルオロ-4-オキソ-4,5-ジヒドロフロ[2,3-c]キノリン-7-カルボン酸メチルの還元により、9-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)フロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。9-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)フロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オンとHBrとの反応により、7-(ブromoメチル)-9-フルオロフロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。DIEAおよびKIの触媒作用下での7-(ブromoメチル)-9-フルオロフロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オンとN,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドとの反応により、標的化合物 9-フルオロ-7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバ

40

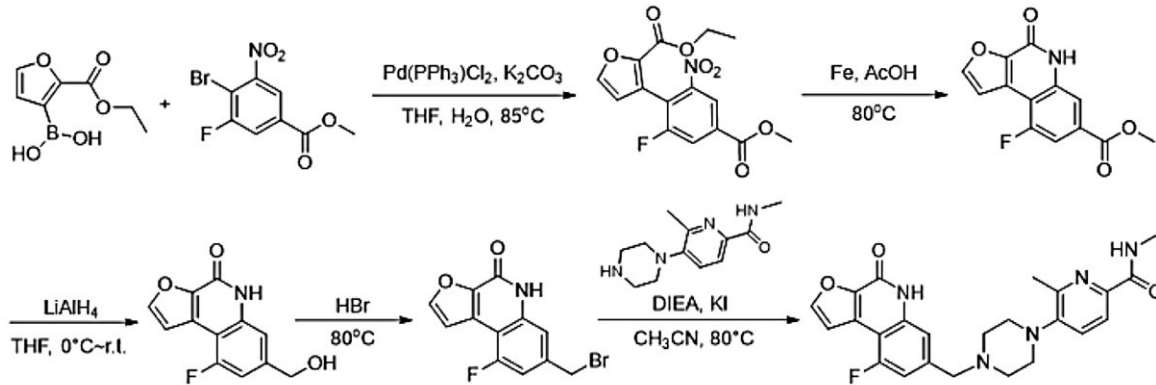
50

モイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H) -オンが生成された。

【0225】

【化69】

スキーム 4



10

【0226】

他の関連化合物を、類似の方法を用いて調製することができる。例えば、(2-(エトキシカルボニル)フラン-3-イル) ボロン酸を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) チオフェン-2-カルボン酸メチルで置き換えると、標的化合物9-フルオロ-7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ [2, 3-c] キノリン-4 (5H) -オンが生成された。

【0227】

本開示の化合物は、スキーム5の例示的な反応によって示されるとおりに調製することができる。4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸とSOCl₂との反応により、塩化4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボニルが生成された。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (LiHMDS) の触媒作用下での塩化4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボニルと3-アミノ-4-フルオロ安息香酸メチルとの反応により、4-フルオロ-3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)安息香酸メチルが生成された。K₂CO₃の触媒作用下での4-フルオロ-3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)安息香酸メチルの閉環により、3-フルオロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-7-カルボン酸メチルが生成された。3-フルオロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-7-カルボン酸メチルとLiAlH₄との反応により、3-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)ピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オンが生成された。3-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)ピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オンとSOCl₂との反応により、7-(クロロメチル)-3-フルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オンが生成された。DIEAおよびKIの触媒作用下での7-(クロロメチル)-3-フルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オンと6-フルオロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドとの反応により、標的化合物7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オンが生成された。

【0228】

20

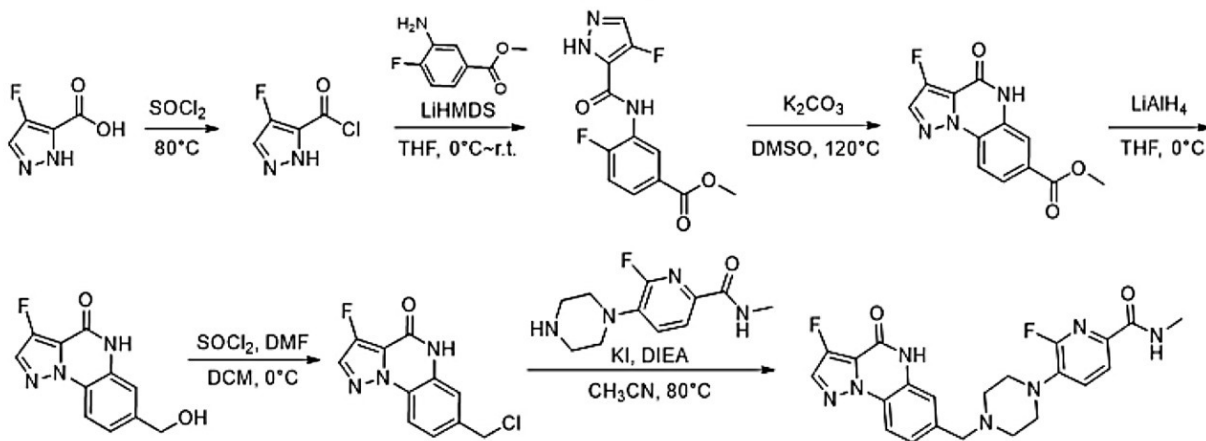
30

40

50

【化 7 0】

スキーム 5



10

【0229】

他の関連化合物を、類似の方法を用いて調製することができる。例えば、4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を4-フルオロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸で置き換えると、標的化合物7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-フルオロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オンが生成された。4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を1H-イミダゾール-5-カルボン酸で置き換えると、標的化合物7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オンが生成された。

20

【0230】

本開示の化合物は、スキーム6の例示的な反応によって示されるとおりに調製することができる。2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロベンゾニトリルとクロロスルホニルイソシアネートとの反応により、4-アミノ-7-ブロモ-8-フルオロキナゾリン-2(1H)-オンが生成された。酢酸ナトリウムの触媒作用下での4-アミノ-7-ブロモ-8-フルオロキナゾリン-2(1H)-オンとクロロアセトアルデヒドとの反応により、8-ブロモ-7-フルオロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オンが生成された。XPhos Pd G2の触媒作用下での8-ブロモ-7-フルオロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オンとBu₃SnCH₂OHとの反応により、7-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オンが生成された。7-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オンと三臭化リンとの反応により、8-(ブロモメチル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オンが生成された。DIEAおよびKIの触媒作用下での8-(ブロモメチル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オンとN,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドとの反応により、標的化合物8-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オンが生成された。

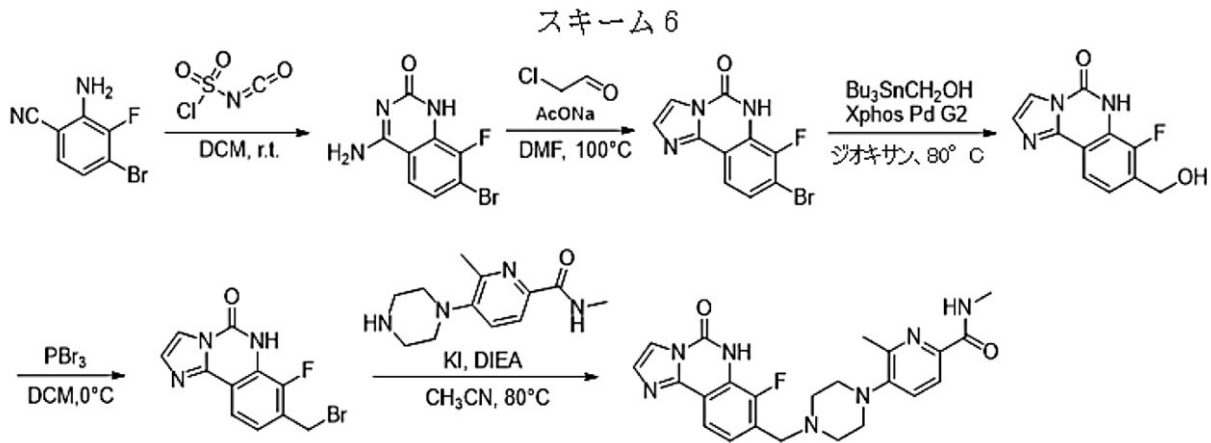
30

40

【0231】

50

【化 7 1】



10

【0 2 3 2】

他の関連化合物を、類似の方法を用いて調製することができる。例えば、N, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドを6-フルオロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物8-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロイミダゾ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H)-オンが生成された。N, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドをN-エチル-6-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物8-(4-(2-フルオロ-6-(エチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロイミダゾ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H)-オンが生成された。N, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドをN-エチル-6-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物8-(4-(2-メチル-6-(エチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロイミダゾ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H)-オンが生成された。N, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドをN-シクロプロピル-6-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物8-(4-(2-フルオロ-6-(シクロプロピルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロイミダゾ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H)-オンが生成された。N, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドをN-シクロプロピル-6-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物8-(4-(2-メチル-6-(シクロプロピルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロイミダゾ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H)-オンが生成された。

20

30

【0 2 3 3】

本開示の化合物は、スキーム7の例示的な反応によって示されるとおりに調製することができる。Pd(PPh₃)Cl₂の触媒作用下での(2-(エトキシカルボニル)フラン-3-イル)ボロン酸と1, 4-ジブromo-2-フルオロ-3-ニトロベンゼンとの鈴木カップリングにより、3-(4-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロフェニル)フラン-2-カルボン酸エチルが生成された。3-(4-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロフェニル)フラン-2-カルボン酸エチルとFe、AcOHとの反応により、7-ブromo-6-フルオロフロ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。XPhos Pd G2の触媒作用下での7-ブromo-6-フルオロフロ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オンとBu₃SnCH₂OHとのスティールカップリングにより、6-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)フロ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。6-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)フロ[2, 3-c]キノリン-4(5H)-オンが生成された。

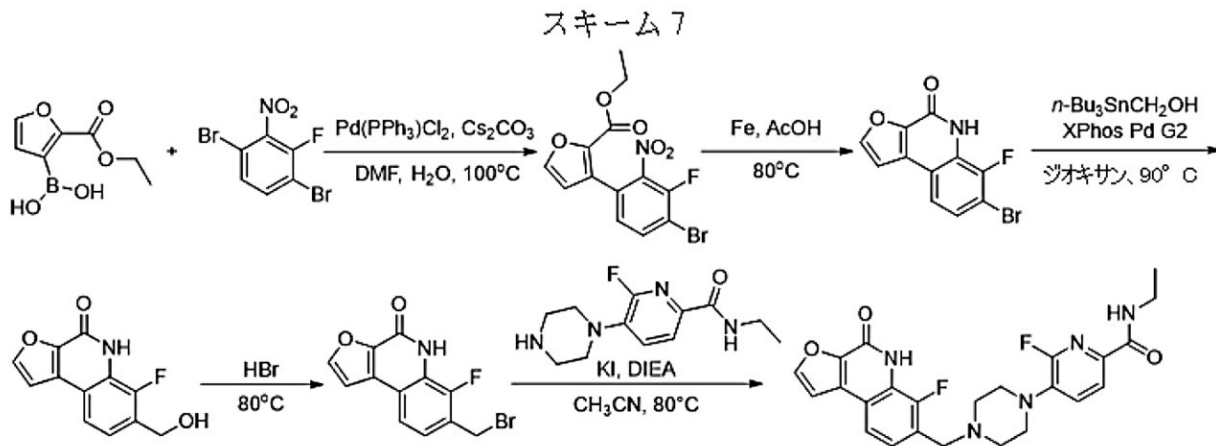
40

50

－オンとHBrとの反応により、7－（ブロモメチル）－6－フルオロフロ[2,3-c]キノリン－4（5H）－オンが生成された。DIEAおよびKIの触媒作用下での7－（ブロモメチル）－6－フルオロフロ[2,3-c]キノリン－4（5H）－オンとN－エチル－6－フルオロ－5－（ピペラジン－1－イル）ピコリンアミドとの反応により、標的化合物7－（（4－（2－フルオロ－6－（エチルカルバモイル）ピリジン－3－イル）ピペラジン－1－イル）メチル）－6－フルオロフロ[2,3-c]キノリン－4（5H）－オンが生成された。

【0234】

【化72】



【0235】

他の関連化合物を、類似の方法を用いて調製することができる。例えば、N－エチル－6－フルオロ－5－（ピペラジン－1－イル）ピコリンアミドをN－シクロプロピル－6－フルオロ－5－（ピペラジン－1－イル）ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物7－（（4－（2－フルオロ－6－（シクロプロピルカルバモイル）ピリジン－3－イル）ピペラジン－1－イル）メチル）－6－フルオロフロ[2,3-c]キノリン－4（5H）－オンが生成された。N－エチル－6－フルオロ－5－（ピペラジン－1－イル）ピコリンアミドを6－クロロ－N－メチル－5－（ピペラジン－1－イル）ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物7－（（4－（2－クロロ－6－（メチルカルバモイル）ピリジン－3－イル）ピペラジン－1－イル）メチル）－6－フルオロフロ[2,3-c]キノリン－4（5H）－オンが生成された。

【0236】

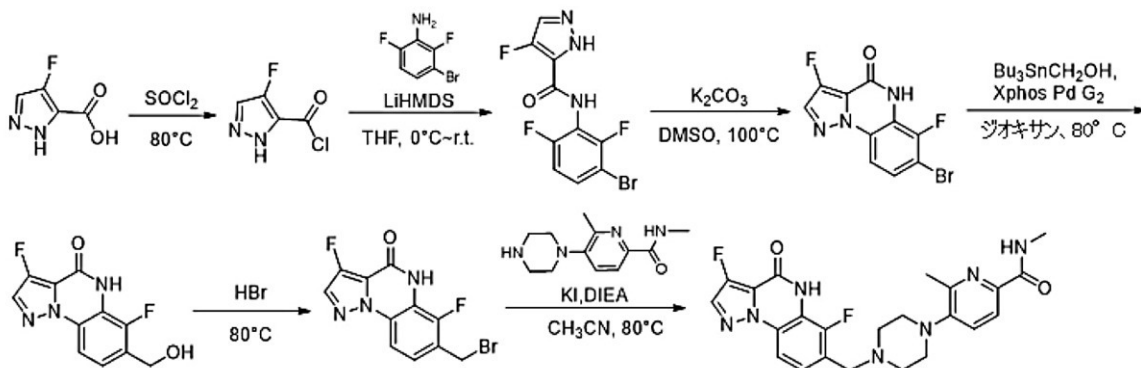
本開示の化合物は、スキーム8の例示的な反応によって示されるとおりに調製することができる。4－フルオロ－1H－ピラゾール－5－カルボン酸とSOCl2との反応により、塩化4－フルオロ－1H－ピラゾール－5－カルボニルが生成された。リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（LiHMDS）の触媒作用下での塩化4－フルオロ－1H－ピラゾール－5－カルボニルと3－ブromo－2,6－ジフルオロアニリンとの反応により、N－（3－ブromo－2,6－ジフルオロフェニル）－4－フルオロ－1H－ピラゾール－5－カルボキサミドが生成された。N－（3－ブromo－2,6－ジフルオロフェニル）－4－フルオロ－1H－ピラゾール－5－カルボキサミドとK2CO3との反応により、7－ブromo－3,6－ジフルオロピラゾロ[1,5-a]キノキサリン－4（5H）－オンが生成された。XPhos Pd G2の触媒作用下での7－ブromo－3,6－ジフルオロピラゾロ[1,5-a]キノキサリン－4（5H）－オンとBu3SnCH2OHとのスティルカップリングにより、3,6－ジフルオロ－7－（ヒドロキシメチル）ピラゾロ[1,5-a]キノキサリン－4（5H）－オンが生成された。3,6－ジフルオロ－7－（ヒドロキシメチル）ピラゾロ[1,5-a]キノキサリン－4（5H）－オンとHBrとの反応により、7－（ブromoメチル）－3,6－ジフルオロピラゾロ[1,5-a]キノキサリン－4（5H）－オンが生成された。DIEAおよびKIの触媒作用下

での 7-（ブロモメチル）-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4（5H）-オンと N, 6-ジメチル-5-（ピペラジン-1-イル）ピコリンアミドとの反応により、標的化合物 7-（（4-（2-メチル-6-（メチルカルバモイル）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）メチル）-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4（5H）-オンが生成された。

【0237】

【化73】

スキーム 8



10

【0238】

他の関連化合物を、類似の方法を用いて調製することができる。例えば、N, 6-ジメチル-5-（ピペラジン-1-イル）ピコリンアミドを 6-フルオロ-N-メチル-5-（ピペラジン-1-イル）ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7-（（4-（2-フルオロ-6-（メチルカルバモイル）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）メチル）-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4（5H）-オンが生成された。N, 6-ジメチル-5-（ピペラジン-1-イル）ピコリンアミドを 6-クロロ-N-メチル-5-（ピペラジン-1-イル）ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7-（（4-（2-クロロ-6-（メチルカルバモイル）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）メチル）-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4（5H）-オンが生成された。N, 6-ジメチル-5-（ピペラジン-1-イル）ピコリンアミドを 5-（5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-2（4H）-イル）-N-メチルピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7-（（2-（6-（メチルカルバモイル）ピリジン-3-イル）-2, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5（4H）-イル）メチル）-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4（5H）-オンが生成された。

20

30

【0239】

本開示の化合物は、スキーム 9 の例示的な反応によって示されるとおりに調製することができる。4-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロアニリンと NaNO₂、HCl および SnCl₂・2H₂O との反応により、（4-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロフェニル）ヒドラジンが生成された。（4-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロフェニル）ヒドラジンと 4-（ジメチルアミノ）-3-メチル-2-オキソブタ-3-エン酸メチルおよび AcOH との反応により、1-（4-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルが生成された。1-（4-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルと Fe および AcOH との反応により、7-ブromo-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4（5H）-オンが生成された。Xphos Pd G2 の触媒作用下での 7-ブromo-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4（5H）-オンと Bu₃SnCH₂OH との反応により、6-フルオロ-7-（ヒドロキシメチル）-3-メチルピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4（5H）-オンが生成された。6-フルオロ-7-（ヒドロキシメチル）-3-メチルピラ

40

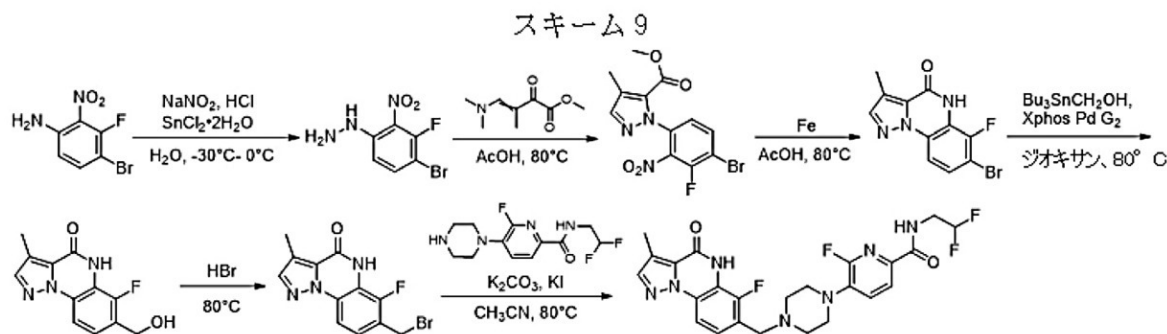
50

ゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オンと HBr との反応により、7-(ブロモメチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オンが生成された。K₂CO₃ および KI の触媒作用下での 7-(ブロモメチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オンと N-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル) ピコリンアミドとの反応により、標的化合物 7-((4-(2-フルオロ-6-(2, 2-ジフルオロエチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オンが生成された。

【0240】

【化74】

10



20

【0241】

他の関連化合物を、類似の方法を用いて調製することができる。例えば、N-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル) ピコリンアミドを 6-クロロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル) ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7-((4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オンが生成された。N-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル) ピコリンアミドを 6-(ジフルオロメチル)-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル) ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7-((4-(2-ジフルオロメチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オンが生成された。N-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル) ピコリンアミドを N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル) ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7-((4-(2-トリフルオロメチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オンが生成された。N-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル) ピコリンアミドを 5-(5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-2 (4H) -イル)-N, 6-ジメチルピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7-((2-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-2, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (4H) -イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H) -オンが生成された。

【0242】

本開示の重要な態様は、式 I (式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII および IX を含む) の化合物が PARP 阻害剤、特に選択的 PARP1 阻害剤であるという発見である。したがって、式 I (式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII および IX を含む) の化合物またはそれらの立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物もしくは薬学的に許容可能な塩、またはそれらの混合物

30

40

50

、またはそれらのプロドラッグは、PARP活性（特にPARP1活性）の阻害に応答する様々な疾患もしくは状態を治療するために使用することができる、またはPARP活性（特にPARP1活性）の阻害に応答する疾患もしくは状態を治療もしくは予防するための薬剤を調製するために使用することができる。

【0243】

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ（PDE）は、第2のメッセンジャー、環状アデノシン3', 5'-リン酸（cAMP）および環状グアノシン3', 5'-リン酸（cGMP）の分解を触媒する酵素のスーパーファミリーを構成する。PDEは、イオンチャネル機能、筋肉収縮、中枢神経系（CNS）機能、アポトーシス、グリコーゲン分解、およびグルコネオゲネシスを含む様々な生理学的過程を媒介する。しかしながら、PDEの機能不全は、様々な神経疾患および心血管疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ならびに癌発生に関連してきた（Leroy et al., 2018 Circulation 138: 2003-2006、Johnson et al., Lancet 2001, 358: 256-257、Lee et al., 2015 Nature 519: 472-476）。PDE3阻害剤は、心筋収縮性および心拍数を増加させ、血圧を低下させることが知られている（Young et al., 1988 Drugs 36: 158-192）。PDE3の阻害はまた、ラットにおいて、心筋病変（炎症性細胞浸潤を伴う筋細胞壊死）ならびに腸間膜、脾臓および脾臓の血管病変の原因となることが示されている（Zhang et al., 2002 Mol Pharmacol 62: 514-520; Aguirre et al., 2010 Toxicologic Pathology, 38: 416-428）。本発明の別の重要な態様は、式I（式II、III、IV、V、VI、VII、VIIIおよびIXを含む）の化合物、特に、式I（式II、III、IV、V、VI、VII、VIIIおよびIXを含む）の化合物（式中、A₂および／またはA₃はCR₁であり、R₁はハロゲン、特にFであり、かつ／またはR₉および／もしくはR₁₀はハロゲン、特にFである）の、PARP1に対する選択性が有意に改善され、PDE3Aの阻害活性が有意に低下するものである。特に、式VII、VIIIおよびIXの化合物（式中、R₁₀はハロゲン、特にFである）は、PDE3Aに対して非常に低い阻害活性を有する。したがって、本発明の化合物は、オフターゲット副作用が低く、毒性が低く、臨床用途および他の薬剤との併用にとって更に好適である。

【0244】

本開示では、PARP活性（特にPARP1活性）の阻害に応答する疾患または状態には、癌が含まれる。癌は、肝臓癌、黒色腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、乳癌、卵巣癌、肺癌（小細胞肺癌など）、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣癌、軟部組織肉腫、原発性マクログロブリン血症、膀胱癌、慢性骨髄性白血病、原発性脳腫瘍、悪性黒色腫、胃癌、結腸癌、悪性脾臓腫瘍、悪性カルチノイド癌、絨毛癌、菌状息肉症、頭頸部癌、骨肉腫、脾臓、急性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、横紋筋肉腫、カポジ肉腫、泌尿生殖器腫瘍、甲状腺癌、食道癌、悪性高カルシウム血症、頸部過形成、腎細胞癌、子宮内膜癌、真性赤血球増加症、特発性血小板血症、副腎皮質癌、皮膚癌、および前立腺癌を含むがこれらに限定されない、固形腫瘍または血液腫瘍であり得る。好ましくは、癌は、PARP活性、特にPARP1活性の阻害に応答する。

【0245】

したがって、本開示は、PARP活性（特にPARP1活性）の阻害に応答する疾患または状態を治療または予防するための方法であって、治療または予防を必要とする対象（特に哺乳動物、より具体的にはヒト）に、有効量の式I（式II、III、IV、V、VI、VII、VIIIおよびIX）の化合物またはそれらの立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物もしくは薬学的に許容可能な塩、またはそれらの混合物、またはそれらのプロドラッグ、あるいは有効量の式I（式II、III、IV、V、VI、VII、VIIIおよびIXを含む）の化合物またはそれらの立体

異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、またはそれらの混合物、またはそれらのプロドラッグを含む医薬組成物を投与することを含む、方法を含む。本開示では、対象は、哺乳動物、より具体的にはヒトを含む。

【0246】

治療方法を実践する上で、有効量の医薬製剤が、これらの障害のうちの一つ以上の症状を示す個体に投与される。医薬製剤は、癌および他の疾患の治療のための、経口、静脈内、局部または局所適用向けに製剤化された、治療有効量の式I（式II、III、IV、V、VI、VII、VIIIおよびIXを含む）の化合物を含む。その量は、障害の一つ以上の症状を改善または除去するのに有効である。特定の疾患を治療するための化合物の有効量は、疾患に関連する症状を改善する、または何らかの方法で軽減するのに十分である量である。かかる量は、単回投与として投与されてもよく、または有効なレジメンに従って投与されてもよい。その量は疾患を治癒し得るが、典型的には、疾患の症状を改善するために投与される。典型的には、症状の所望の改善を達成するために、反復投与が必要である。

10

【0247】

別の実施形態では、PARP阻害剤としての式I（式II、III、IV、V、VI、VII、VIIIおよびIXを含む）の化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩、またはそれらの混合物、またはそれらのプロドラッグを含む医薬組成物が提供される。

20

【0248】

本開示の別の実施形態は、PARP阻害剤としての式I（式II、III、IV、V、VI、VII、VIIIおよびIXを含む）の化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくは薬学的に許容可能な塩およびプロドラッグと少なくとも1種の公知の抗癌剤またはその薬学的に許容可能な塩との組み合わせを含む、癌の治療または予防に有効な医薬組成物を対象とする。特に本明細書の化合物は、DNA損傷および修復の機構に関連する他の抗癌剤（ATM阻害剤、ATR阻害剤、Wee1阻害剤、DNA-PK阻害剤など）；HDAC阻害剤（Volinota、Romididesin、PapisetaおよびBailestaなど）；細胞分裂に関連する他の抗癌剤（Chk1/2阻害剤、PaposinibなどのCDK4/6阻害剤を含む）、他の標的抗がん剤（USP1阻害剤、PRMT5阻害剤、Polθ阻害剤、RAD51阻害剤などを含む）と組み合わせることができる。抗癌併用療法に使用され得る他の公知の抗癌剤としては、ブスルファン、メルファラン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロマイド、ベンダムスチン、シスプラチン、マイトマイシンC、ブレオマイシンおよびカルボプラチンなどのアルキル化剤；カンプトテシン、イリノテカンおよびトポテカンなどのトポイソメラーゼI阻害剤；ドキソルビシン、エピルビシン、アクラシノマイシン、ミトキサントロン、エリプチニウムおよびエトポシドなどのトポイソメラーゼII阻害剤；5-アザシチジン、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル、カペシタビンおよびメトトレキサートなどのRNA/DNA代謝拮抗剤；5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、フルダラビン、ネララビン、ara-C、プラトトレキサート、ベメトレキセド、ヒドロキシ尿素およびチオグアニンなどのDNA代謝拮抗剤；コルヒチン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル、イキサベピロン、カバジタキセルおよびドセタキセルなどの抗有糸分裂剤；mAb、パニツムマブ、ネシツムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ラムシルマブ、ベバシズマブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、ブレンツキシマブ、ダラツムマブ、エロツズマブ、オフアツムマブ、ジヌツキシマブ、ブリナツモマブ、イピリムマブ、アバスチン、ハーセプチンおよびマブテラなどの抗体；T-DM1、トラスツズマブデルクステカン、トラスツズマブエムタンシン、ダトポタマブデルクステカン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ブレンツキシマブベドチン、イノツズマブオゾガマイ

30

40

50

シン、サシツズマブゴビテカン、エンホルツマブベドチン、ベランタマブマホドチンなどの抗体－薬物複合体（ADC）；イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、アファチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、アフリベルセプト、スニチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ボナチニブ、イブルチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、バンデタニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、アキシチニブ、テムシロリムス、イデラリシブ、パゾパニブ、トーリセルおよびエベロリムスなどのキナーゼ阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。抗癌併用療法に使用され得る他の公知の抗癌剤としては、タモキシフェン、レトロゾール、フルベストラント、ミトグアゾン、オクトレオチド、レチノイン酸、ヒ素、ゾレドロン酸、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、ビスモデギブ、ソニデギブ、デノスマブ、サリドマイド、レナリドミド、ベネトクラクス、アルデスロイキン（組換えヒトインターロイキン－2）、シブリューセル－T（前立腺癌治療ワクチン）が挙げられる。

10

【0249】

本開示の方法を実践する上で、本開示の化合物は、単一医薬組成物中の少なくとも1種の既知の抗癌剤と一緒に投与され得る。あるいは、本開示の化合物は、少なくとも1種の既知の抗癌剤とは別に投与されてもよい。一実施形態では、本開示の化合物および少なくとも1種の既知の抗癌剤は、実質的に同時に投与され、すなわち、全ての薬剤は、同時に又は順次投与され、但し、化合物が同時に血中の治療レベルに到達することを条件とする。別の実施形態では、本開示の化合物および少なくとも1種の既知の抗癌剤は、個々の投与計画に従って投与され、但し、化合物が血中の治療レベルに到達することを条件とする。

20

【0250】

本開示の別の実施形態は、腫瘍を阻害するための生体複合体を対象とする。生体複合体は、本明細書に記載の化合物、およびトラスツズマブもしくはリツキシマブなどの少なくとも1種の既知の治療上有用な抗体、またはEGFもしくはFGFなどの成長因子、またはIL－2もしくはIL－4などのサイトカイン、または細胞表面に結合することができる任意の分子からなる。抗体およびその他の分子は、本明細書に記載される化合物をその標的に送達することができ、それを有効な抗癌剤とすることができる。生体複合体はまた、トラスツズマブまたはリツキシマブなどの治療上有用な抗体の抗癌効果を強化することもできる。

30

【0251】

本開示の別の実施形態は、放射線療法と組み合わせて、式I（式II、III、IV、V、VI、VII、VIIIおよびIXを含む）のPARP阻害剤、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、またはそれらのプロドラッグを含む、腫瘍を阻害するのに有効な医薬組成物を対象とする。この実施形態では、本開示の化合物は、放射線療法と同時に、または異なる時間に投与されてもよい。

【0252】

本開示のさらに別の実施形態は、式I（式II、III、IV、V、VI、VII、VIIIおよびIXを含む）のPARP阻害剤、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、またはそれらのプロドラッグを含む、癌の術後治療に有効な医薬組成物を対象とする。本開示はまた、腫瘍を外科的に摘出し、次いで哺乳動物を本明細書に記載の医薬組成物で治療することによって、癌を治療する方法に関する。

40

【0253】

本開示の医薬組成物は、本開示の化合物を、その意図される目的を達成するために有効な量で含有する全ての医薬製剤を含む。個々のニーズは異なるが、医薬製剤中の各成分の最適な量の決定は、当該技術分野の技術範囲内である。典型的には、化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物に、1日に体重1kg当たり約0.0025～50mgの用量で経口投与されてもよい。好ましくは、体重1kg当たり約0.01mg～約10mgが経口投与される。公知の抗癌剤も投与される場合、その意図される目的を達成する

50

ために有効な量で投与される。こうした既知の抗癌剤の最適量は、当業者に周知である。

【0254】

単位経口用量は、約0.01～約50mg、好ましくは約0.1～約10mgの本開示の化合物を含んでもよい。単位用量は、それぞれが約0.1～約50mg、好都合なことには約0.25～10mgの本開示の化合物またはその溶媒和物を含有する錠剤を、1日に1錠以上で、1回以上投与され得る。

【0255】

局所用製剤中、本開示の化合物は、担体1グラム当たり約0.01～100mgの濃度で存在してもよい。

【0256】

本開示の化合物は、未加工の化学物質として投与されてもよい。本開示の化合物はまた、薬学的に許容可能な製剤にするための化合物の処理を促進にする薬学的に許容可能な担体（賦形剤および補助剤を含む）を含有する好適な医薬製剤の一部として投与されてもよい。好ましくは、医薬製剤、特に経口製剤、および好ましい投与に使用されるもの、例えば錠剤、糖衣錠、およびカプセル、ならびに注射または経口投与に適した溶液は、賦形剤（複数可）と共に、約0.01%～99%、好ましくは約0.25%～75%の活性化化合物（複数可）を含有する。

【0257】

また、本開示の範囲内には、本開示の化合物の非毒性の薬学的に許容可能な塩も含まれる。酸付加塩は、本開示の化合物の溶液を、塩酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸、シュウ酸などの薬学的に許容可能な非毒性酸の溶液と混合することによって形成される。塩基付加塩は、本開示の化合物の溶液を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウム、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、N-メチル-L-グルカミンなどの薬学的に許容可能な非毒性塩基の溶液と混合することによって形成される。

【0258】

本開示の医薬製剤は、本開示の化合物の治療効果を経験し得る限り、任意の哺乳動物に投与され得る。そのような哺乳動物の中でも最も重要なのは、ヒトおよび獣医動物であるが、本開示はそのように限定されることを意図していない。

【0259】

本開示の医薬製剤は、それらの意図される目的を達成する任意の手段によって投与され得る。例えば、投与は、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、頬側、くも膜下腔内、頭蓋内、鼻腔内、または局所経路によるものであってもよい。代替的または同時に、投与は経口経路によるものであってもよい。投与される投与量は、レシピエントの年齢、健康状態、および体重、併用療法の種類、治療頻度、ならびに所望の効果の性質に依存する。

【0260】

本開示の医薬製剤は、例えば、従来の混合、造粒、糖衣錠作製、溶解、または凍結乾燥プロセスの手段によって、公知の様式で製造される。経口使用のための医薬製剤は、活性化化合物を固体賦形剤と組み合わせ、得られた混合物を任意選択的に粉碎し、所望または必要に応じて好適な補助剤を添加した後に顆粒の混合物を処理し、それによって錠剤または糖衣剤コアを得ることによって入手できる。

【0261】

好適な賦形剤は、特に、糖類、例えばラクトースまたはスクロース、マンニトールまたはソルビトールなどの充填剤；セルロース調剤および／またはリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウム；ならびに結合剤、例えばデンプンペースト（例えばトウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および／またはポリビニルピロリドンを含む）である。所望に応じて、崩壊剤、例えば、上述のデンプン、およびカルボキシメチルデンプ

10

20

30

40

50

ン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、もしくはアルギン酸、またはアルギン酸ナトリウムなどのその塩を添加してもよい。補助剤は、特に、流量調節剤および潤滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウムなどのステアリン酸もしくはその塩、および／またはポリエチレングリコールである。糖衣錠コアは、所望に応じて、胃液に対して耐性のある好適なコーティングが付与される。この目的のために、濃縮サッカリド溶液を使用してもよく、これは任意選択的に、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物を含有してもよい。胃液に耐性のあるコーティングを生成するために、フタル酸アセチルセルロースまたはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの好適なセルロース調剤の溶液が使用される。例えば、識別のために、または活性化化合物用量の組み合わせを特徴付けるために、染料または顔料を、錠剤または糖衣錠コーティングに添加してもよい。

10

【0262】

経口的に使用され得る他の医薬としては、ゼラチンで作製されたプッシュフィットカプセル、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で作製された軟質の密封カプセルが挙げられる。プッシュフィットカプセルは、顆粒の形態の活性化化合物を含有してもよく、これはラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに安定剤と混合されてもよい。軟カプセル中で、活性化化合物が、脂肪油または液体パラフィンなどの好適な液体中に溶解または懸濁されることが好ましい。加えて、安定剤を添加してもよい。

20

【0263】

非経口投与に好適な製剤としては、活性化化合物の水溶液、例えば、水溶性塩の水溶液およびアルカリ溶液が挙げられる。さらに、適切な油性注射懸濁液としての活性化化合物の懸濁液が投与されてもよい。好適な親油性溶媒またはビヒクルとしては、脂肪油、例えばゴマ油、または合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルもしくはトリグリセリド、またはポリエチレングリコール-400、またはクレモフォール、またはシクロデキストリンが挙げられる。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、および／またはデキストランを含有してもよい。任意選択的に、懸濁液安定剤も含有されてもよい。

【0264】

本開示の一態様によれば、本開示の化合物は、局所製剤および非経口製剤に使用され、皮膚癌の治療に使用される。

30

【0265】

本開示の局所製剤は、適切な担体の選択によって、好ましくは油、クリーム、ローション、軟膏などとして製剤化される。好適な担体としては、植物油または鉱油、白色ワセリン（白色軟質パラフィン）、分岐鎖脂肪または油、動物脂肪、および高分子量アルコール（ C_{12} 超）が挙げられる。好ましい担体は、活性成分が可溶性である担体である。乳化剤、安定剤、保湿剤、および抗酸化剤も含まれてもよく、また所望に応じて、色または香りを付与する助剤も含まれてもよい。さらに、経皮浸透強化剤をこれらの局所製剤に用いてもよい。こうしたエンハンサーの例は、米国特許第3,989,816号および第4,444,762号に見出される。

40

【0266】

クリームは、好ましくは、鉱油、自己乳化ミツロウ、および水（少量のアーモンド油などの油中に溶解された活性成分が混入している）の混合物から製剤化される。こうしたクリームの典型的な例は、約40部の水、約20部のミツロウ、約40部の鉱油、および約1部のアーモンド油を含むものである。

【0267】

軟膏は、アーモンド油などの植物油中の活性成分の溶液を、温かい軟質パラフィンと混合し、混合物を冷却させることによって製剤化され得る。こうした軟膏の典型的な例は、約30重量%のアーモンド油および約70重量%の白色軟質パラフィンを含むものである。

50

。

【0268】

本開示はまた、PARPの活性の阻害に応答して臨床症状を治療するための薬剤の製造用の本開示の化合物の使用にも関与する。薬剤は、上述の医薬組成物を含み得る。

【実施例】

【0269】

以下の実施例は、本開示の方法および組成物の例示であるが、限定するものではない。臨床療法で通常遭遇し、当業者にとって明らかである様々な条件およびパラメータの他の好適な修正および適合は、本開示の趣旨および範囲内である。

概論

10

すべての試薬は、商業的品質を備えていた。溶媒を乾燥させ、標準的な方法によって精製した。質量スペクトル分析を、エレクトロスプレーインターフェースを備えたプラットフォームII (Agilent 6110) 四重極質量分析計に記録した。¹H-NMRスペクトルを、Bruker Ascend 400装置上で、400 MHzで記録した。化学シフトは、TMS (0.00 ppm) から低磁場方向へ百万分率 (ppm) で記録され、J結合定数はヘルツ (Hz) で報告された。

実施例 1

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン

a) 4-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボン酸メチルの調製: DMF (15.0 mL) 中の2-ブロモチオフェン-3-カルボン酸メチル (170.0 mg、0.8 mmol) および(2-アミノ-4-(メトキシカルボニル)フェニル) ボロン酸 (214.0 mg、0.9 mmol) の混合物に、酢酸ナトリウム (95.0 mg、1.2 mmol) およびPd(dppf)Cl₂ (169.0 mg、0.2 mmol) を窒素下で添加した。混合物を、窒素下、120℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC (DCM/MeOH=20/1) により精製して、生成物 (76.7 mg、黄色固形物、収率: 38%) を得た。MS (ESI): 260.00 [M+H]⁺。

20

b) 7-(ヒドロキシメチル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オンの調製: THF (8 mL) 中の4-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボン酸メチル (75.0 mg、0.3 mmol) の懸濁液に、LiAlH₄ (THF中1M、1.2 mL、1.2 mmol) を、窒素下、0℃で添加した。混合物を室温まで加温し、1時間攪拌した。次いで、反応混合物を水 (5 mL) でクエンチし、EA (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、生成物 (60.0 mg、粗製、褐色の固形物) を得た。MS (ESI): 232.00 [M+H]⁺。

30

c) 7-(クロロメチル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オンの調製: DCM (6 mL) 中の7-(ヒドロキシメチル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン (60.0 mg、0.3 mmol) の懸濁液に、DMF (2滴) および塩化チオニル (123.5 mg、1.0 mmol) を0℃で滴下して添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮して、生成物 (50.0 mg、粗製、灰色の固形物) を得た。MS (ESI): 250.00 [M+H]⁺。

40

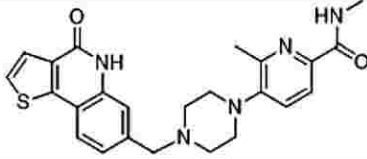
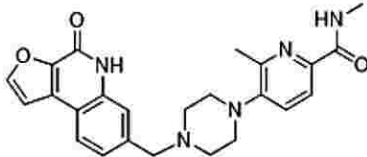
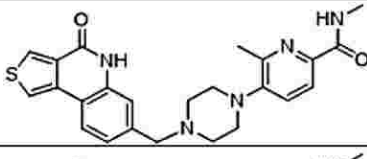
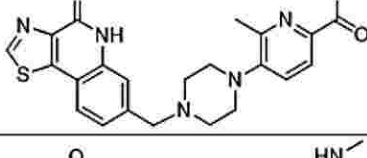
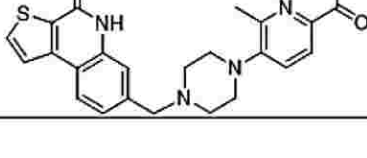
d) 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オンの調製: CH₃CN (5 mL) 中の7-(クロロメチル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン (50.0 mg、0.2 mmol)、KI (3.3 mg、0.02 mmol) およびN, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド (56.0 mg、0.24 mmol) の溶液に、DIEA (156.0 mg、1.2 mmol) を室温で添加した。得られた溶液を、N₂下、80℃で1.5時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去した。残留物を分取TLC (DCM/MeOH=10/1) により

50

精製して、標的化合物（14.5mg、白色固形物、3ステップ収率：11%）を得た。以下の実施例2～5の化合物を、実施例1に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

【0270】

【表1】

実施例	化合物	MW	LC-MS(ESI)	¹ H NMR(400MHz)
1		447.56	448.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.95 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81–7.72 (m, 2H), 7.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.51–7.43 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.47–3.39 (m, 4H), 3.03–2.87 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H).
2		431.50	432.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.81 (s, 1H), 8.38 (q, J = 5.8, 5.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48–7.38 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.98–2.87 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.62–2.51 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
3		447.56	448.15 [M+H] ⁺	CDCl ₃ : δ 9.61 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39–7.30 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.11–2.90 (m, 7H), 2.79–2.64 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
4		448.55	449.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.93 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.40–8.37 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 18.7, 8.2 Hz, 2H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.95–2.89 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59–2.53 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
5		447.56	448.15 [M+H] ⁺	CDCl ₃ : δ 10.31 (s, 1H), 8.00–7.88 (m, 3H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39–7.30 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.11–2.90 (m, 7H), 2.79–2.64 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).

実施例 6

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン

a) 2-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)フラン-3-カルボン酸メチルの調製：トルエン（10mL）中のフラン-3-カルボン酸メチル（1.0g、8.0mmol）の溶液に、1,4-ジブロモ-2-ニトロベンゼン（2.7g、9.6mmol）および酢酸カリウム（2.4g、24.0mmol）およびPd(PPh₃)₄（924.0mg、0.8mmol）を添加した。混合物を、窒素下、110℃で一晩攪拌した。反応が完了した後、混合物を水（100mL）中に注いで、EA（20mL×3）で抽出し、有機相をラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（PE：EA=30：1）により精製して、生成物（610mg、黄色固形物、収率：22.6%）を得た。

b) 7-ブロモフロ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの調製：EtOH（10mL）中の2-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)フラン-3-カルボン酸メチル（610mg、1.8mmol）の溶液に、Fe（503mg、9.0mmol）ならびにNH₄Cl（481mg、9.0mmol）およびH₂O（5mL）の溶液を添加した。混合物を80℃で一晩攪拌した。反応が完了した後、混合物を珪藻土で濾過した。濾液を濃縮し、残留物をH₂Oで希釈し、EAで抽出し、有機相をラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで、残留物をシリカゲルカラム（PE：EA=5：1）で精製して、生成物（270mg、白色油状物、収率：57.1%）を得た。

。MS (ESI) : 263.96 [M+H]⁺。

c) 7-(ヒドロキシメチル)フロ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オンの調製 : ジオキサン(5mL)中の7-ブロモフロ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン(270mg、1.03mmol)の溶液に、Bu₃SnCH₂OH(660mg、2.06mmol)およびXphos Pd G2(78.7mg、0.1mmol)を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、90℃で一晩攪拌した。反応が完了した後、KFの溶液(1M、10mL)を室温で添加し、混合物を室温で10分間攪拌し、濾過した。濾液をEA(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、PEおよびEAの混合溶媒(PE:EA=1:1)で粉碎し、固形物を濾過によって収集して、白色の固形物の生成物(120mg、灰色の固形物、収率:54.3%)を得た。MS (ESI) : 216.25 [M+H]⁺。

10

d) 7-(クロロメチル)フロ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オンの調製 : DCM(2mL)中の7-(ヒドロキシメチル)フロ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン(100mg、0.46mmol)の溶液に、SOCl₂(276mg、2.33mmol)を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮して、生成物(110mg、粗、白色の固形物)を得た。MS (ESI) : 234.00 [M+H]⁺。

e) 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オンの調製 : アセトニトリル(5mL)中の7-(クロロメチル)フロ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オン(110mg、0.47mmol)の溶液に、N,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(134mg、0.56mmol)、KI(7.8mg、0.05mmol)、およびDIEA(181.9mg、1.41mmol)を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、80℃で1時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取TLC(DCM:MeOH=10:1)により精製して、標的化合物(7.0mg、白色固形物、収率:3.5%)を得た。

20

実施例7

7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)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

a) 5-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの調製 : アセトニトリル(8mL)中の2-(4-ブロモ-2-ニトロベンゾイル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル(1.0g、2.69mmol)の溶液に、ヒドラジン水和物(H₂O中50%、323mg、2.69mmol)を添加した。得られた混合物を、50℃で1時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水(20mL)で希釈し、EA(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(PE:EA=4:1)により精製して、生成物(800mg、黄色固形物、収率:88%)を得た。MS (ESI) : 339.90 [M+H]⁺。

40

b) 7-ブロモ-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンの調製 : 酢酸(6mL)中の5-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(800mg、2.36mmol)の溶液に、鉄粉(662mg、11.83mmol)を窒素下で添加した。得られた混合物を、80℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却し、濾過した。固形物を減圧下で乾燥させて、生成物(400mg、白色の固形物、収率:67.6%)を得た。MS (ESI) : 261.95 [M+H]⁺。

c) 7-ブロモ-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製 : DMF(4mL)中の7-ブロモ-1

50

、5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン(400mg、1.4mmol)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(325mg、1.4mmol)およびDMAP(20mg、0.14mmol)を室温で添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物に水(20mL)を添加し、EA(40mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル(DCM:MeOH=10:1)により精製して、生成物(500mg、黄色固形物、収率:73%)を得た。MS(ESI): 364.00 [M+H]⁺。

d) 7-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製: ジオキサン(20mL)中の7-ブロモ-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-カルボン酸tert-ブチル(500mg、1.37mmol)の溶液に、Bu₃SnCH₂OH(881mg、2.7mmol)およびXphos Pd G2(80mg、0.13mmol、0.1当量)を室温で添加した。混合物を、窒素雰囲気下、90℃で一晩攪拌した。反応が完了した後、KF水溶液(1M、10mL)の溶液を室温で添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、濾過し、濾液をEA(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をPEおよびEAの混合溶媒(PE:EA=1:1、10mL)で粉碎し、固形物を濾過により収集して、生成物(450mg、粗製、白色の固形物、収率:90%)を得た。MS(ESI): 316.05 [M+H]⁺。

e) 7-(ブロモメチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンの調製: HBr(48%水溶液、10mL)中の7-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-カルボン酸tert-ブチル(450mg、1.3mmol)の溶液を、85℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。アセトニトリル(3mL)を残留物に添加し、混合物を減圧下で濃縮して、生成物(300mg、粗製、オフホワイトの固形物)を得た。MS(ESI): 275.85 [M+H]⁺。

f) 7-(ブロモメチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製: DMF(4mL)中の7-(ブロモメチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン(353mg、1.2mmol)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(287mg、1.3mmol)およびDMAP(20mg、0.14mmol)を室温で添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物に水(20mL)を添加し、得られた混合物をEA(40mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル(DCM:MeOH=10:1)により精製して、生成物(131mg、黄色固形物、33%)を得た。MS(ESI): 378.00 [M+H]⁺。

g) 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ペラジン-1-イル)メチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製: アセトニトリル(3mL)中の7-(ブロモメチル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン(13mg、0.34mmol)、KI(10.0mg、0.1mmol)および7-(クロロメチル)-3-エチルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン(81mg、0.34mmol)の溶液に、DIEA(140.0mg、1.0mmol)を、N₂下、室温で添加した。得られた懸濁液を、80℃で30分間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリルで洗浄して、生成物(95.0mg、白色の固形物、収率:52%)を得た。MS(ESI): 532.25 [M+H]⁺。

h) 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ペラジン-1-イル)メチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンの調製: ジオキサン(5mL)中の7-((4-(2-メチル-6-(メ

10

20

30

40

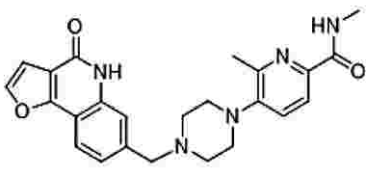
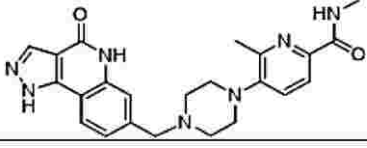
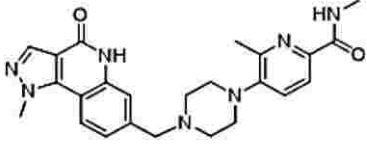
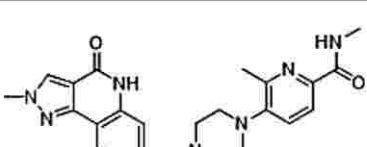
50

チルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) -4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-カルボン酸 tert-ブチル (95 mg、0.17 mmol) の溶液に、HCl/ジオキサン溶液 (5 mL) を N₂ 下で添加した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取 TLC (DCM: MeOH = 10:1) により精製して、標的化合物 (5.0 mg、白色固形物、収率: 6%) を得た。

以下の実施例 8 の化合物を、実施例 7 に記載されるものと同様の合成方法 (スキーム 3) を用いて調製し、実施例 9 の化合物を、実施例 1 に記載されるものと同様の合成方法 (スキーム 1) を用いて調製した。

【0271】

【表 2】

実施例	化合物	MW	LC-MS(ESI)	¹ H NMR(400MHz)
6		431.50	432.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
7		431.50	432.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.29 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44 (d, J = 30.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.98-2.95 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
8		445.53	446.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.39 (s, 1H), δ 8.43 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.40-3.31 (m, 4H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H).
9		445.53	446.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.08 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).

実施例 10

7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - c] キノリン - 4 - オン

a) 3 - (2 - アミノ - 4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルの調製: ジオキサンおよび H₂O の混合溶媒 (v/v = 10/1、5.5 mL) 中の (3 - アミノ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) メタノール (100 mg、0.40 mmol) の溶液に、3 - プロモ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (82 mg、0.40 mmol)、K₂CO₃ (111 mg、0.80 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (29 mg、0.04 mmol) を室温で添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下、100°C で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却し、セライトに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、生成物 (270 mg、粗製、褐色の固形物) を得、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。MS (ESI): 247.10 [M+H]⁺。

b) 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 H - ピロロ [2, 3 - c] キノリン - 4 (5 H) - オンの調製: AcOH (3.0 mL) 中の 3 - (2 - アミノ - 4 - (ヒドロキシメチル) -

ル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (270 mg、1.1 mmol) の溶液を、N₂ 雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、PE および EA の混合溶媒 (PE / EA = 1 / 1、10 mL × 3) で粉碎して、生成物 (72 mg、黒色の固形物、収率：30%) を得た。MS (ESI) : 215.10 [M+H]⁺。

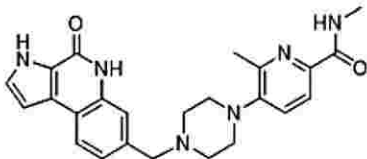
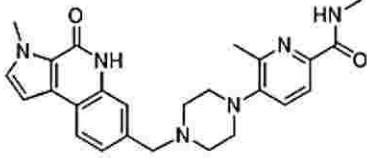
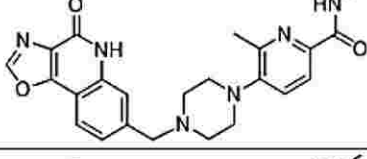
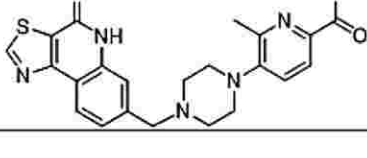
c) 7 - (ブロモメチル) - 3 H - ピロロ [2, 3 - c] キノリン - 4 (5 H) - オンの調製：HBr (H₂O 中 48%、5.0 mL) 中の 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 H - ピロロ [2, 3 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン (64 mg、0.3 mmol) の溶液を、85℃で3時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を MeCN (3.0 mL) で溶解し、減圧下で濃縮して、生成物 (90 mg、粗製、灰色の固形物) を得た。MS (ESI) : 555.50 [2M+H]⁺。

d) 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - c] キノリン - 4 - オンの調製：MeCN (2.0 mL) 中の 7 - (ブロモメチル) - 3 H - ピロロ [2, 3 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン (90 mg、0.3 mmol) および N, 6 - ジメチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピコリンアミド (76 mg、0.32 mmol) の溶液に、KI (5.4 mg、0.03 mmol) および DIEA (126 mg、0.97 mmol) を添加した。混合物を、N₂ 下、80℃で0.5時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (C18、CH₃CN / H₂O、30 ~ 55%) により精製して、標的化合物 (16.2 mg、オフホワイト固形物、収率：12%) を得た。

以下の実施例 11 の化合物を、実施例 10 に記載されるものと同様の合成方法を用いて調製し、実施例 12 ~ 13 の化合物を、実施例 1 に記載されるものと同様の合成方法 (スキーム 1) を用いて調製した。

[0272]

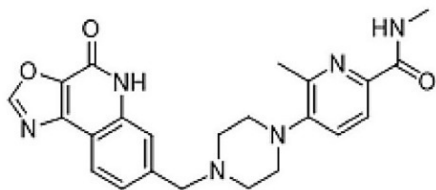
[表 3]

実施例	化合物	MW	LC-MS(ESI)	¹ H NMR(400MHz)
10		430.51	431.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.18 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.01-2.91 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63-2.51 (s, 4H), 2.49 (s, 3H).
11		444.54	445.25 [M+H] ⁺	CDCl ₃ : δ 9.19 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.01-2.99 (m, 7H), 2.68 (s, 4H), 2.49 (s, 3H).
12		432.48	433.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.95 (br, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.94-2.92 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
13		448.55	/	/

実施例 14

7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジ

ン-1-イル)メチル)オキサゾロ[5,4-c]キノリン-4(5H)-オン
 【0273】
 【化75】



- a) 4-アミノ-3-ヒドロキシ-7-(ヒドロキシメチル)キノリン-2(1H)-オンの調製：ジオキサン(20.0mL)およびH₂O(4.0mL)中の(3-アミノ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール(1.6g、7.2mmol)の溶液に、4-ブロモオキサゾール-5-カルボン酸エチル(1.8g、7.2mmol)、KCO₃(1.987g、14.4mmol)、Pd(dppf)Cl₂(522mg、0.72mmol)を添加した。得られた混合液を、窒素雰囲気下、100℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温までゆっくり冷却し、減圧下で濃縮して、生成物(1.6g、粗製、黒色油状物)を得た。MS(ESI)：207.00[M+H]⁺。 10
- b) 4-アミノ-7-(ブロモメチル)-3-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オンの調製：HBr(H₂O中48%、20mL)中の4-アミノ-3-ヒドロキシ-7-(ヒドロキシメチル)キノリン-2(1H)-オン(1.6mg、7.2mmol)の溶液を、85℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。アセトニトリル(10mL)を残留物に添加し、混合物を減圧下で濃縮して、生成物(1.6g、粗製、黒色油状物)を得た。MS(ESI)：268.95[M+H]⁺。 20
- c) 7-(ブロモメチル)オキサゾロ[5,4-c]キノリン-4(5H)-オンの調製：トリメトキシメタン(20mL)中の4-アミノ-7-(ブロモメチル)-3-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン(1.6g、7.2mmol)の溶液を、85℃で18時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去した。残留物を分取TLC(PA:EA=1:1)により精製して、生成物(180mg、粗製、白色固形物、収率：10%)を得た。MS(ESI)：280.95[M+H]⁺。 30
- d) 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)オキサゾロ[5,4-c]キノリン-4(5H)-オンの調製：CH₃CN(6mL)中の7-(ブロモメチル)オキサゾロ[5,4-c]キノリン-4(5H)-オン(180mg、0.7mmol)、KI(12mg、0.07mmol)およびN,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(211mg、0.7mmol)の溶液に、DIEA(251.0mg、1.9mmol)を窒素下、室温で添加した。得られた懸濁液を、80℃で1時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去した。残留物を分取HPLCにより精製して、標的化合物(4.2mg、白色固形物、収率：1.4%)を得た。MS(ESI)：433.15[M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ 12.14(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.97(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.44(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32(d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.63(s, 2H), 2.97-2.87(m, 4H), 2.76(d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.60-2.52(m, 4H), 2.50(s, 3H)。 40
- 以下の実施例15~21の化合物を、実施例1に記載されるものと同様の合成方法(スキーム1)を用いて調製し；実施例22の化合物を、実施例6に記載されるものと同様の合成方法(スキーム2)を用いて調製した。
 【0274】 50

【表 4】

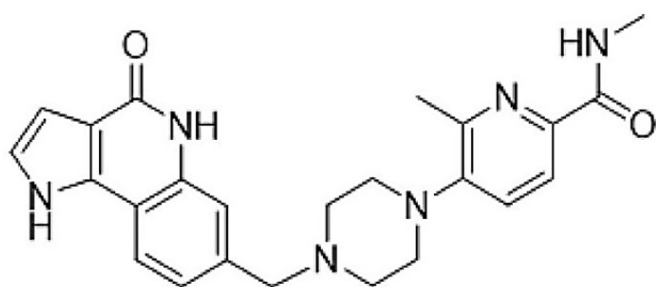
実施例	化合物	MW	LC-MS(ESI)	¹ H NMR(400MHz)
15		432.48	/	/
16		451.52	/	/
17		451.52	/	/
18		467.97	/	/
19		467.97	/	/
20		465.55	/	/
21		465.55	466.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.29 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.91-2.83 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.51-2.45 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).
22		449.49	/	/

実施例 23

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オン

【0275】

【化76】



a) N-(4-ブロモ-2-ニトロベンジル)ホルムアミドの調製：ギ酸エチル(100.0 mL)中の(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)メタンアミン(11.5 g、49.8 mmol)の溶液を、45℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=1/0~200/1)により精製して、生成物(10.4 g、黄色固形物、収率：90%)を得た。MS(ESI)：258.95 [M+H]⁺。

b) 1-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-N-メチリジンメタンアミニウムの調製：THF(30.0 mL)中のN-4-ブロモ-2-ニトロフェニル)メチルホルムアミド(500.0 mg、1.9 mmol)の溶液に、バージェス試薬(689.9 mg、2.9 mmol)を室温で添加した。反応混合物を、45℃で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(PE/EA=1/0~50/1)により精製して、生成物(130.0 mg、白色固形物、収率：27%)を得た。MS(ESI)：479.00 [2M+H]⁺。

c) 2-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルの調製：ジオキサン(42.0 mL)中のプロパー-2-イン酸メチル(750.2 mg、8.9 mmol)およびAg₂CO₃(164.0 mg、0.6 mmol)の溶液に、1-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-N-メチリジンメタンアミニウム(1.4 g、5.9 mmol)を室温で添加した。反応混合物を、80℃で0.5時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(PE/EA=1/0~5/1)により精製して、生成物(1.5 g、黄色固形物、収率：77%)を得た。MS(ESI)：324.90 [M+H]⁺。

d) 7-ブロモ-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オンの調製：酢酸(20.0 mL)中の2-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル(800.0 mg、2.4 mmol)の溶液に、亜鉛末(1.6 g、24.6 mmol)を室温で添加した。反応混合物を、50℃で3時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却し、セライトに通して濾過した。濾液を、減圧下で濃縮した。残留物をDCM(100 mL×3)で粉碎して、生成物(507.0 mg、白色の固形物、収率：78%)を得た。MS(ESI)：262.90 [M+H]⁺。

e) 7-(ヒドロキシメチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オンの調製：ジオキサン(20.0 mL)中の7-ブロモ-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オン(250.0 mg、0.9 mmol)の溶液に、(トリブチルスチル)メタノール(1.5 g、4.5 mmol)およびXphos Pd G2(74.8 mg、0.1 mmol)を室温で添加した。反応混合物を、窒素下、110℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却し、KFの飽和水溶液(20.0 mL)でクエンチした。混合物を濾過した。固形物をMeOH(10.0 mL)で洗浄して、生成物(280 mg、粗製、黒色の固形物)を得た。MS(ESI)：215.05 [M+H]⁺。

f) 7-(ブロモメチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オンの調製：THF(15.0 mL)中の7-(ヒドロキシメチル)-1H,4H,5H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オン(175.0 mg、0.8 mmol)の溶液に、PBr₃(442.2 mg、1.6 mmol)を室温で添加した。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を氷水(5.0 mL)でクエンチし、NaHCO₃の飽和水溶液(10.0 mL)を添加してpH=7~8に調整し、次いで混合物をDCM(100.0 mL×3)で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物(230.0 mg、粗製、黄色油状物)を得た。MS(ESI)：276.90 [M+H]⁺。

g) 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)キノリン-3-イル)ピ

10

20

30

40

50

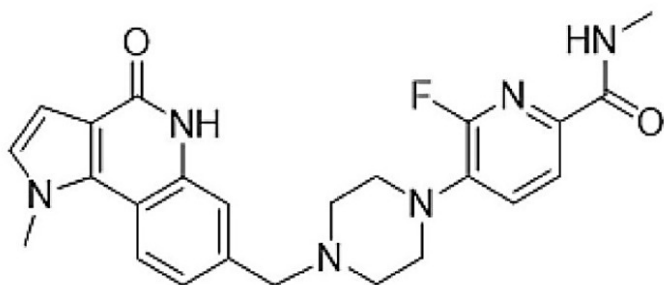
ペラジン-1-イル)メチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オンの調製: MeCN (10.0 mL) 中の7-(ブロモメチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オン (230.0 mg、0.8 mmol) の溶液に、N,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (291.6 mg、1.2 mmol) および炭酸カリウム (573.5 mg、4.1 mmol) を室温で添加した。反応混合物を、80℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残留物を分取HPLC (C18、MeCN/H₂O=0%~27%、0.1% HCOOH) により精製して、表題化合物 (42.4 mg、黄色固形物、収率10%) を得た。MS (ESI): 431.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.51-3.38 (m, 4H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

10

実施例 24

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オン
[0276]
[化77]

20



30

実施例 24 の化合物を、実施例 23 に記載されるものと同様の合成方法を用いて調製した。MS (ESI): 449.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.18 (s, 1H), 8.43-8.36 (m, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21-7.08 (m, 2H), 6.54 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.22-3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.58-2.49 (m, 4H).

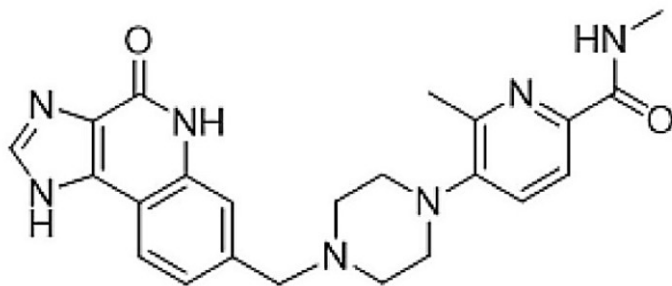
40

実施例 25

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-オン
[0277]

50

【化 78】



10

a) (2-アミノ-4-(プロモメチル)フェニル)ボロン酸の調製: HBr (48% 水溶液、10 mL) 中の (3-アミノ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール (0.5 g) の溶液を、85℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。アセトニトリル (5 mL) を残留物に添加し、混合物を減圧下で3回濃縮して、生成物 (350 mg、粗製、橙色固形物) を得た。MS (ESI): 232.05 [M+H]⁺。

b) (2-アミノ-4-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ボロン酸の調製: アセトニトリル (50 mL) 中の (2-アミノ-4-(プロモメチル)フェニル)ボロン酸 (1.0 g、粗製) の溶液に、N,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド (1.0 g、4.4 mmol)、KI (72 mg、0.4 mmol) および DIEA (1.6 g、13.1 mmol) を窒素下で室温で添加した。得られた混合物を、80℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製して、生成物 (0.2 g、白色固形物、収率 14%) を得た。MS (ESI): 384.00 [M+H]⁺。

20

c) 5-(2-アミノ-4-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルの調製: ジオキサン (10 mL) および H₂O (1 mL) 中の 5-ブロモ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル (100 mg、0.5 mmol) の溶液に、(2-アミノ-4-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ボロン酸 (187.7 mg、0.5 mmol)、K₂CO₃ (258.0 mg、1.2 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (72.6 mg、0.1 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 100℃に加熱させ、N₂ 下で 18 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を水 (5 mL) で希釈し、DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取 TLC ((DCM/MeOH = 10/1) により精製して、生成物 (30.0 mg、黒色固形物) を得た。MS (ESI): 464.20 [M+H]⁺。

30

d) 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-オンの調製: AcOH (10 mL) 中の 5-(2-アミノ-4-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル (30.0 mg) の溶液を、窒素下、80℃で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (C18、CH₃CN/H₂O、10~40%、0.1% HCOOH) により精製して、標的化合物 (12.5 mg、白色固形物、2ステップ収率: 6%) を得た。MS (ESI): 432.20 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.52 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 8.43 - 8.33 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.

40

50

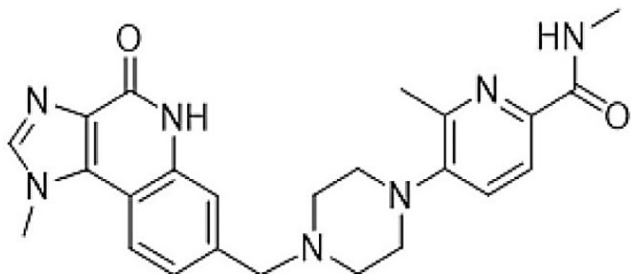
4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.61 – 2.52 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).

実施例 26

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-オン

【0278】

【化79】



a) 5-(4-(4-ブロモ-3-ニトロベンジル)ピペラジン-1-イル)-N,6-ジメチルピコリンアミドの調製: CH₃CN (30 mL) 中の1-ブロモ-4-(ブromoメチル)-2-ニトロベンゼン (2.0 g)、KI (113 mg、0.7 mmol) および N,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド (1.6 g、6.8 mmol) の溶液に、DIEA (5.3 g、40.8 mmol) を室温で添加した。得られた溶液を、80℃で2時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) でクエンチし、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル: 酢酸エチル = 10/1 ~ 1/1) により精製して、生成物 (1.1 g、黄色固形物) を得た。MS (ESI): 450.30 [M+H]⁺。

b) 5-(4-(3-アミノ-4-ブロモベンジル)ピペラジン-1-イル)-N,6-ジメチルピコリンアミドの調製: EtOH (10 mL) および H₂O (10 mL) 中の 5-(4-(4-ブロモ-3-ニトロベンジル)ピペラジン-1-イル)-N,6-ジメチルピコリンアミド (1.0 g、2.1 mmol) の溶液に、NH₄Cl (1.1 g、21.0 mmol) および亜鉛末 (683 mg、10.5 mmol) を室温で添加した。反応混合物を、N₂下、室温で16時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 10/1 ~ 20/1) により精製して、生成物 (470 mg、黄色固形物、収率: 50%) を得た。MS (ESI): 420.05 [M+H]⁺。

c) 5-(2-アミノ-4-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルの調製: ジオキサン (10 mL) 中の1-メチル-5-(トリメチルスタンニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル (220 mg、0.7 mmol) の溶液に、5-(4-(3-アミノ-4-ブロモベンジル)ピペラジン-1-イル)-N,6-ジメチルピコリンアミド (302 mg、0.7 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (73 mg、0.1 mmol) を室温で添加した。反応混合物を100℃に加熱させ、N₂下で16時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、生成物 (40 mg、灰色固形物) を得た。MS (ESI): 478

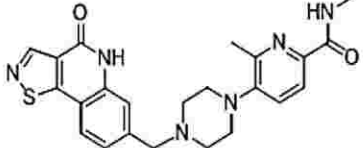
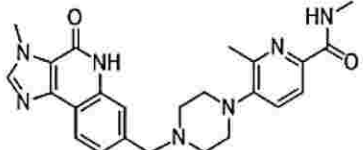
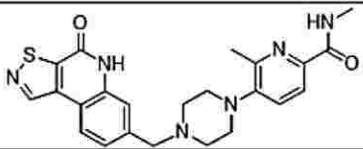
・ 25 [M+H]⁺。

d) 7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-オンの調製: AcOH中の5-(2-アミノ-4-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル(40mg)の溶液を、N₂下、80℃で3時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮した。残留物を分取HPLC(C18、CH₃CN/H₂O、10~40%、0.1% HCOOH)により精製して、標的化合物(7.5mg、白色固形物、2ステップ収率: 2%)を得た。MS(ESI): 446.15 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.46 (s, 1H), 8.40 - 8.36 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 - 2.50 (m, 4H), 2.46 (s, 3H)。

以下の実施例27~29の化合物を、実施例1に記載されるものと同様の合成方法(スキーム1)を用いて調製した。

[0279]

[表5]

実施例	化合物	MW	LC-MS(ESI)	¹ H NMR(400MHz)
27		448.55	/	/
28		445.33	446.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.56 (s, 1H), 8.38 (q, J = 6.1, 5.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 - 2.50 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
29		448.55	/	/

実施例30

7-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソキサゾロ[5,4-c]キノリン-4(5H)-オンジオキサン(4.0mL)およびH₂O(1.0mL)中の(2-アミノ-4-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ボロン酸(64mg、0.2mmol)の溶液に、4-ブロモオキサゾール-5-カルボン酸エチル(45mg、0.2mmol)、K₂CO₃(70mg、0.5mmol)およびPd(dppf)Cl₂(15mg、0.02mmol)を、N₂雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、100℃で一晩攪拌した。混合物をゆっくりと室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、標的化合物(6.6mg、灰色固形物)を得た。

以下の実施例31~37および39の化合物を、実施例1に記載されるものと同様の合成

方法（スキーム１）を用いて調製し；実施例３８の化合物を、実施例４０に記載されるものと同様の合成方法（スキーム４）を用いて調製した。

【０２８０】

【表６】

実施例	化合物	MW	LC-MS(ESI)	¹ H NMR(400MHz)
30		432.48	433.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.03 (br, 1H), 8.41-8.36 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60-2.51 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
31		448.55	/	/
32		448.55	/	/
33		432.48	/	/
34		430.51	431.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.08 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 3.4 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.95-2.93 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62-2.55 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
35		444.54	445.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.65 (s, 1H), 8.42 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.97-2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.54 (s, 4H), 2.48 (s, 3H).
36		431.5	/	/
37		432.48	/	/
38		465.55	466.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.09 (s, 1H), 8.44 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
39		465.55	/	/

実施例４０

９－フルオロ－７－（（４－（２－メチル－６－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）フロ[２，３－c]キノリン－４（５H）－オン a） ３－（２－フルオロ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）フラン－２－カルボン酸エチルの調製：THF（１０mL）およびH₂O（２mL）中の４－ブromo－３－フルオロ－５－ニトロ安息香酸メチル（５００．０mg、１．８mmol）の

溶液に、(2-(エトキシカルボニル)フラン-3-イル)ボロン酸(398.5mg、2.1mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(126.3mg、0.2mmol)およびK₂CO₃(496.8mg、3.6mmol)を添加した。混合物を脱気し、窒素で2分間パージし、窒素下、85℃で16時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水(30mL)でクエンチし、DCM(30mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC(PE/EA=40/1~10/1)により精製して、生成物(450.0mg、黄色固形物、収率：74%)を得た。

b) 9-フルオロ-4-オキソ-4,5-ジヒドロフロ[2,3-c]キノリン-7-カルボン酸メチルの調製：AcOH(20mL)中の3-(2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)-6-ニトロフェニル)フラン-2-カルボン酸エチル(450.0mg、1.3mmol)の溶液に、鉄粉(375.2mg、6.7mmol)を添加した。得られた混合物を、80℃で2時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を水(10mL)で希釈し、DCM(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、生成物(400.0mg、粗製、褐色の固形物)を得た。MS(ESI)：262.05 [M+H]⁺。

c) 9-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)フロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オンの調製：THF(5mL)中の9-フルオロ-4-オキソ-4,5-ジヒドロフロ[2,3-c]キノリン-7-カルボン酸メチル(400mg)の溶液に、LiAlH₄(THF中1M、3.1mL、3.1mmol)を窒素下で0℃で添加した。得られた混合物を0℃で20分間撹拌し、次いで室温まで加温した。2時間撹拌した後、混合物を氷水(20mL)でクエンチし、1M HCl水溶液でpH値を3に調整した。得られた混合液を、EA(30mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、生成物(150.0mg、黄色の固形物、2ステップ収率：48%)を得た。MS(ESI)：234.00 [M+H]⁺。

d) 7-(ブロモメチル)-9-フルオロフロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オンの調製：HBr(水中48%、10mL)中の9-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)フロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オン(150mg、0.6mmol)の溶液を、80℃で2時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮して、生成物(150.0mg、粗製、黄色の固形物)を得た。MS(ESI)：297.90 [M+H]⁺。

e) 9-フルオロ-7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オンの調製：CH₃CN(10mL)中の7-(ブロモメチル)-9-フルオロフロ[2,3-c]キノリン-4(5H)-オン(75.0mg、上記からの粗製)、KI(16.6mg、0.1mmol)およびN,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(93.2mg、0.4mmol)の溶液に、DIEA(196.7mg、1.5mmol)を室温で添加した。得られた懸濁液を、80℃で2時間撹拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去した。残留物を分取TLC(DCM/MeOH=15/1)により精製して、標的化合物(34.0mg、白色粉末、2ステップ収率：16%)を得た。

以下の実施例41の化合物を、実施例1に記載されるものと同様の合成方法(スキーム1)を用いて調製し；実施例42および45~46の化合物を、実施例7に記載されるものと同様の合成方法(スキーム3)を用いて調製し；実施例43~44の化合物を、実施例6に記載されるものと同様の合成方法(スキーム2)を用いて調製した。

[0281]

10

20

30

40

【表 7】

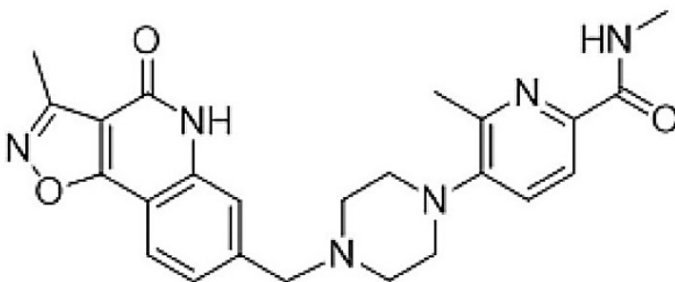
実施例	化合物	MW	LC-MS(ESI)	¹ H NMR(400MHz)
40		449.49	450.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.06 (s, 1H), 8.39 (q, J = 5.3, 4.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.10 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 – 2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
41		466.54	/	/
42		463.52	/	/
43		449.49	450.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (s, 1H), 8.46-8.38(m, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 17.1, 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66-2.59 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
44		453.45	454.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.46-8.37(m, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 4H).
45		449.49	450.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.33 (br, 1H), δ 8.42 (d, 1H), δ 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.98-2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.68-2.58 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).
46		453.45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.26 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.21 – 3.16 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 – 2.59 (m, 4H).

実施例 47

7 – ((4 – (2 – メチル – 6 – (メチルカルバモイル) ピリジン – 3 – イル) ピペラジン – 1 – イル) メチル) – 3 – メチルイソキサゾロ [4 , 5 – c] キノリン – 4 – オン

【 0 2 8 2 】

【 化 8 0 】



a) 7 – (ヒドロキシメチル) – 3 – メチルイソキサゾロ [4 , 5 – c] キノリン – 4

(5H)-オンの調製：ジオキサン (5 mL) 中の (3-アミノ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール (500.0 mg、2.0 mmol) の溶液に、5-クロロ-3-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸エチル (378.0 mg、2.0 mmol)、 K_2CO_3 (553 mg、4.0 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (145 mg、0.2 mmol) を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、100℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温までゆっくり冷却し、減圧下で濃縮して、生成物 (350.0 mg、粗製、白色の固形物) を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI): 231.05 $[M+H]^+$ 。

b) 7-(ブロモメチル)-3-メチルイソキサゾロ[4,5-c]キノリン-4(5H)-オンの調製：HBr (48%水溶液、6 mL) 中の 7-(ブロモメチル)-3-メチルイソキサゾロ[4,5-c]キノリン-4(5H)-オン (350.0 mg、粗製) の溶液を、85℃で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。アセトニトリル (3 mL) を残留物に添加し、混合物を減圧下で濃縮して、生成物 (150.0 mg、粗製、橙色固形物) を得た。MS (ESI): 294.95 $[M+H]^+$ 。

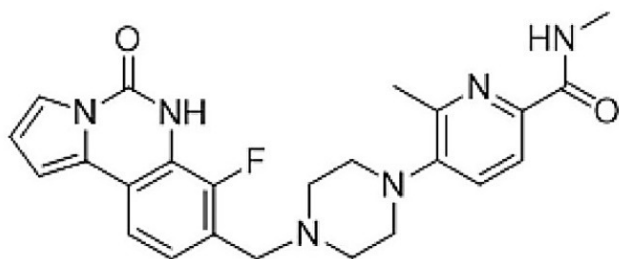
c) 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルイソキサゾロ[4,5-c]キノリン-4(5H)-オンの調製：アセトニトリル (6 mL) 中の 7-(ブロモメチル)-3-メチルイソキサゾロ[4,5-c]キノリン-4(5H)-オン (324.0 mg、粗製)、KI (45.0 mg) および N,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド (297.0 mg、1.0 mmol) の溶液に、DIEA (387.0 mg、3.0 mmol) を、窒素下、室温で添加した。得られた混合物を、80℃で4時間撹拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去した。残留物を分取 HPLC により精製して、標的化合物 (4.2 mg、白色固形物、3ステップ収率: 1%) を得た。MS (ESI): 447.25 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.88 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 4H), 2.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

実施例 48

8-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロピロロ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オン

【0283】

【化81】



a) 2-(4-ブロモ-3-フルオロ-2-ニトロフェニル)-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製：トルエン (20 mL) および H_2O (4 mL) 中の 1,4-ジブロモ-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン (1.0 g、3.4 mmol) の溶液に、(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル)ボロン酸 (745.9 mg、3.5 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (389.2 mg、0.3

mmol) および Na_2CO_3 (1.3 g、11.8 mmol) を添加した。混合物を脱気し、窒素で2分間パージした。管を密封し、混合物を85℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却し、水(50 mL)を添加し、混合物をDCM(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル(EtOAc/PE、1~10%)により精製して、生成物(1.2 g、黄色油状物、収率: 92.2%)を得た。

b) 8-ブromo-7-フルオロピロロ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H)-オンの調製: AcOH(50 mL)中の2-(4-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロフェニル)-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(1.2 g、3.2 mmol)の溶液に、鉄粉(905 mg、16.2 mmol)を添加した。得られた混合物を、80℃で3時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を水(50 mL)で希釈し、DCM(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(EtOAc/PE、5~20%)により精製して、生成物(165 mg、黄色固形物、収率: 18.9%)を得た。MS(ESI): 280.95 [M+H]⁺。

c) 7-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ピロロ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H)-オンの調製: ジオキサン(5 mL)中の8-ブromo-7-フルオロピロロ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H)-オン(105 mg、0.38 mmol)の溶液に、(トリブチルスチル)メタノール(181 mg、0.56 mmol)およびXphos Pd G2(44 mg、0.06 mmol)を室温で添加した。混合物を、窒素雰囲気下、90℃で一晩攪拌した。反応が完了した後、KFの溶液(1 M水溶液、10 mL)を室温で添加し、混合物を同じ温度で0.5時間攪拌し、濾過し、濾液をEA(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(EtOAc/PE、10~50%)により精製して、生成物(65 mg、白色固形物、収率: 74.9%)を得た。MS(ESI): 233.00 [M+H]⁺。

d) 8-(クロロメチル)-7-フルオロピロロ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H)-オンの調製: DCM(5 mL)中の7-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ピロロ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H)-オン(57.0 mg、0.25 mmol)の溶液に、 SOCl_2 (58.1 mg、0.49 mmol)およびDMF(2滴)を添加した。混合物を80℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮して、生成物(55.3 mg、粗製、黄色の固形物)を得た。MS(ESI): 251.00 [M+H]⁺。

e) 8-((4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-7-フルオロピロロ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H)-オンの調製: CH_3CN (5 mL)中の8-(ブromoメチル)-7-フルオロピロロ[1, 2-c]キナゾリン-5(6H)-オン(20.0 mg)、KI(1.3 mg、0.01 mmol)およびN, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(22.5 mg、0.10 mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (44.2 mg、0.32 mmol)を室温で添加した。得られた懸濁液を、80℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去した。残留物を分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、標的化合物(7.2 mg、白色固形物、収率: 19.5%)を得た。MS(ESI): 449.20 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.67 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 4H), 2.

7.5 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.59 – 2.55 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).

実施例 49

7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン

a) 塩化4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボニルの調製: SOCl₂ (5 mL) 中の4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (175.0 mg、1.35 mmol、1.0 当量) の懸濁液を、窒素下、80℃で2時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、生成物 (160 mg、粗製、白色固形物) を得た。

b) 4-フルオロ-3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)安息香酸メチルの調製: THF (3 mL) 中の3-アミノ-4-フルオロ安息香酸4-フルオロ-1H-メチル (218 mg、1.3 mmol) の溶液に、LiHMDS (THF 中 1.0 M、3.2 mL) を窒素下、0℃で添加した。混合物を0℃で15分間撹拌し、次いで、塩化4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボニル (160.0 mg、1.1 mmol、2 mL の THF 中) の溶液を滴下して添加し、混合物を0℃で0.5時間撹拌した。反応が完了した後、水 (10 mL) を添加して LiHMDS をクエンチし、混合物を EA (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取 TLC (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、生成物 (110 mg、白色固形物、収率: 36%) を得た。MS (ESI): 282.00 [M+H]⁺。

c) 3-フルオロ-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-7-カルボン酸メチルの調製: DMSO (10 mL) 中の4-フルオロ-3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)安息香酸メチル (100 mg、0.4 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (194 mg、1.4 mmol) を窒素下、室温で添加した。混合物を、密封管中にて、120℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、水 (20 mL) を添加し、混合物を EA (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物 (85 mg、白色固形物、収率 91%) を得た。MS (ESI): 262.05 [M+H]⁺。

d) 3-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オンの調製: THF (3 mL) および H₂O (1 mL) 中の3-フルオロ-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-7-カルボン酸メチル (85 mg、0.33 mmol) の溶液に、LiAlH₄ (THF 中 1.0 M、1.3 mL) を窒素下、0℃で添加した。混合物を0℃で10分間撹拌し、混合物を水 (3 mL) でクエンチし、1 M NaOH 水溶液 (1 mL) を添加した。得られた混合物を、室温で15分間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を (MeOH/EA = 2/3) で洗浄して、生成物 (70 mg、白色固形物、収率: 92%) を得た。MS (ESI): 234.00 [M+H]⁺。

e) 7-(クロロメチル)-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オンの調製: DCM (3 mL) 中の3-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オン (50 mg、0.22 mmol) の懸濁液に、DMF (1.0 mg、0.01 mmol) および SOCl₂ (153 mg、1.3 mmol) を窒素下、0℃で添加した。混合物を0℃で10分間撹拌し、混合物を真空中で濃縮して、生成物 (54.0 mg、粗製、黄色固形物) を得た。MS (ESI): 252.20 [M+H]⁺。

f) 7-((4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]キノキサリン-4(5H)-オンの調製: アセトニトリル (5 mL) 中の8-(クロロメチル)-10-フルオロピロロ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オン (54 mg、0.2 mmol) の溶液に、KI (3.6 mg、0.02 mmol)、6-フルオロ-N-メチル-5

10

20

30

40

50

ー（ピペラジン-1-イル）ピコリンアミド（52 mg、0.2 mmol）および K_2CO_3 （146.2 mg、1.1 mmol）を窒素下、室温で添加した。混合物を、80℃で2時間撹拌した。混合液に水（10 mL）を加え、EA（5 mL×3）で抽出した。有機相を濃縮し、残留物を分取TLC（DCM/MeOH=20/1）により精製して、標的化合物（20.8 mg、白色固形物、2ステップ収率：21%）を得た。

実施例 50

8-（（4-（2-メチル-6-（メチルカルバモイル）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）メチル）-7-フルオロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5（6H）-オン

a) 4-アミノ-7-ブロモ-8-フルオロキナゾリン-2（1H）-オンの調製：DCM（5 mL）中の2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロベンゾニトリル（800 mg、3.72 mmol）およびイソシアン酸クロロスルホニル（632 mg、4.48 mmol）の混合物を、室温で3時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残留物に飽和 $NaHCO_3$ 水溶液（10 mL）を添加し、得られた混合物を100℃で1時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、濾過した。固形物を水（10 mL）で洗浄し、乾燥させて、生成物（780 mg、オフホワイト固形物、収率：79%）を得た。MS（ESI）： 257.96 $[M+H]^+$ 。

b) 8-ブロモ-7-フルオロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5（6H）-オンの調製：DMF（5 mL）中の4-アミノ-7-ブロモ-8-フルオロキナゾリン-2（1H）-オン（190 mg、0.74 mmol）の溶液に、2-クロロアセトアルデヒド（287 mg、3.68 mmol）および酢酸ナトリウム（151 mg、1.84 mmol）を添加した。混合物を、100℃で3時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、濾過した。固形物を水（5 mL）で洗浄し、乾燥させて、生成物（95 mg、灰色固形物、収率：46%）を得た。MS（ESI）： 281.96 $[M+H]^+$ 。

c) 7-フルオロ-8-（ヒドロキシメチル）イミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5（6H）-オンの調製：ジオキサン（5 mL）中の8-ブロモ-7-フルオロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5（6H）-オン（90 mg、0.32 mmol）の溶液に、 Bu_3SnCH_2OH （123 mg、0.38 mmol）および $Xphos-Pd-G2$ （25 mg、0.03 mmol）を室温で添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下、90℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、KFの溶液（1 M水溶液、5 mL）を室温で添加し、混合物を室温で10分間撹拌し、濾過し、濾液をEA（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、PEおよびEAの混合溶媒（PE：EA=1：1、50 mL）で粉碎し、固形物を濾過によって収集して、生成物（61 mg、白色固形物、収率：81%）を得た。MS（ESI）： 234.06 $[M+H]^+$ 。

d) 8-（ブロモメチル）-7-フルオロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5（6H）-オンの調製：DCM（5 mL）中の7-フルオロ-8-（ヒドロキシメチル）イミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5（6H）-オン（90 mg、0.38 mmol）の溶液に、 PBr_3 （514 mg、1.9 mmol）を N_2 下、0℃で添加した。混合物を室温まで加温し、2時間撹拌した。次いで、反応物を減圧下で濃縮し、残留物をDCM（5 mL）で粉碎し、固形物を濾過により収集して、生成物（65 mg、白色固形物、収率65%）を得た。MS（ESI）： 295.90 $[M+H]^+$ 。

e) 8-（（4-（2-メチル-6-（メチルカルバモイル）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）メチル）-7-フルオロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5（6H）-オンの調製： CH_3CN （10 mL）中の8-（ブロモメチル）-7-フルオロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5（6H）-オン（30 mg、0.17 mmol）、KI（3.0 mg、0.015 mmol）およびN,6-ジメチル-5-（ピペラジン-1-イル）ピコリンアミド（46.1 mg、0.18 mmol）の溶液に、DIEA（97.1 mg、0.75 mmol）を室温で添加した。得られた溶液を、80℃で2時間撹拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去した。残留物を分取TLC（DCM： 50

MeOH = 10 : 1) により精製して、標的化合物 (36.8 mg、白色固形物、収率 : 80%) を得た。

以下の実施例 51 ~ 60 の化合物を、実施例 49 に記載されるものと同様の合成方法 (スキーム 5) を用いて調製し ; 実施例 61 ~ 65 の化合物を、実施例 50 に記載されるものと同様の合成方法 (スキーム 6) を用いて調製した。

【0284】

【表 8 - 1】

実施例	化合物	MW	LC-MS(ESI)	¹ H NMR(400MHz)
49		453.45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.85 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.20 - 3.18 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 - 2.56 (m, 4H).
50		449.49	452.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.06 (br, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.94-2.92 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.56 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
51		463.52	464.15 [M+H] ⁺	CD ₃ OD: δ 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
52		467.48	/	/
53		453.45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.57 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39-8.35 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.17-3.14 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56-2.53 (m, 4H).
54		469.91	470.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.62 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.64-2.58 (m, 4H).

【0285】

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

55		453.45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.38 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.32 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.18 – 3.06 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.70 – 2.61 (m, 4H).
56		469.91	470.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.45 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.41–8.37 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.10 – 3.08 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.62 – 2.59 (m, 4H).
57		463.52	464.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.39 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.93–2.85 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61–2.52 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
58		467.48	468.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.36 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.18 – 3.06 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
59		483.93	484.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.42 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.00 – 2.87 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.67 – 2.58 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
60		487.90	488.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.41 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 4H).
61		453.45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.37–8.35 (m, 1H), 7.90–7.87 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.31–7.29 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.18–3.14 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59–2.57 (m, 4H).
62		467.48	468.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.06 (s, 1H), 8.41–8.38 (m, 1H), 7.91–7.89 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55–7.50 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.24–3.14 (m, 2H), 3.18–3.14 (m, 4H), 2.59–2.57 (m, 4H), 1.05 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
63		463.52	464.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.43–8.38 (m, 1H), 7.91–7.88 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45–7.43 (m, 2H), 7.34–7.31 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.27–3.24 (m, 2H), 2.91–2.90 (m, 4H), 2.59–2.57 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.06 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
64		479.49	480.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.05 (br, 1H), 8.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.91–7.89 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54–7.52 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.18–3.14 (m, 4H), 2.81–2.80 (m, 1H), 2.59–2.57 (m, 4H), 0.62–0.60 (m, 4H).
65		475.53	476.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.05 (br, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91–7.89 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44–7.42 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.91–2.90 (m, 4H), 2.81–2.80 (m, 1H), 2.59–2.57 (m, 4H), 0.66–0.64 (m, 2H), 0.61–0.60 (m, 2H).

10

20

30

40

実施例 6 6

7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (エチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロフロ [2 , 3 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン

a) 3 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) フラン - 2 - カルボン酸エチルの調製 : DMF (125 mL) 中の 1 , 4 - ジブロモ - 2 - フルオロ - 3 - ニトロベンゼン (12.5 g、42.09 mmol) の溶液に、(2 - (エトキシカルボニル) フラン - 3 - イル) ボロン酸 (7.74 g、42.09 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ ジクロロメタン複合体 (3.43 g、4.21 mmol) および Cs₂CO₃ (41

50

． 2 g、126.26 mmol) を添加した。混合物を、100℃で3時間撹拌した。反応混合物に水 (150 mL) を添加し、得られた混合物を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー (石油エーテル中 0～5% 酢酸エチルの溶出勾配) により精製して、生成物 (7.16 g、黄色油状物、収率：48%) を得た。MS (ESI) : 357.90 [M-H]⁺。

b) 7-ブromo-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H) -オンの調製：AcOH (100 mL) 中の 3-(4-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロフェニル) フラン-2-カルボン酸エチル (5.4 g、15.08 mmol) の溶液に、Fe 粉末 (4.2 g、75.39 mmol) を添加した。得られた混合物を、80℃で3時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濃縮し、フラッシュシリカクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0～5% メタノールの溶出勾配) により精製して、生成物 (3.07 g、黄色の固形物、収率 72%) を得た。MS (ESI) : 281.95 [M-H]⁺。

c) 6-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル) フロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H) -オンの調製：ジオキサン (60 mL) 中の 7-ブromo-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H) -オン (3.07 g、10.89 mmol) の溶液に、(トリブチルスタンニル) メタノール (5.24 g、16.33 mmol) および Xphos Pd G2 (857.6 mg、1.09 mmol) を室温で添加した。混合物を、100℃で3時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過した。濾過ケーキを DMF で洗浄し、DMF 相を濃縮し、ジクロロメタンで洗浄して、生成物 (1.2 g、白色固形物、収率 47%) を得た。MS (ESI) : 234.05 [M-H]⁺。

d) 7-(ブromoメチル)-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H) -オンの調製：DCM (50 mL) 中の 6-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル) フロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H) -オン (1.2 g、5.15 mmol) の溶液に、三臭化リン (2.8 g、10.30 mmol) を添加した。混合物を、室温で16時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮して、生成物 (1.4 g、粗製、白色の固形物、収率 92%) を得、これをさらに精製することなく次のステップでを使用した。MS (ESI) : 295.85 [M-H]⁺。

e) 7-(4-(2-フルオロ-6-(エチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル)-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H) -オンの調製：アセトニトリル (20 mL) 中の 7-(ブromoメチル)-6-フルオロフロ [2, 3-c] キノリン-4 (5H) -オン (52.7 mg、0.18 mmol)、KI (3.0 mg、0.02 mmol) および N-エチル-6-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル) ピコリンアミド (45.0 mg、0.18 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (73.9 mg、0.54 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を、80℃で3時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾過ケーキを分取 HPLC により精製して、標的化合物 (35.2 mg、白色固形物、収率 42%) を得た。

以下の実施例 67 および 68 の化合物を、実施例 66 に記載されるものと同様の合成方法 (スキーム 7) を用いて調製し；実施例 69～71 の化合物を、実施例 1 に記載されるものと同様の合成方法 (スキーム 1) を用いて調製し；実施例 72～73 の化合物を、実施例 48 に記載されるものと同様の合成方法を用いて調製し；実施例 74～87 の化合物を、実施例 40 に記載されるものと同様の合成方法 (スキーム 4) を用いて調製した。

[0286]

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

実施例	化合物	MW	LC-MS(ESI)	¹ H NMR(400MHz)
66		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.32–3.20 (m, 2H), 3.20–3.08 (m, 4H), 2.66–2.55 (m, 4H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
67		479.49	480.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.88 (s, 1H), 8.35–8.33 (m, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.21–3.11 (m, 4H), 2.90–2.77 (m, 1H), 2.65–2.55 (m, 4H), 0.76–0.52 (m, 4H).
68		469.90	470.1 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.88 (s, 1H), 8.43 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.17–3.03 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.68–2.56 (m, 4H).
69		445.53	446.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.26 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16–7.06 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.95–2.84 (s, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.59–2.48 (s, 4H), 2.45 (s, 3H).
70		431.50	432.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.59 (s, 1H), 8.49–8.34 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.95–2.89 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.60–2.50 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
71		445.53	446.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.66 (s, 1H), 8.43–8.30 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.96–2.85 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.64–2.51 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
72		449.49	450.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.78 (s, 1H), 8.39 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 11.6, 7.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.00–2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66–2.55 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
73		453.45	454.1 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.38 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.33–7.27 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.16–3.10 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59–2.53 (m, 4H).
74		432.53	433.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.70 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.99–2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61–2.49 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).

【 0 2 8 7 】

【表 9 - 2】

75		446.56	447.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.38 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 – 2.51 (m, 4H), 2.53 – 2.48 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).
76		450.52	/	/
77		454.48	/	/
78		464.55	/	/
79		468.51	/	/
80		449.53	/	/
81		453.49	/	/
82		451.50	/	/
83		455.47	/	/
84		451.50	/	/
85		455.47	/	/
86		451.50	/	/
87		455.47	/	/

実施例 8 8

7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 4 - オン

a) (3 - アミノ - 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) メタノールの調製 : AcOH (25 mL) 中の (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) メタノール (1 . 6 g 、 7 . 2 mmol) の溶液に、鉄粉 (1 . 2 g 、 21 . 6 mmol) を室温で添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下、85℃で1時間攪拌した。混合物を室温までゆっくり冷却した。水 (50 mL) を添加し、混合物をEA (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有

機相を飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、PE および EA の混合溶媒 (PE / EA = 20 : 1、10 mL) で粉碎して、生成物 (900 mg、橙色固形物、収率 : 56 %) を得た。MS (ESI) : 219.90 [M+H]⁺。

b) (3-アミノ-2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノールの調製 : ジオキサン (10 mL) 中の (3-アミノ-4-ブromo-2-フルオロフェニル)メタノール (730 mg、3.3 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラート)ジボロン (1.1 g、4.0 mmol)、KOAc (980 mg、10.0 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (239 mg、0.3 mmol) を N₂ 下、添加した。得られた混合物を、100℃で一晩攪拌した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却した。得られた混合液に水 (50 mL) を添加し、EA (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (PE / EA = 3 / 1) により精製して、生成物 (0.6 g、黄色油状物、収率 : 68 %) を得た。MS (ESI) : 267.85 [M+H]⁺。

c) 3-(2-アミノ-3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの調製 : ジオキサン (5.0 mL) および H₂O (1.0 mL) 中の (3-アミノ-2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール (0.4 g、1.4 mmol) の溶液に、3-bromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (284 mg、1.4 mmol)、K₂CO₃ (0.6 g、4.2 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (80 mg、0.1 mmol) を N₂ 雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、N₂ 雰囲気下、100℃で一晩攪拌した。混合物を室温までゆっくり冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、生成物 (0.4 g、粗製、褐色固形物) を得た。

d) 6-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンの調製 : AcOH (5 mL) 中の 3-(2-アミノ-3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.4 g、1.4 mmol) の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を PE : EA = 1 : 1 (5 mL) で 3 回粉碎して、生成物 (0.4 g、粗製、褐色固形物) を得た。MS (ESI) : 248.00 [M+H]⁺。

e) 7-(ブromoメチル)-6-フルオロ-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンの調製 : HBr (H₂O 中 48%、18 mL) 中の 6-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン (0.4 g、1.6 mmol) の溶液を、85℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、生成物 (0.4 g、粗製、褐色の固形物) を得た。MS (ESI) : 309.90 [M+H]⁺。

f) 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オンの調製 : 7-(ブromoメチル)-6-フルオロ-2-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン (0.1 g、0.4 mmol)、KI (7.0 mg、0.04 mmol) および 6-フルオロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド (165 mg、1.3 mmol) の溶液に、DIEA (81 mg、0.6 mmol) を N₂ 下、室温で添加した。得られた混合物を、80℃で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取 HPLC により精製して、標的化合物 (10.0 mg、白色固形物、4 ステップ収率 : 5.0 %) を得た。

以下の実施例 89 ~ 100 の化合物を、実施例 1 に記載されるものと同様の合成方法 (スキーム 1) を用いて調製し ; 実施例 101 ~ 118 の化合物を、実施例 66 に記載される

ものと同様の合成方法（スキーム 7）を用いて調製し；実施例 119～120 の化合物を、実施例 48 に記載されるものと同様の合成方法を用いて調製した。

【0288】

【表 10 - 1】

実施例	化合物	MW	LC-MS(ESI)	¹ H NMR(400MHz)
88		463.52	464.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.05 (br, 1H), 8.61-8.55 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.69 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.97-2.90 (m, 4H), 2.64-2.56 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
89		463.52	464.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.01-2.92 (m, 4H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).
90		467.48	468.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.05 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.43-8.35 (m, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.63-7.47 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.18-3.12 (m, 4H), 2.75 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.62-2.54 (m, 4H).
91		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 3.64 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.19-3.14 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.64-2.61 (m, 4H).
92		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.34 (s, 1H), 8.44-8.38 (m, 1H), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.20-3.14 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64-2.56 (m, 4H).
93		467.48	468.30 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38-8.85 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 6.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.18-3.08 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60-2.54 (m, 4H).
94		454.44	455.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.19 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.19-3.13 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63-2.57 (m, 4H).
95		454.44	455.00 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 9.04 (s, 1H), 8.44-8.36 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.55f (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64-2.57 (m, 4H).
96		468.46	469.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.88 (br, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.61-2.57 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).

【0289】

10

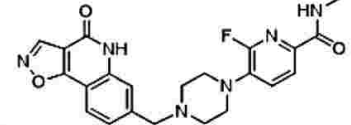
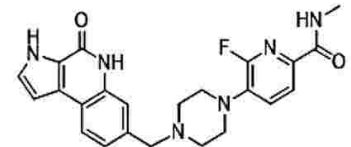
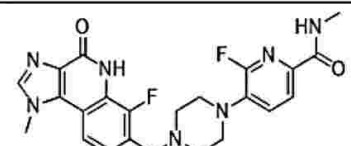
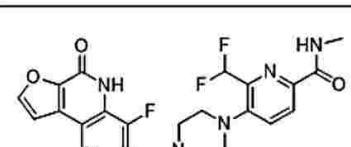
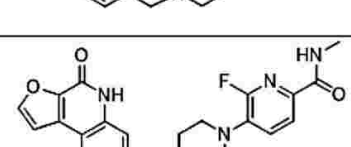
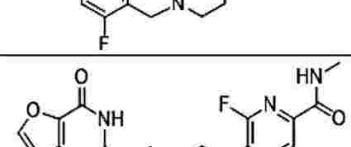
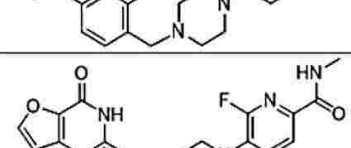
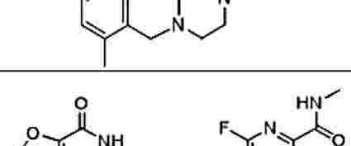
20

30

40

50

【表 10-2】

97		468.46	469.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.92 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.67-2.60 (m, 4H), 2.56 (s, 3H).
98		436.45	/	/
99		434.48	435.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.19 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 15.7, 7.9 Hz, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.35 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.23-3.15 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60-2.53 (m, 4H).
100		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.41 (s, 1H), 8.37 (q, J = 5.4, 5.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.7, 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.18-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61-2.52 (m, 4H).
101		485.47	486.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.91 (s, 1H), 8.40 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.06-2.93 (m, 4H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.67-2.59 (m, 4H).
102		453.45	454.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.91 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65-2.58 (m, 4H).
103		449.49	450.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.78 (s, 1H), 8.41-8.34 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87f-7.73 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.1-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56-2.51 (m, 4H), 3.33 (s, 3H).
104		449.49	450.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.73 (s, 1H), 8.41-8.36 (m, 1H), 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.54 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
105		469.90	470.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.92 (br, 1H), 8.44-8.38 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.21-3.14 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.67-2.61 (m, 4H).

【0290】

10

20

30

40

50

【表 10-3】

106		439.42	440.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.84 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 4H), 2.61 - 2.51 (m, 4H).
107		453.45	/	/
108		503.46	/	/
109		452.46	453.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.85 (s, 1H), 8.63-8.59 (m, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 4H).
110		463.45	464.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.30-8.21 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.20-3.11 (m, 4H), 2.65-2.57 (m, 4H).
111		476.49	/	/
112		435.46	436.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.83 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.16-3.14 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.51 (m, 4H).
113		417.47	418.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.83 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 8.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.24-3.22 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.51 (m, 4H).
114		435.46	436.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.72 (s, 1H), 8.44-8.40 (m, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.09-3.17 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.59-2.56 (m, 4H).
115		453.45	454.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.09 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.15 - 3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 4H).

【0291】

10

20

30

40

50

【表 10 - 4】

116		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.46-8.36 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 4H), 2.51 (d, J = 2.7 Hz, 3H).
117		471.44	/	/
118		417.47	418.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.69 (br, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.24-3.22 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.51 (m, 4H).
119		449.49	450.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.43 - 8.29 (m, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
120		453.45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.79 (s, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 4H).

10

20

実施例 121

7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 6 - ジフルオロピラゾロ [1 , 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン

30

a) 塩化 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルの調製 : SOCl_2 (12 mL) 中の 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (1.1 g、8.5 mmol) の溶液を、80℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮して、生成物 (1.0 g、白色の固形物、収率 : 83%) を得た。

b) N - (3 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミドの調製 : THF (15 mL) 中の 3 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロアニリン (1.5 g、7.4 mmol) の溶液に、LiHMDS (THF 中 1 M、20.2 mL、20.2 mmol) を窒素下、0℃で添加した。混合物を0℃で30分間攪拌し、THF (10 mL) 中の塩化 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル (1.0 g、6.7 mmol、1.0 当量) を滴下して添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、室温まで1.5時間加温した。混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EA (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (PE / EA = 5 / 1) により精製して、生成物 (1.5 g、黄色固形物、収率 : 72%) を得た。MS : 319.95 [M+H]⁺、321.95 [M+H+2]⁺。

40

c) 7 - ブロモ - 3 , 6 - ジフルオロピラゾロ [1 , 5 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オンの調製 : DMSO (15 mL) 中の N - (3 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (1.5 g、4.7 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (2.6 g、18.7 mmol、4.0 当量) を窒素下で添

50

加した。混合物を、100℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却した。混合物を水（20mL）でクエンチし、EA（20mL × 3）で抽出した。次いで、有機相を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（C18、水／アセトニトリル＝55／45）により精製して、白色固形物として表題化合物を得て、これを更に精製することなく次のステップに直接使用した。MS（ESI）： 300.00 [M+H]⁺、302.00 [M+H+2]⁺。

d) 3, 6-ジフルオロ-7-(ヒドロキシメチル)ピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オンの調製：乾燥ジオキサン（12mL）中の7-ブロモ-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン（1.2g、4.0mmol）の溶液に、Xphos Pd G₂（314.7mg、0.4mmol）および（トリブチルスタンニル）メタノール（3.9g、12mmol）を窒素下で添加した。混合物を、80℃で4時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、KF水溶液（1M、24mL）を添加した。得られた混合物を濾過し、濾液をEA（20mL × 3）で抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（DCM／MeOH＝1／0～100／1～80／1～50／1）により精製して、生成物（260.0mg、白色固形物、2ステップ収率：22%）を得た。MS（ESI）： 252.10 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： δ 11.94（s, 1H）, 8.20（d, J = 3.8 Hz, 1H）, 7.89（d, J = 8.6 Hz, 1H）, 7.36（t, J = 7.7 Hz, 1H）, 5.44（t, J = 5.8 Hz, 1H）, 4.61（d, J = 5.5 Hz, 2H）。

e) 7-(ブロモメチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オンの調製：HBr（水中48%、20mL）中の3, 6-ジフルオロ-7-(ヒドロキシメチル)ピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン（200.0mg、0.8mmol）の溶液を、窒素下、80℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、生成物（261.0mg、白色固形物、収率：96%）を得た。MS（ESI）： 313.95 [M+H]⁺、315.95 [M+H+2]⁺。

f) 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)キノキサール-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オンの調製：アセトニトリル（5mL）中の7-(ブロモメチル)-3, 6-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]キノキサリン-4(5H)-オン（53.0mg、0.2mmol）の溶液に、KI（3.4mg、0.02mmol）、N, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド塩酸塩（47.0mg、0.2mmol）、DIEA（129.0mg、1.0mmol）を窒素下、室温で添加した。混合物を、80℃で4時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物を分取TLC（DCM／MeOH＝10／1）により精製して、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC（水／アセトニトリル＝42／58%、0.1% HCOOH）により精製して、表題化合物（48.8mg、白色固形物、収率：62%）を得た。

実施例121～128の化合物を、実施例121に記載されるものと同様の合成方法（スキーム8）を用いて調製した。

【0292】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

実施例	化合物	MW	LC-MS(ESI)	¹ H NMR(400MHz)
121		467.48	468.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.98 (s, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 1H), 8.22 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.66 – 2.56 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
122		471.44	472.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.40 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 – 2.55 (m, 4H).
123		471.44	/	/
124		466.49	467.30 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (s, 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.845 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.74-2.73 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 4H).
125		481.51	482.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (br, 1H), δ 8.45-8.42 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.24-3.22 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.07 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
126		493.52	494.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (br, 1H), δ 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.83-2.82 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 0.64-0.62 (m, 4H).
127		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (br, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.35-3.31 (m, 4H), 2.70 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.54-2.52 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
128		474.5	475.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.59-8.52 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.29-3.19 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).

10

20

30

40

実施例 1 2 9

7 – ((4 – (2 – フルオロ – 6 – (2 , 2 – ジフルオロエチルカルバモイル) ピリジン – 3 – イル) ピペラジン – 1 – イル) メチル) – 6 – フルオロ – 3 – メチルピラゾロ [1 , 5 – a] キノキサリン – 4 (5 H) – オン

a) (4 – ブロモ – 3 – フルオロ – 2 – ニトロフェニル) ヒドラジンの調製 : 濃塩酸 (3 6 % 水溶液、5 0 m l) 中の 4 – ブロモ – 3 – フルオロ – 2 – ニトロアニリン (5 . 0 g、2 1 . 3 m m o l) の溶液に、H₂O (5 0 m l) 中の NaNO₂ (1 4 . 4 g、6 4 . 0 m m o l) の溶液を – 1 0 ° C で滴下により添加した。混合物を、– 1 0 ° C で 1 時間攪拌した。混合物を – 3 0 ° C に冷却し、濃塩酸 (3 6 % 水溶液、5 0 m l) 中の S n C

50

$\text{L}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.6 g、23.4 mmol) の溶液を滴下により添加した。混合物を、 -30°C で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を水 (200 mL) 中に注いで、 NaHCO_3 固形物で溶液の pH を 7~8 に調整した。得られた混合液を、EA (100 mL $\times$ 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、生成物 (4.3 g、粗製、黄色の固形物、収率：81%) を得た。

b) 1-(4-ブロモ-3-フルオロ-2-ニトロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの調製：酢酸 (10 mL) 中の (4-ブロモ-3-フルオロ-2-ニトロフェニル) ヒドラジン (1.0 g、4.0 mmol) の溶液に、酢酸 (10 mL) 中の 4-(ジメチルアミノ)-3-メチル-2-オキソブタ-3-エン酸メチル (0.82 g、4.8 mmol) の溶液を室温で滴下により添加した。混合物を、 80°C で一晩攪拌した。反応が完了した後、混合物を氷水 (100 mL) 中に注いで、EA (100 mL $\times$ 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル (PE:EA=15:1) により精製して、生成物 (0.83 g、黄色固形物、収率：58%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.16-8.14 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

c) 7-ブロモ-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オンの調製：酢酸 (10 mL) 中の 1-(4-ブロモ-3-フルオロ-2-ニトロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (0.83 g、2.3 mmol) の溶液に、Fe 粉末 (0.65 g、11.6 mmol) を室温で添加した。混合物を、 80°C で一晩攪拌した。反応が完了した後、混合物を濾過し、濾液を水 (50 mL) および酢酸エチル (5 mL) で希釈し、次いで固形物を濾過によって収集して、生成物 (370 mg、灰白色固形物、収率：55%) を得た。MS (ESI): 295.90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 293.85 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.90 (br, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 2.38 (s, 3H)。

d) 6-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オンの調製：ジオキサン (100 mL) 中の 7-ブロモ-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (5.0 g、16.9 mmol) の溶液に、トリブチルスタニルメタノール (10.9 g、33.9 mmol) および Xphos Pd G2 (1.3 g、1.7 mmol) を室温で添加した。混合物を、窒素雰囲気下、 90°C で16時間攪拌した。反応が完了した後、KF (1 M、100 mL) の溶液を室温で添加した。混合物を、同じ温度で10分間攪拌し、濾過した。濾液を、EA (200 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を PE/EA (v/v=1:1) の混合物で粉碎し、固形物を濾過により収集して、表題化合物 (2.8 g、灰色固形物、収率：67%) を得た。MS (ESI): 248.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 246.00 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

e) 7-(ブロモメチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オンの調製：HBr (30 mL、 H_2O 中 48%) 中の 6-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オン (2.8 g、11.3 mmol) の溶液を、 80°C で2時間攪拌した。反応が完了した後、反応物を減圧下で濃縮して、生成物 (2.7 g、粗製、黄色固形物) を得た。MS (ESI): 309.90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 311.90 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ 。

f) 7-(4-(2-フルオロ-6-(2,2-ジフルオロエチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン-4 (5H)-オンの調製： CH_3CN (20 mL) 中の 7-(ブロモメチル)-6-フルオロ-3-メチルピラゾロ [1, 5-a] キノキサリン

－4（5H）－オン（193.8mg 粗製、0.63mmol）、KI（8.7mg、0.05mmol）およびN－（2，2－ジフルオロエチル）－6－フルオロ－5－（ピペラジン－1－イル）ピコリンアミド（150.0mg、0.52mmol）の溶液に、 K_2CO_3 （359.5mg、2.61mmol、5.0当量）を室温で添加した。得られた混合物を、80℃で3時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過した。固形物を分取HPLC（C18、水中のアセトニトリル5～50%、0.1% $HCOOH$ ）により精製して、標的化合物（21.8mg、白色固形物、収率：8.1%）を得た。実施例130～135、151～167、および203～204の化合物は、実施例129に記載されるものと同様の合成方法（スキーム9）を用いて調製し；実施例136～141の化合物は、実施例50に記載されるものと同様の合成方法（スキーム6）を用いて調製し；実施例142～144および149の化合物は、実施例1に記載されるものと同様の合成方法（スキーム1）を用いて調製し；実施例145の化合物は、実施例49に記載されるものと同様の合成方法（スキーム5）を用いて調製し；実施例146～148の化合物を、実施例66に記載されるものと同様の合成方法（スキーム7）を用いて調製し、実施例150の化合物は、実施例6に記載されるものと同様の合成方法（スキーム2）を用いて調製し、実施例168～202の化合物は、実施例121に記載されるものと同様の合成方法（スキーム8）を用いて調製し、実施例205の化合物は、実施例48に記載されるものと同様の合成方法を用いて調製した。

【0293】

10

20

30

40

50

【表 12-1】

実施例	化合物	MW	LC-MS(ESI)	¹ H NMR(400MHz)
129		517.49	518.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.72 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 10.6, 8.2 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.31 – 5.91 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 3.24 – 3.13 (m, 4H), 2.64 – 2.56 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
130		476.49	/	/
131		483.93	484.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.73 (s, 1H), 8.39 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.13 – 3.01 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).
132		499.5	500.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.42 – 8.36 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.99 – 2.94 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
133		517.49	518.20 [M+H] ⁺	CDCl ₃ : δ 8.72 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.83–7.77 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.12–3.06 (m, 4H), 3.03 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.73–2.67 (m, 4H), 2.56 (s, 3H).
134		449.49	450.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.26 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.70 – 2.58 (m, 1H), 2.51 – 2.46 (m, 1H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 1.66 – 1.50 (m, 1H).
135		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.77 (s, 1H), 8.20 – 8.13 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.93 – 2.87 (m, 1H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.67 – 2.62 (m, 1H), 2.57 – 2.46 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H).
136		463.52	464.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.13–2.97 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.58–2.64 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

【0294】

【表 12-2】

137		467.48	468.10 [M+H] ⁺	CD ₃ OD: δ 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 10.3, 8.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.31 – 3.23 (m, 4H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.74 – 2.64 (m, 4H), 2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H).
138		471.44	/	/
139		471.44	/	/
140		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.41 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.25 – 3.08 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.65 – 2.55 (m, 4H), 2.31 (s, 3H).
141		467.48	468.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.43-8.41 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.17 – 3.15 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.58 – 2.55 (m, 4H).
142		454.44	/	/
143		435.46	436.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.93 (s, 1H), 8.58 (d, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, 1.5 Hz, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.19 – 3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.59 – 2.53 (m, 4H).
144		436.45	437.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.69 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.16-3.15 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.53 (m, 4H).
145		435.46	436.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.45 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.37-8.36 (m, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.53 (m, 4H).
146		435.46	436.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.83 (s, 1H), 8.27 – 8.19 (m, 2H), 7.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.94 (dt, J = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 9.3, 6.9 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66 (dt, J = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.41 (dd, J =

10

20

30

40

【0295】

50

【表 12-3】

				9.5, 4.4 Hz, 1H), 2.22 (dq, $J = 13.3$, 6.9 Hz, 1H), 1.56 (dq, $J = 12.9$, 6.7 Hz, 1H).
147		503.46	504.15 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.74 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 14.1$, 8.2 Hz, 2H), 7.65 – 7.53 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 1H), 6.35 – 5.85 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.72 – 3.56 (m, 2H), 3.25 – 3.13 (m, 4H), 2.67 – 2.55 (m, 4H).
148		435.46	436.15 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.41 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.9$, 2.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.1$, 6.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.39 – 3.25 (m, 4H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 4H).
149		435.46	436.05 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.89 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.55 (d, 1.5 Hz, 1H), 8.38–8.36 (m, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.30 – 3.27 (m, 4H), 2.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.56 – 2.52 (m, 4H).
150		435.46	436.10 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (br, 1H), 8.41–8.40 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38–7.31 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.39 – 3.30 (m, 4H), 2.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.57 – 2.53 (m, 4H).
151		483.93	484.15 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.45–8.38 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.09–3.01 (m, 4H), 2.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.61–2.54 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
152		446.49	447.15 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.80 (s, 1H), 8.75–8.69 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.75 – 2.67 (m, 2H), 2.55 – 2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).
153		449.49	450.15 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.25–8.19 (m, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.2$, 2.7 Hz, 1H), 7.31–7.24 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.30–3.27 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.57–2.49 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
154		466.49	467.10 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.77 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98–7.82 (m, 2H), 7.58 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.25–3.10 (m, 4H), 2.74 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.60–2.52 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
155		482.94	483.20 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.39 (q, $J = 5.4$, 4.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 1H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 4H), 2.71 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 2.62 – 2.50 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).

10

20

30

40

【 0 2 9 6 】

【表 12 - 4】

156		523.54	524.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39–4.36 (m, 1H), 3.79–3.76 (m, 2H), 3.68–3.63 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.52–3.50 (m, 1H), 3.13 – 3.10 (m, 4H), 2.56–2.50 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.09 – 2.04 (m, 1H), 1.93–1.90 (m, 1H).
157		472.53	473.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30–7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.34 – 3.32 (m, 4H), 2.90 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.58 – 2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
158		458.50	459.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06–6.95 (br, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.26 – 3.22 (m, 4H), 2.58 – 2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
159		470.50	471.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54–7.49 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.14 – 3.12 (m, 4H), 2.57–2.55 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
160		489.56	490.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.78 (s, 1H), 8.27 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.70 – 2.58 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 1.18 – 1.13 (m, 2H), 1.0 – 0.93 (m, 2H).
161		466.49	467.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 1H), 6.73 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.31 – 3.24 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.57 – 2.50 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
162		462.53	463.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.21 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.90 – 2.80 (m, 4H), 2.70 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63–2.50 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
163		481.51	482.35 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.80 (s, 1H), 8.45–8.39 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.20–3.12 (m, 4H), 2.91 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.63–2.56 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
164		435.44	436.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.79 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 2H), 7.54 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 4H), 2.64 – 2.54 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).

【0297】

【表 1 2 - 5】

165		464.48	465.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.63- 8.61 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.67 - 2.65 (m, 2H), 2.47 - 2.46 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).
166		481.51	482.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.73 (s, 1H), 8.41-8.37 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 3.79 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.31 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
167		477.50	478.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.59 (br, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.69 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H).
168		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.68 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.16 - 3.14 (m, 4H), 2.72 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
169		463.52	464.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.94 - 2.92 (m, 4H), 2.75 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
170		483.93	484.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 4H), 2.74 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
171		463.52	464.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.79 (s, 1H), 8.39 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.14 - 3.07 (s, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56 - 2.47 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
172		459.55	460.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.79 (s, 1H), 8.40 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.58 - 2.49 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
173		479.97	481.80 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.79 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

【 0 2 9 8 】

10

20

30

40

50

【表 12 - 6】

174		483.93	484.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.46 – 8.39 (m, 1H), 8.08 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.23 – 3.11 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.69 – 2.58 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
175		479.97	480.40 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.96 (s, 1H), 8.40 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.66 – 2.52 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
176		500.38	500.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.96 (s, 1H), 8.42 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.16 – 3.01 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.68 – 2.56 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).
177		471.44	472.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.97 (s, 1H), 8.40 – 8.38 (m, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56–7.51 (m, 1H), 7.15–7.12 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.16 – 3.13 (m, 4H), 2.72 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.55–2.53 (m, 4H).
178		487.90	488.40 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.00 (s, 1H), 8.45 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.00 – 7.84 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 4H).
179		521.45	522.35 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.50 (s, 1H), 8.40–8.33 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.15 – 3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59–2.54 (m, 4H).
180		485.47	486.35 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.27 – 3.23 (m, 2H), 3.19 – 3.13 (s, 4H), 2.63 – 2.48 (s, 4H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
181		497.48	498.60 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.18 – 3.12 (m, 4H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 4H), 0.67 – 0.62 (m, 4H).
182		471.44	472.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.94 (br, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28–8.23 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61–7.45 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.25–3.18 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.61–2.49 (m, 4H).

10

20

30

40

【0299】

50

【表 12 - 7】

183		467.48	468.15 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.87 (br, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 8.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.93-2.91 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
184		487.90	488.10 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.89 (br, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.10-3.07 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.61-2.59 (m, 4H).
185		474.46	475.25 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.35 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.13-3.10 (m, 4H), 2.59-2.54 (m, 4H).
186		521.45	522.05 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 6.10 (tt, J = 56.6, 4.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.62 (dt, J = 15.3, 5.1 Hz, 2H), 3.22-3.14 (m, 4H), 2.62-2.57 (m, 4H).
187		478.46	479.10 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.56-8.54 (m, 1H), 8.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.62-2.60 (m, 4H).
188		470.45	471.05 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.59-8.57 (m, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.92 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.75-2.72 (m, 4H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 4H).
189		467.48	468.05 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.04 (s, 1H), 8.42 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60-2.56 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).
190		463.52	464.10 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.03 (s, 1H), 8.43 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.62-2.54 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).
191		483.93	484.05 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.03 (s, 1H), 8.44 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.14-3.02 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64-2.54 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).

10

20

30

40

【0300】

50

【表 12 - 8】

192		487.90	488.55 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.39 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 10.7, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64-2.52 (m, 4H).
193		483.93	484.25 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.44 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 11.4, 8.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 4H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).
194		504.35	504.10	DMSO-d ₆ : δ 8.45 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.18-3.08 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.72-2.58 (m, 4H).
195		439.40	440.05 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 4H).
196		485.47	486.10 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.41-8.37 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 3.80 (br, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
197		468.44	469.05 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.63- 8.61 (m, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.67 - 2.64 (m, 2H), 2.47 - 2.46 (m, 2H).
198		481.46	482.05 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.64 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.69 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H).
199		501.92	502.20 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.92 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.17-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60-2.51 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).
200		481.51	482.35 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.71 (s, 1H), 8.38 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.15-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.50-2.61 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
201		528.47	529.15 [M-H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.61-8.56 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.45-3.38 (m, 4H), 2.782(d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.68-2.61 (m, 4H).

10

20

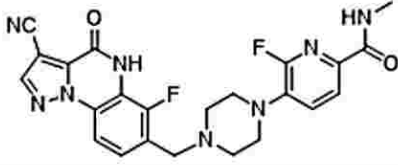
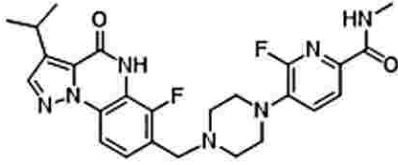
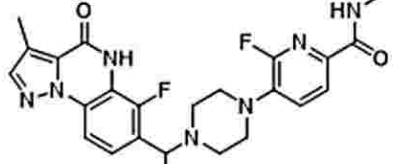
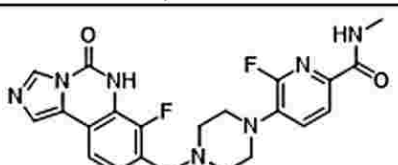
30

40

【0301】

50

【表 12-9】

202		478.46	479.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.71 (s, 1H), 8.41 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.63-2.55 (m, 4H).
203		495.53	496.30 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.84 (s, 1H), 8.45-8.39 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.63-2.56 (m, 4H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
204		481.51	482.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.78 (s, 1H), 8.42-8.38 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
205		453.45	454.05	DMSO-d ₆ : δ 11.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.62-2.54 (m, 4H).

10

20

実施例 206

PARP1 および PARP2 化学発光アッセイ

組換えポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ 1 および 2 (PARP1 および PARP2) (40 ng 酵素/ウェル) の溶液と試験される各化合物とを混合した。溶液を、ヒストン混合物でコーティングされた 96 ウェルプレートに添加し、室温で 1 時間インキュベートし、次いで、0.3 ng/mL のストレプトアビジン-HRP (50 μL) を各ウェルに添加した。プレートを、室温で 30 分間インキュベートした。最後に、プレートをストレプトアビジン-HRP で処理し、続いて ELISA ECL 基質を添加して、化学発光リーダーを使用して測定することができる化学発光を生成した。試験した化合物の PARP 1 / 2 酵素活性に対する阻害率を、以下の式に従って計算した。

30

【0302】

【数 1】

$$\text{阻害率(\%)} = \frac{\text{陽性対照の読み取り値} - X}{\text{陽性対照の読み取り値} - \text{陰性対照の読み取り値}}$$

IC₅₀ 値は、XL Fit ソフトウェアを使用して、S 字型用量反応曲線方程式をあてはめることによって得られる。曲線方程式は、 $Y = 100 / (1 + 10^{-(\log C - \log IC_{50})})$ であり、C は、化合物濃度である。

40

表 1 は、PARP1 および PARP2 の酵素活性 (IC₅₀) に対する化合物の阻害効果をまとめる。

【0303】

50

【表 1 3 - 1】

表 1

実施例	IC ₅₀ (nM)		実施例	IC ₅₀ (nM)	
	PARP1	PARP2		PARP1	PARP2
1	1.52	78.02	89	5.81	3411.11
2	1.42	598.05	91	4.25	941.60
3	1.08	18.32	92	0.44	199.34
5	0.77	10.10	93	0.59	8263.67
6	0.70	168.25	99	5.94	>10000
7	1.16	910.27	102	1.89	1333.2
8	1.15	54.87	103	4.26	666.81
9	2.45	3279.51	104	5.85	486.81
10	8.24	>10000	109	0.83	5365.50
11	1.28	597.55	112	0.26	157.60
12	1.11	6367.68	113	0.13	14.96
14	1.86	>10000	115	0.47	340.42
21	0.66	13.26	118	0.53	273.36
25	3.39	2487.95	120	1.87	683.48
26	4.43	2422.02	121	1.06	2821.75
28	2.42	2063.11	122	0.53	462.44
30	137.83	>10000	126	0.48	731.1
34	2.52	708.72	127	1.44	477
35	2.92	584.41	128	0.48	2504
38	0.67	16.90	129	0.50	>10000
40	0.60	459.06	131	0.45	>10000
43	0.39	5582.64	133	0.57	>10000
44	0.41	898.48	136	1.77	930.61
45	0.64	278.38	137	2.16	266.44
46	0.95	194.32	140	0.84	1251
47	0.86	504.14	141	1.29	1893
48	1.76	1983.97	143	0.46	165.66
49	1.15	69.96	144	0.23	610.45
50	2.13	>10000	147	0.56	2397
51	0.90	30.59	151	0.50	1214.86
53	0.25	468.85	152	0.85	>1111.11
54	0.52	647.98	165	0.26	>3333
55	0.47	775.76	166	0.21	801
56	0.68	1567.56	167	0.33	397
57	1.95	>10000	168	0.61	145.14
58	1.38	>10000	177	0.32	93.45

【 0 3 0 4】

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

59	0.43	697.91	178	0.28	1389.17
60	0.42	195.17	179	0.50	67.13
61	2.23	7255.79	180	0.24	431
62	3.49	>10000	181	0.23	314.97
63	3.86	>10000	182	0.32	93.45
64	2.73	5450.65	183	0.28	1389.17
65	4.53	>10000	184	0.50	67.13
66	1.72	5003.88	185	0.24	431.00
67	0.72	1719.08	188	0.40	1543
68	0.52	1874.90	196	0.15	371
69	0.77	5776.39	197	0.15	774
70	2.60	>10000	199	0.16	17.93
71	3.30	636.35	204	0.68	>10000
72	1.08	1834.51			
74	3.31	2978			
75	8.38	2381.59			

10

20

P A R P 2 酵素と比較して、試験した化合物のほとんどは、P A R P 1 酵素に対して強力かつ選択的な阻害効果を有する。

実施例 2 0 7

B R C A 変異ヒト乳癌 M D A - M B - 4 3 6 細胞株に対する増殖阻害アッセイ

細胞を完全培地（D M E M 培地 + 1 0 % F B S + インスリン + グルタチオン）中で培養した。コンフルエンスが約 8 0 % に達したとき、細胞が消化され、1 m L のピペットで皿の底部から穏やかに分注した。細胞懸濁液を収集し、5 0 0 r p m で 3 分間遠心分離した。上清を廃棄し、細胞ペレットを完全培地中に再懸濁させた。細胞を、適切な割合で培養皿に播種し、次いで、3 7 ° C にて、5 % C O ₂ インキュベーター中で培養した。細胞が最適な状態であり、コンフルエンスが 8 0 % に達したときにアッセイを実施した。対数増殖期の細胞を取って遠心分離し、培養上清を除去した。細胞を新鮮な完全培地中に再懸濁させ、計数した。再懸濁した細胞を、9 6 ウェルプレート中に 3 0 0 0 / ウェルで播種し、3 7 ° C の、5 % C O ₂ インキュベーターで一晩インキュベートした。化合物を以下のように調製した：5 μ L の 1 0 0 0 × 化合物溶液を 1 2 0 μ L の培地に添加することによって、1 0 0 0 × 希釈試験した化合物溶液を 4 0 × 試験化合物溶液に調製した（2 5 倍希釈）。溶液を振動により混合した。0 . 1 % D M S O を対照として使用した。

翌日、細胞を接種した 9 6 ウェルプレートをインキュベーターから取り出し、培養上清を除去した。次いで、上述の 4 0 × 試験化合物溶液 1 9 5 u L / ウェルおよび 5 μ L / ウェルを、それぞれ 9 6 ウェルプレートに添加した。最後に、プレートを、3 7 ° C の 5 % C O ₂ インキュベーター中で 7 日間インキュベートした。化合物を含有する培地を 4 日目に交換した。7 日後、2 0 μ L の C C K - 8 を各ウェルに添加し、穏やかに振盪し、次いで 4 時間培養した。インキュベーション後、プレートを 5 分間振盪した。多機能読み出し機器を使用して、波長 4 5 0 n m または 6 5 0 n m の吸光度値をそれぞれ記録した（O D = 4 5 0 n m の吸光度値 - 6 5 0 n m の吸光度値）。

ソフトウェア Graph Pad Prism 6 . 0 によってデータを解析した。細胞増殖に対する化合物の阻害活性を、座標として化合物濃度に対する細胞生存率を使用してプロットした。細胞生存率 % = (O D _{化合物} - O D _{バックグラウンド}) / (O D _{D M S O} - O D _{バックグラウンド}) × 1 0 0 。 I C _{5 0} 値は、S 字型用量反応曲線方程式によってあてはめ

30

40

50

られた： $Y = 100 / (1 + 10^{(\log C - \log IC_{50})})$ であり、 C は化合物濃度であった。

表2は、ヒト乳癌細胞MDA-MB-436の増殖に対する化合物の阻害効果データ（ IC_{50} ）をまとめる。

【0305】

【表14-1】

表2

実施例	$IC_{50}(nM)$	実施例	$IC_{50}(nM)$	実施例	$IC_{50}(nM)$
1	2.46	71	10.99	145	>100
2	1.15	72	28.97	146	>100
3	0.74	73	12.30	147	2.00
4	7.69	74	58.21	148	29.24
5	0.74	75	11.09	149	74.47
6	3.90	88	21.73	150	11.48
7	5.22	89	11.89	151	1.19
8	0.77	90	28.71	152	19.32
9	3.20	91	20.75	153	23.61
10	15.52	92	3.48	154	95.94
11	11.27	93	3.76	155	66.53
12	1.15	94	>100	156	6.08
14	21.33	95	>100	157	42.27
21	0.87	96	36.73	158	98.17
23	1.74	97	9.79	159	3.91
24	1.11	99	53.83	160	>100
25	61.80	100	>100	161	>100
26	>100	101	22.96	162	20.09
28	19.45	102	5.50	164	71.29
30	>100	103	12.45	165	2.75
34	5.06	104	31.99	166	16.22

【0306】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

35	8.24	105	>100	167	18.71
38	3.73	106	17.50	168	8.02
40	2.48	109	5.09	169	20.28
43	5.86	110	12.94	170	18.49
44	3.85	112	0.58	171	14.42
45	9.02	113	2.19	172	42.45
46	16.48	114	1.32	173	23.23
47	12.16	115	3.41	174	46.99
48	4.58	116	7.50	175	>100
49	1.04	118	1.56	176	>100
50	23.55	119	7.87	177	1.58
51	8.45	120	23.55	178	0.79
53	2.01	121	1.72	179	4.49
54	5.85	122	1.32	180	1.24
55	14.03	124	25.47	181	1.9
56	4.08	125	7.24	182	1.4
57	10.59	126	4.50	183	1.76
58	2.99	127	55.34	184	2.41
59	2.13	128	1.58	185	0.78
60	1.41	129	5.02	188	5.27
61	17.38	131	3.12	192	5.58
62	46.67	133	22.96	193	39.72
63	53.7	134	>100	195	8.59
64	52.6	135	>100	196	15.45
65	53.83	136	1.04	197	1.19
66	3.40	137	6.85	199	1.11
67	6.56	140	2.24	203	>100
68	4.72	141	24.55	204	12.05
69	4.66	143	3.50		
70	28.91	144	1.90		

【0307】

試験された化合物は、B R C A 変異ヒト乳癌細胞 M D A - M B - 4 3 6 の増殖に対して良好な阻害効果を有する。

実施例 2 0 8

P D E 3 A に対する化合物の阻害効果

黒色の丸底 3 8 4 ウェルプレート (C o r n i n g , 4 5 1 4) を使用して、多段階フォーマットの P D E 3 A 蛍光偏光 (F P) アッセイを行った。試験化合物を、D M S O を使用して、原液から 3 倍希釈係数で 1 1 個の濃度に段階希釈した。5 0 n l の化合物希釈液

を、 $0.2 \mu\text{M}$ のFAM-cAMP (BPS、60200) および 2 nM のPDE3A (Sino Biological、11908-H20B1) 酵素を含有する $5 \mu\text{l}$ の反応緩衝液 (10 mM のTris-HCl、 $\text{pH} 7.2$ 、 10 mM の MgCl_2 、 0.05% のNaN3、 0.1% のリン酸を含まないBSA) と混合し、 25°C で60分間インキュベートした。その後、 $15 \mu\text{l}$ の結合剤混合物 (Molecular Devices、R8124) を各ウェルに添加し、プレートを経験 25°C で60分間インキュベートした。プレートをBMG PHERAstar FSXに装填し、以下の設定で蛍光偏光 (FP) 値を読み取った: Ex: 485 nm およびEm: 520 nm 。偏光子平行での発光強度【0308】

【数2】

(Em $\parallel$)

10

および偏光子垂直での発光強度

【0309】

【数3】

(Em $\perp$)

を記録した。偏光 (mP) 値を、以下の式を使用して計算した:

【0310】

【数4】

$$\text{mP} = (\text{シグナル}_{\text{Em}\parallel} - \text{シグナル}_{\text{Em}\perp}) / (\text{シグナル}_{\text{Em}\parallel} + \text{シグナル}_{\text{Em}\perp})$$

。

データ分析:

1) 化合物用量の阻害率%は、以下のように計算される:

$$\% \text{Inh} = (\text{mP}_{\text{Max}} - \text{mP}_{\text{cmpds}}) / (\text{mP}_{\text{Max}} - \text{mP}_{\text{Min}}) * 100\%$$

式中、 mP_{Min} および mP_{Max} は、それぞれ、基質のみおよび基質+酵素の状態での偏光読み取り値を指す。

2) IC_{50} 値を、市販の曲線あてはめソフトウェアGraphPad Prism 9.2.0を使用して、以下の回帰方程式を用いた非線形曲線あてはめから計算した。

$$Y = \text{底部} + (\text{上部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$$

式中、Xは化合物濃度の対数を指し、Yは阻害率%を指す。

表3は、PDE3A酵素活性 (IC_{50}) に対する化合物の阻害効果をまとめる。

【0311】

20

30

40

50

【表 1 5】

表 3

実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)
2	1.46	122	>30
6	0.58	126	>25
40	0.69	128	>30
43	8.57	129	>30
44	16.5	131	>30
46	>30	133	>30
48	>30	140	28.9
49	0.88	141	>25
57	>30	143	1.2
58	>30	147	10.9
59	9.4	152	>25
60	>30	159	>30
66	16.65	168	>30
67	13.87	177	0.63
68	22.0	179	>30
92	>30	180	>30
93	>30	181	>30
102	>30	182	>30
112	1.3	183	1.59
115	13.8	192	>30
121	10.5		

本開示の化合物は、PDE3Aに対して低い阻害効果を有し、一部の化合物はIC₅₀>30μMである。

【0312】

ここで本開示の全体を説明してきたが、当業者であれば、同じ開示内容を、本開示の範囲またはその任意の実施形態に影響を与えることなく、広範のおよび同等の範囲の条件、製剤およびその他のパラメータ内で実施できることを理解するであろう。本明細書に引用されるすべての特許、特許出願、および刊行物は、参照によりその全体が本明細書に完全に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2023/077988
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D491/048(2006.01)i; C07D491/147(2006.01)i; C07D495/04(2006.01)i; C07D471/00(2006.01)i; A61K31/496(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P35/02(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D491/-, C07D495/-, C07D471/-, A61K31/-, A61P35/- Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, WPABS, DWPI, VEN, ENTXT, CNKI, ISI Web of Knowledge, STN(Registry, Caplus, Marpet): IMPACT THERAPEUTICS, PARP, inhibitor, polymerase, tricyclic, cancer, tumor, search chemical formula.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022225934 A1 (XINTHERA, INC.) 27 October 2022 (2022-10-27) abstract, claims 43-47, description, pages 36-43, 83, table 1	7-8, 17-19
X	CN 102341394 A (TAKEDA PHARM IND. CO. LTD.) 01 February 2012 (2012-02-01) claims 1-40, description, pages 1-2 74-104, 135, 154-170	1-7, 17-19
Y	CN 102341394 A (TAKEDA PHARM IND. CO. LTD.) 01 February 2012 (2012-02-01) claims 1-40, description, pages 1-2 74-104, 135, 154-170, paragraph 0064	9-16
Y	US 2012129868 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 24 May 2012 (2012-05-24) claims 1-20, description, paragraphs 0103-0119	9-16
A	US 2005171101 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. Ltd.) 04 August 2005 (2005-08-04) claims 1, 9-14	1-19
A	CN 101528704 A (CYCLEN PHARM INC.) 09 September 2009 (2009-09-09) claims 1, 17, 32, 57-75	1-19
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 May 2023		Date of mailing of the international search report 29 May 2023
Name and mailing address of the ISA/CN CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China		Authorized officer LI,Bing Telephone No. (+86) 010-53962156

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/077988

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 107849040 A (JE IL PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 March 2018 (2018-03-27) abstract, claims 1-19	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/077988

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022225934	A1	27 October 2022	US	2022348574	A1	03 November 2022
				US	11591331	B2	28 February 2023
				US	2023128041	A1	27 April 2023
CN	102341394	A	01 February 2012	ECSP	11011284	A	31 October 2011
				CR	20110452	A	28 February 2012
				WO	2010085570	A1	29 July 2010
				CL	2011001754	A1	20 January 2012
				US	2013274239	A1	17 October 2013
				US	8822470	B2	02 September 2014
				JP	2012515786	A	12 July 2012
				JP	5567599	B2	06 August 2014
				AU	2010206744	A1	04 August 2011
				AU	2010206744	B2	20 August 2015
				SG	172958	A1	29 August 2011
				CA	2750106	A1	29 July 2010
				DOP	2011000237	A	15 September 2011
				EP	2389379	A1	30 November 2011
				CO	6410305	A2	30 March 2012
				US	2015031652	A1	29 January 2015
				US	9187497	B2	17 November 2015
				US	2011158989	A1	30 June 2011
				US	8124606	B2	28 February 2012
				EA	201170963	A1	30 March 2012
				EA	020301	B1	30 October 2014
				KR	20110107396	A	30 September 2011
				KR	101779137	B1	18 September 2017
				MY	152386	A	15 September 2014
				BRPI	1007358	A2	06 March 2018
				IL	213993	A0	31 August 2011
				IL	213993	A	30 March 2017
				PE	20120418	A1	04 May 2012
				MX	2011007741	A	06 September 2011
				NZ	594322	A	25 January 2013
				TN	2011000339	A1	27 March 2013
				US	2010190763	A1	29 July 2010
				US	7928105	B2	19 April 2011
				MA	33053	B1	01 February 2012
				US	2012122835	A1	17 May 2012
				US	8450323	B2	28 May 2013
US	2012129868	A1	24 May 2012	JP	2013500989	A	10 January 2013
				JP	5715625	B2	07 May 2015
				EP	2459561	A1	06 June 2012
				US	2014024654	A1	23 January 2014
				US	8980902	B2	17 March 2015
				WO	2011014681	A1	03 February 2011
US	2005171101	A1	04 August 2005	US	8541417	B2	24 September 2013
				CA	2480384	A1	02 October 2003
				AUPS	137402	A0	09 May 2002
				EP	1487800	A1	22 December 2004
WO				WO	03080581	A1	02 October 2003

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/077988

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				JP	2005521698	A	21 July 2005
CN	101528704	A	09 September 2009	ZA	200901917	A	31 March 2010
CN	107849040	A	27 March 2018	MY	194590	A	05 December 2022
				RU	2017146130	A	16 July 2019
				RU	2017146130	A3	17 July 2019
				RU	2715413	C2	28 February 2020
				PL	3312177	T3	02 November 2021
				DK	3312177	T3	05 July 2021
				AU	2016276806	A1	04 January 2018
				AU	2016276806	B2	14 February 2019
				AU	2016276806	B9	21 February 2019
				KR	20160144916	A	19 December 2016
				KR	101837047	B1	09 March 2018
				JP	2019163287	A	26 September 2019
				JP	6806969	B2	06 January 2021
				JP	2018521033	A	02 August 2018
				CL	2017003138	A1	15 June 2018
				ZA	201708663	B	24 April 2019
				PT	3312177	T	17 May 2021
				SA	517390509	B1	02 June 2021
				NZ	738187	A	29 March 2019
				PH	12017502228	A1	11 June 2018
				CA	2990277	A1	15 December 2016
				CA	2990277	C	26 October 2021
				ES	2870203	T3	26 October 2021
				MX	2017016013	A	20 April 2018
				WO	2016200101	A2	15 December 2016
				WO	2016200101	A3	02 February 2017
				US	2018162834	A1	14 June 2018
				US	10464919	B2	05 November 2019
				EP	3312177	A2	25 April 2018
				EP	3312177	A4	05 December 2018
				EP	3312177	B1	14 April 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
C 0 7 D	495/04 (2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 5 A
C 0 7 D	513/04 (2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 0 1
C 0 7 D	498/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 5 Z
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	498/04	1 0 1
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 5 C
A 6 1 K	31/4985 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 0
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 1
		C 0 7 D	487/04	1 4 4
		A 6 1 K	31/519	
		A 6 1 K	31/4985	
		A 6 1 K	45/00	

(32)優先日 令和4年9月30日(2022.9.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 202211505904.0

(32)優先日 令和4年11月28日(2022.11.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ティアン, イェ エドワード

中華人民共和国 2 0 0 1 2 4 シャンハイ プドン ニュー エリア, ガオチン ウェスト ロード
レーン 6 6 7, ナンバー 2, ルーム 2 7 0 4

(72)発明者 ワン, シャオジュ

中華人民共和国 2 1 1 1 0 6 チアンスー ナンジン, チャンニン ディストリクト シュアンロン
アベニュー, キングモ センター ナンバー 1 6 9 8 ルーム 2 5 0 6

(72)発明者 チャン, レティアン

中華人民共和国 2 1 1 1 0 6 チアンスー ナンジン, チャンニン ディストリクト シュアンロン
アベニュー, キングモ センター ナンバー 1 6 9 8 ルーム 2 5 0 6

F ターム (参考) 4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC201 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 CB26 CB27 MA01 MA04 NA14

ZB26 ZB27 ZC20

【要約の続き】