

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7023243号

(P7023243)

(45)発行日 令和4年2月21日(2022.2.21)

(24)登録日 令和4年2月10日(2022.2.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C S P

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 4

C 0 7 D 487/08 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 1

請求項の数 36 (全386頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-556921(P2018-556921)

(86)(22)出願日 平成29年4月27日(2017.4.27)

(65)公表番号 特表2019-515931(P2019-515931
A)

(43)公表日 令和1年6月13日(2019.6.13)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/029797

(87)国際公開番号 WO2017/189823

(87)国際公開日 平成29年11月2日(2017.11.2)

審査請求日 令和2年4月16日(2020.4.16)

(31)優先権主張番号 62/328,210

(32)優先日 平成28年4月27日(2016.4.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 512265331

サミュエッド リミテッド ライアビリテ
ィ カンパニーアメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル
ニア州 サンディエゴ タウン センター
ドライブ 9 3 6 0

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

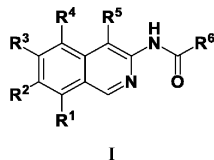
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 イソキノリン-3イル-カルボキサミドならびにその調製および使用の方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩:



式中、

R¹、R²、R⁴、およびR⁵は独立してH、ハロゲン化物、非置換-(C₁~3ハロアルキル)、および非置換-(C₁~3アルキル)からなる群より選択され;R³は、1~4個のR⁴⁵で置換された5員ヘテロアリアルであるが;但し、R³は

ではなく;

R⁶は、1~10個のR³⁶で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、1~12個のR³⁷で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリル、-(C₁~4アルキレン)_N(R⁴⁶)(R⁴⁷)、-N(R⁴⁸)(R⁴⁹)、-CF(C₁~9アルキル)₂、-(C₁~4アルキレン)

pO(C₃~9アルキル)、および1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₂~9アルキニル)からなる群より選択され;ここで-CF(C₁~9アルキル)₂の各アルキルは独立して1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよく;各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよい;

但し、R⁶は非置換-(CH₂)テトラヒドロピラニルではなく;

各R³⁶は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリル、-C(=O)(R⁵⁰)、-(C₁~4アルキレン)C(=O)OR⁵¹、1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)アリアル、1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリアル、および-SO₂(R⁵²)からなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

あるいは、同じ炭素原子に結合した2個のR³⁶は一緒になって=Oとなることでカルボニル基を形成してもよく;

各R³⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、-N(R⁵³)₂、-C(=O)(R⁵⁰)、-C(=O)OR⁵¹、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

各R³⁸は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

各R³⁹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

各R⁴⁰は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

各R⁴¹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;

各R⁴²は独立してH、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

各R⁴³は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され;こ

10

20

30

40

50

ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

各R⁴⁴は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;

各R⁴⁵は独立して非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

あるいは、2個の隣接するR⁴⁵は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R⁴⁶は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

R⁴⁷は窒素に結合しており、また、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

R⁴⁸は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、および非置換-(C₁~5ハロアルキル)からなる群より選択され;

R⁴⁹は窒素に結合しており、また、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルおよび1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

R⁵⁰はH、非置換-(C₃~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリアル、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリアル、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

R⁵¹はH、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリアル、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリアル、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)

10

20

30

40

50

は独立して、1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく；

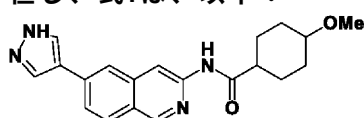
R⁵²は非置換-(C₁～5アルキル)、非置換-(C₂～5アルケニル)、非置換-(C₂～5アルキニル)、非置換-(C₁～5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁～5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pアリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁～5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁～5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで-(C₁～4アルキレン)は1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく；

10

各R⁵³は独立してH、非置換-(C₁～5アルキル)、非置換-(C₂～5アルケニル)、および非置換-(C₂～5アルキニル)からなる群より選択され；

各pは独立して0または1であるが；

但し、式Iは、以下：



からなる群より選択される構造ではない。

20

【請求項2】

R¹、R²、R⁴、およびR⁵がHである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R³が、1～4個のR⁴⁵で置換されたピラゾリルである、請求項1～2のいずれか一項記載の化合物。

【請求項4】

R³が、1個の-(C₁～3アルキル)で置換されたピラゾリルである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項5】

R³が、1～4個のR⁴⁵で置換されたイミダゾリルである、請求項1～2のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項6】

R³が、1個の-(C₁～3アルキル)で置換されたイミダゾリルである、請求項1～2および5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項7】

R³が、1～4個のR⁴⁵で置換されたトリアゾリルである、請求項1～2のいずれか一項記載の化合物。

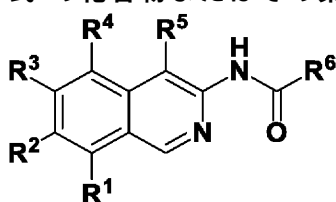
【請求項8】

R³が、1個の-(C₁～3アルキル)で置換されたトリアゾリルである、請求項1～2および7のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項9】

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩：



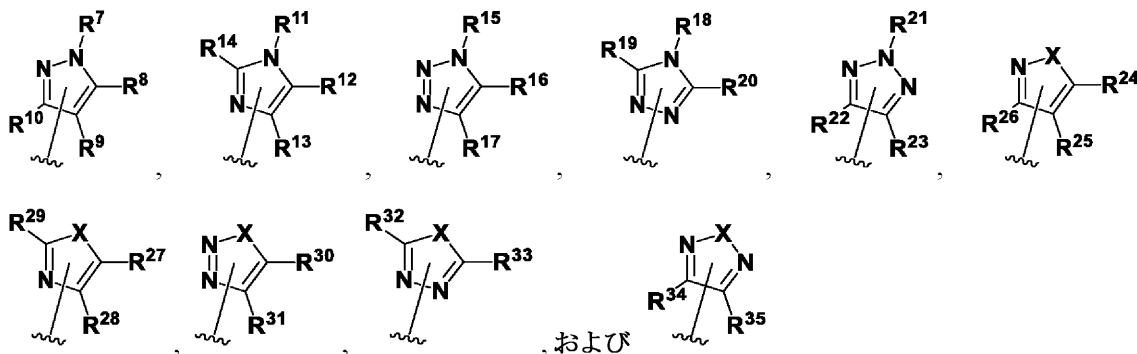
I

50

式中、

R1、R2、R4、およびR5は独立してH、ハロゲン化物、非置換-(C₁~3ハロアルキル)、および非置換-(C₁~3アルキル)からなる群より選択され;

R3は以下からなる群より選択され:



式中、R7~R35はそれぞれ独立して、本請求項において定義される置換基、またはR3をイソキノリン環に接続する単結合であり; ここで、R7~R10(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R11~R14(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R15~R17(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R18~R20(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R21~R23(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R24~R26(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R27~R29(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R30~R31(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R32~R33(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R34~R35(存在する場合)のうち1つのみが結合であり; R7、R11、R15、R18、またはR21に結合したいずれか1個の窒素原子がR3のイソキノリン環への結合点の役割を果たすことができ; R8、R9、R10、R12、R13、R14、R16、R17、R19、R20、R22、R23、R24、R25、R26、R27、R28、R29、R30、R31、R32、R33、R34、またはR35に結合したいずれか1個の炭素原子がR3のイソキノリン環への結合点の役割を果たすことができ; したがって、

R7が結合した窒素原子がR3のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R7は、R3をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R8が結合した炭素原子がR3のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R8は、R3をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R9が結合した炭素原子がR3のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R9は、R3をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R10が結合した炭素原子がR3のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R10は、R3をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R11が結合した窒素原子がR3のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R11は、R3をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R12が結合した炭素原子がR3のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R12は、R3をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R13が結合した炭素原子がR3のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R13は、R3をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R14が結合した炭素原子がR3のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R14は、R3をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R15が結合した窒素原子がR3のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R15は、R3をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R16が結合した炭素原子がR3のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R16は、R3をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R17が結合した炭素原子がR3のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R17は、R3をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R¹⁸が結合した窒素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R¹⁸は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R¹⁹が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R¹⁹は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R²⁰が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁰は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R²¹が結合した窒素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²¹は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R²²が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²²は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R²³が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²³は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R²⁴が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁴は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R²⁵が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁵は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R²⁶が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁶は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R²⁷が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁷は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R²⁸が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁸は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R²⁹が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁹は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R³⁰が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³⁰は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R³¹が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³¹は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R³²が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³²は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R³³が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³³は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R³⁴が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³⁴は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R³⁵が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³⁵は、
 R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
 R⁶は、1～10個のR³⁶で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、1
 ～12個のR³⁷で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pカルボシクリル、-(C₁～4アル
 キレン)_N(R⁴⁶)(R⁴⁷)、-N(R⁴⁸)(R⁴⁹)、-CF(C₁～9アルキル)₂、-(C₁～4アルキレン)
 pO(C₃～9アルキル)、および1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₂
 ～9アルキニル)からなる群より選択され；ここで-CF(C₁～9アルキル)₂の各アルキルは独
 立して1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよく；各-(C₁～4アルキレン)は
 独立して、1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1
 個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよいが；
 但し、R⁶は非置換-(CH₂)テトラヒドロピラニルではなく；
 R⁷は単結合、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アル
 キニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-(C₁～4アルキレン)OR⁴²、1～10個のR³⁸
 で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で
 置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで-(C₁～4アルキレ
 ン)は1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3

10

20

30

40

50

～7員カルボシクリルで置換されていてもよく；

R⁸、R⁹、およびR¹⁰は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁～4アルキレン)_pOR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく；

あるいは、R⁷およびR⁸、R⁸およびR⁹、またはR⁹およびR¹⁰のうち1組は一緒になって、1～10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1～12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し；

R¹¹は単結合、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-(C₁～4アルキレン)OR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで-(C₁～4アルキレン)は1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく；

R¹²、R¹³、およびR¹⁴は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁～4アルキレン)_pOR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく；

あるいは、R¹¹およびR¹²、R¹²およびR¹³、またはR¹⁴およびR¹¹のうち1組は一緒になって、1～10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1～12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し；

R¹⁵は単結合、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-(C₁～4アルキレン)OR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで-(C₁～4アルキレン)は1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく；

R¹⁶およびR¹⁷は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁～4アルキレン)_pOR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく；

あるいは、R¹⁵およびR¹⁶、またはR¹⁶およびR¹⁷のうち1組は一緒になって、1～10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1～12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し；

R¹⁸は単結合、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-(C₁～4アルキレン)OR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで-(C₁～4アルキレン)は1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく；

R¹⁹およびR²⁰は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-

(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵₃)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

あるいは、R¹⁸およびR¹⁹、またはR¹⁸およびR²⁰のうち1組は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し;

R²¹は単結合、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)OR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

R²²およびR²³は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵₃)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

あるいは、R²²およびR²³は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R²⁴、R²⁵、およびR²⁶は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵₃)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよいが;

但し、R²⁵が、R³をイソキノリン環に接続する単結合である場合、R²⁴およびR²⁶はメチルではなく;

あるいは、R²⁴およびR²⁵、またはR²⁵およびR²⁶のうち1組は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R²⁷、R²⁸、およびR²⁹は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵₃)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

あるいは、R²⁷およびR²⁸は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R³⁰およびR³¹は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵₃)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリル

10

20

30

40

50

からなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

あるいは、R³⁰およびR³¹は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R³²およびR³³は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

R³⁴およびR³⁵は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

あるいは、R³⁴およびR³⁵は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

各R³⁶は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリル、-C(=O)(R⁵⁰)、-(C₁~4アルキレン)C(=O)OR⁵¹、1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)アリール、1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および-SO₂(R⁵²)からなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

あるいは、同じ炭素原子に結合した2個のR³⁶は一緒になって=Oとなることでカルボニル基を形成してもよく;

各R³⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、-N(R⁵³)₂、-C(=O)(R⁵⁰)、-C(=O)OR⁵¹、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

各R³⁸は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3アルキル)、および/または1個の3~7員カルボシクリルで置換されていてもよく;

各R³⁹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、1~5個のハロゲン化物、1~5個の非置換-(C₁~3

10

20

30

40

50

アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく;
各R⁴⁰は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁～5アルキル)、非置換-(C₂～5アルケニル)、非置換-(C₂～5アルキニル)、非置換-(C₁～5ハロアルキル)、-CN、および1～12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく;
各R⁴¹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁～5アルキル)、非置換-(C₂～5アルケニル)、非置換-(C₂～5アルキニル)、非置換-(C₁～5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;
各R⁴²は独立して非置換-(C₁～5アルキル)、非置換-(C₂～5アルケニル)、非置換-(C₂～5アルキニル)、非置換-(C₁～5ハロアルキル)、および1～12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく;
各R⁴³は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁～5アルキル)、非置換-(C₂～5アルケニル)、非置換-(C₂～5アルキニル)、非置換-(C₁～5ハロアルキル)、-CN、および1～12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく;
各R⁴⁴は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁～5アルキル)、非置換-(C₂～5アルケニル)、非置換-(C₂～5アルキニル)、非置換-(C₁～5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;
R⁴⁶は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁～4アルキレン)は1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく;
R⁴⁷は窒素に結合しており、また、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁～4アルキレン)は1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく;
R⁴⁸は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁～5アルキル)、非置換-(C₂～5アルケニル)、非置換-(C₂～5アルキニル)、および非置換-(C₁～5ハロアルキル)からなる群より選択され;
R⁴⁹は窒素に結合しており、また、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリルおよび1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または1個の3～7員カルボシクリルで置換されていてもよく;
R⁵⁰はH、非置換-(C₃～5アルキル)、非置換-(C₂～5アルケニル)、非置換-(C₂～5アルキニル)、非置換-(C₁～5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁～5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pアリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁～5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁～5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、1～5個のハロゲン化物、1～5個の非置換-(C₁～3アルキル)、および/または

10

20

30

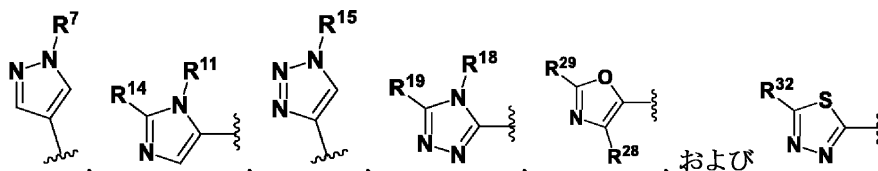
40

50

からなる群より選択される、請求項9～11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項13】

R³が以下：



からなる群より選択され、

式中、R¹¹、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁸、R¹⁹、R²⁸、R²⁹、およびR³²は独立してHおよび-(C₁～3アルキル)からなる群より選択され、R⁷は-(C₁～3アルキル)である、

請求項9～12のいずれか一項記載の化合物。

【請求項14】

R⁶が、1～10個のR³⁶で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリルである、請求項1～13のいずれか一項記載の化合物。

【請求項15】

R⁶が、1～2個のR³⁶で置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項16】

R⁶が、1～2個のR³⁶で置換されていてもよい-CH₂ヘテロシクリルである、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項17】

R⁶が、いずれも1～2個のR³⁶で置換されていてもよいピペリジニルまたはピロリジニルである、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項18】

R⁶が、1個の-(C₁～5アルキル)で置換されたピペリジニルである、請求項1～15および17のいずれか一項記載の化合物。

【請求項19】

R⁶が、1個の-(C₁～3ハロアルキル)で置換されたピペリジニルである、請求項1～15および17のいずれか一項記載の化合物。

【請求項20】

R⁶が、1～2個のR³⁶で置換されていてもよい-CH₂ピペリジニルまたは-CH₂ピロリジニルである、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項21】

R⁶が、1個の-(C₁～5アルキル)で置換された-CH₂ピペリジニルである、請求項1～14および20のいずれか一項記載の化合物。

【請求項22】

R⁶が、1個の-(C₁～3ハロアルキル)で置換された-CH₂ピペリジニルである、請求項1～14および20のいずれか一項記載の化合物。

【請求項23】

式Iの化合物が以下からなる群より選択される、請求項1および9のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[1]；

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド[2]；

4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[3]；

trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシク

10

20

30

40

50

ロヘキサン-1-カルボキサミド[6];
 cis-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[7];
 trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[8];
 cis-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[9];
 trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[10];
 cis-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[11];
 trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(モルホリノメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[12];
 cis-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(モルホリノメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[13];
 trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[14];
 cis-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[15];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[16];
 1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[17];
 1-エチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[18];
 1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[19];
 1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[20];
 1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[21];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルアゼチジン-3-カルボキサミド[22];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[23];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[24];
 1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[25];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド[26];
 1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[27];
 1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[28];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[29];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[30];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イル)メチ

10

20

30

40

50

ル)アゼチジン-3-カルボキサミド[31];
 1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[32];
 1-(2-イソプロポキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[33];
 3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[34];
 3-フルオロ-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[35];
 1-エチル-3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[36];
 3-フルオロ-1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[37];
 1-シクロプロピル-3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[38];
 3-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[39];
 3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルアゼチジン-3-カルボキサミド[40];
 3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[41];
 3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[42];
 3-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[43];
 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[44];
 3-フルオロ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[45];
 3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[46];
 3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[47];
 3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[48];
 3-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[49];
 3-フルオロ-1-(2-イソプロポキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[50];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[51];
 1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[52];
 1-エチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[53];
 1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[54];
 1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[55];
 1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-

10

20

30

40

50

- 3-カルボキサミド[56];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピロリジン-3-カルボキサミド[57];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[58];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[59];
 1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[60];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド[61];
 1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[62];
 1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[63];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[64];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[65];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[66];
 1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[67];
 1-(2-イソプロポキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[68];
 (S)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[69];
 (R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[70];
 (S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[71];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[72];
 1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[73];
 1-エチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[74];
 1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[75];
 1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[76];
 1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[77];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[78];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[79];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[80];
 1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペ

リジン-4-カルボキサミド[81];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[82];
 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[83];
 1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[84];
 1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[85];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[86];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[87];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[88];
 1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[89];
 1-(2-イソプロポキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[90];
 4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[91];
 4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[92];
 1-エチル-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[93];
 4-フルオロ-1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[94];
 1-シクロプロピル-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[95];
 4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[96];
 4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[97];
 4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[98];
 4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[99];
 4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[100];
 4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[101];
 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[102];
 1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[103];
 4-フルオロ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[104];
 4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[105];
 4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチル

10

20

30

40

50

オキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[106];
 4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[107];
 4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[108];
 4-フルオロ-1-(2-イソプロポキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[109];
 (S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[110];
 (R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[111];
 (S)-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[112];
 (R)-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[113];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[115];
 2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[116];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[117];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[118];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[119];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド[120];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキサミド[121];
 trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-メトキシシクロヘキサン-1-カルボキサミド[122];
 cis-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-メトキシシクロヘキサン-1-カルボキサミド[123];
 trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[124];
 cis-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[125];
 trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[126];
 cis-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[127];
 trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[128];
 cis-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[129];
 trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(モルホリノメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[130];
 cis-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(モルホリノメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[131];
 trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチ

10

20

30

40

50

ルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[132];
 cis-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピ
 ペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[133];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カル
 ボキサミド[134];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルアゼチジ
 ン-3-カルボキサミド[135];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-エチルアゼチジ
 ン-3-カルボキサミド[136];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソプロピルア
 ゼチジン-3-カルボキサミド[137];
 1-シクロプロピル-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)
 アゼチジン-3-カルボキサミド[138];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルアゼ
 チジン-3-カルボキサミド[139];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルア
 ゼチジン-3-カルボキサミド[140];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロ
 プロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[141];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオ
 ロメチル)シクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[142];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロエチ
 ル)アゼチジン-3-カルボキサミド[143];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフル
 オロプロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド[144];
 1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-
 3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[145];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロ-2-
 メチルプロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド[146];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イ
 ル)アゼチジン-3-カルボキサミド[147];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセ
 タン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[148];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イ
 ルメチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[149];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-メトキシエチ
 ル)アゼチジン-3-カルボキサミド[150];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-イソプロポキ
 シエチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[151];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロアゼチ
 ジン-3-カルボキサミド[152];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-メチ
 ルアゼチジン-3-カルボキサミド[153];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-エチル-3-フルオ
 ロアゼチジン-3-カルボキサミド[154];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-イソ
 プロピルアゼチジン-3-カルボキサミド[155];
 1-シクロプロピル-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-
 3-フルオロアゼチジン-3-カルボキサミド[156];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-イソ

10

20

30

40

50

- ブチルアゼチジン-3-カルボキサミド[157];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-ネオペンチルアゼチジン-3-カルボキサミド[158];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[159];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[160];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[161];
- 1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボキサミド[162];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド[163];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[164];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[165];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[166];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[167];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-(2-イソプロポキシエチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[168];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[169];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド[170];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-エチルピロリジン-3-カルボキサミド[171];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソプロピルピロリジン-3-カルボキサミド[172];
- 1-シクロプロピル-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[173];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピロリジン-3-カルボキサミド[174];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピロリジン-3-カルボキサミド[175];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[176];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[177];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[178];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド[179];
- 1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[180];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド[181];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イ

- ル)ピロリジン-3-カルボキサミド[182];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[183];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキシタン-2-イルメチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[184];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[185];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-イソプロポキシエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[186];
- (R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[187];
- (S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[188];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[189];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[190];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-エチルピペリジン-4-カルボキサミド[191];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソプロピルピペリジン-4-カルボキサミド[192];
- 1-シクロプロピル-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[193];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[194];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[195];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[196];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[197];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[198];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[199];
- 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[200];
- 1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[201];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[202];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキシタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[203];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[204];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキシタン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[205];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[206];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-イソプロポキシ

- シエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[207];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド[208];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[209];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド[210];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-カルボキサミド[211];
- 1-シクロプロピル-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド[212];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[213];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[214];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[215];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-((1-トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[216];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[217];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[218];
- 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド[219];
- 1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド[220];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[221];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[222];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[223];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[224];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[225];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(2-イソプロポキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[226];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[227];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[228];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド[229];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[230];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[231];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサンカ

ルボキサミド[232];
 4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[233];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[234];
 1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[235];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[236];
 1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[237];
 1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[238];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド[239];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[240];
 1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[241];
 1-エチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[242];
 1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[243];
 1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[244];
 1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[245];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[246];
 1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[247];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[248];
 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[249];
 1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[250];
 1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[251];
 4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[252];
 4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[253];
 4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[254];
 4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[255];
 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[256];
 1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)

10

20

30

40

50

- イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[257];
- 4-フルオロ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[258];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[259];
- 2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[260];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[261];
- N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[262];
- 4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[263];
- 1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[264];
- N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[265];
- N-(6-(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[266];
- 3,3-ジフルオロ-N-(6-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[267];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド[268];
- 2,2,3,3-テトラメチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド[269];
- N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[270];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[271];
- 2-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[272];
- 2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[273];
- (R)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[274];
- N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[275];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[276];
- 2,2,3,3-テトラメチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド[277];
- N-(6-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[278];
- N-(6-(4,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[279];
- 4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[280];
- 4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[281];
- 1-エチル-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-

- イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[282];
- 4,4-ジフルオロ-N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[283];
- N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[284];
- N-(6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[285];
- N-(6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[286];
- 2-(ピロリジン-1-イル)-N-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[287];
- N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[288];
- (R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[289];
- (S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[290];
- 2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[291];
- 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[292];
- N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[293];
- N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[294];
- 2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[295];
- N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド[296];
- N-(6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[297];
- N-(6-(5-(アゼチジン-1-イルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキサミド[298];
- 4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[299];
- 4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[300];
- 7-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[301];
- 2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[302];
- 2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[303];
- N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[304];
- N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[305];
- N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[306];
- N-(6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロ

- プロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[307];
- 4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[309];
- N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[310];
- (S)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[311];
- 2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[312];
- (R)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[313];
- N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド[314];
- N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル-2,2,5,5-d4)アセトアミド[315];
- 4-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド[316];
- (S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[317];
- (R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[318];
- 2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[319];
- (R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[320];
- 2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[321];
- 1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[322];
- 3,3-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[323];
- 2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[324];
- N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[325];
- 2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[326];
- trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[327];
- 1-ベンゾイル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[328];
- N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[330];
- 1'-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビペリジン]-4-カルボキサミド[331];
- N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[332];
- trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[333];
- メチル 2-(4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)

ピペリジン-1-イル)アセテート[334];

1-ベンジル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[335];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[336];

1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド[337];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[338];

trans-4-ホルミル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[339];

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド[340];

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[341];

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[342];

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホリノ)アセトアミド[343];

2-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[344];

2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[345];

2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[346];

2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[347];

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパンアミド[348];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-イル)アセトアミド[349];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン-2-イル)アセトアミド[350];

2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[351];

2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[352];

2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[353];

2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[354];

(S)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[355];

7-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[356];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[357];

1-(2-ヒドロキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[358];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル

10

20

30

40

50

-)ピペリジン-4-カルボキサミド[359];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[360];
 2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[361];
 (R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-オキソテトラヒドロ-1H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-2(3H)-カルボキサミド[362];
 (R)-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[363];
 N-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[364];
 trans-4-アミノ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[365];
 N-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[366];
 N-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[367];
 N-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[368];
 N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[369];
 N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[370];
 N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[371];
 N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[372];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロパンアミド[373];
 2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[374];
 2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[375];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド[376];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[377];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-フルオロエチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[378];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[379];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[380];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-フルオロシクロヘキサン-1-カルボキサミド[381];
 trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[382];
 trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-ホルミルシクロヘキサン-1-カルボキサミド[383];
 trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(ヒドロキ

シメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[384];
(R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[385];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[386];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[387];
メチル 2-(4-((6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[388];
(R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[389];
(S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[390];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[391];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[392];
1-ベンゾイル-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[393];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1'-メチル-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[394];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[395];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[396];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[397];
(S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[398];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-3-カルボキサミド[399];
(R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-3-カルボキサミド[400];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド[401];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)アセトアミド[402];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[403];
(S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)アセトアミド[404];
(R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)アセトアミド[405];
(R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[406];
(S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[407];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[408];
2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イ

10

20

30

40

50

- ル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[409];
- 2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[410];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[411];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド[412];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド[413];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[414];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[415];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド[416];
- (S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[417];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)アセトアミド[418];
- 2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[419];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[420];
- (R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[421];
- (S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[422];
- (S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホリノ)アセトアミド[423];
- (S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパンアミド[424];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-イル)アセトアミド[425];
- N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン-2-イル)アセトアミド[426];
- 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[427];
- 2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[428];
- 2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[429];
- 2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[430];
- 2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[431];
- 2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[432];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[433];
- 1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シク

- ロプロパン-1-カルボキサミド[434];
3,3-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[435];
2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[436];
2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[437];
N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[438];
7-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[439];
1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[440];
4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[441];
trans-4-メトキシ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[442];
trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[443];
trans-4-ホルミル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[444];
trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[445];
trans-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[446];
trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[447];
trans-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[448];
N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[449];
(R)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[450];
(R)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[451];
N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[452];
N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[453];
1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[454];
4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[455];
1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[456];
4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[457];
1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[458];
1-(2-ヒドロキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-

- 3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[459];
- 1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[460];
- メチル 2-(4-((6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[461];
- 1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[462];
- 1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[463];
- (R)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[464]; 10
- (S)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[465];
- 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[466];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[467];
- 1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[468];
- 1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[469]; 20
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[470];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[471];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[472];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[473];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[474]; 30
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[475];
- 1-ベンゾイル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[476];
- 1'-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[477];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[478];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[479]; 40
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[480];
- (R)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[481];
- 1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[482];
- (R)-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[483];
- N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-

ピラン-4-カルボキサミド[484];
 4-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラ
 ジン-1-カルボキサミド[485];
 2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イ
 ソキノリン-3-イル)アセトアミド[486];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1
 -イル)アセトアミド[487];
 (S)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)
 イソキノリン-3-イル)アセトアミド[488];
 (R)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) 10
 イソキノリン-3-イル)アセトアミド[489];
 (R)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチル
 ピロリジン-1-イル)アセトアミド[490];
 (S)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチル
 ピロリジン-1-イル)アセトアミド[491];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1
 -イル)プロパンアミド[492];
 2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-
 イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[493];
 2-(4-フルオロペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソ 20
 キノリン-3-イル)アセトアミド[494];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルペ
 リジン-1-イル)アセトアミド[495];
 2-(4-(ジフルオロメチル)ペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4
 -イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[496];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフル
 オロメチル)ペリジン-1-イル)アセトアミド[497];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ
 [2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド[498];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1 30
 -イル)プロパンアミド[499];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルペ
 ラジン-1-イル)アセトアミド[500];
 2-(4-エチルペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキ
 ノリン-3-イル)アセトアミド[501];
 2-(4-(2-フルオロエチル)ペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4
 -イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[502];
 (S)-2-(2,4-ジメチルペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イ
 ル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[503];
 2-(4-イソプロピルペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) 40
 イソキノリン-3-イル)アセトアミド[504];
 2-(4-シクロプロピルペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イ
 ル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[505];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノア
 セトアミド[506];
 (R)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチル
 モルホリノ)アセトアミド[507];
 (S)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチル
 モルホリノ)アセトアミド[508];
 (S)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチル 50

モルホリノ)アセトアミド[509];
 (S)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノ
 プロパンアミド[510];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-
 -イル)アセトアミド[511];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモル
 ホリン-2-イル)アセトアミド[512];
 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-
 イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[513];
 2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,
 3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[514];
 2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,
 3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[515];
 2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリア
 ザール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[516];
 2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロ
 パンアミド[517];
 2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセ
 トアミド[518];
 2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン
 -3-イル)アセトアミド[519];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキ
 サミド[520];
 1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロ
 パン-1-カルボキサミド[521];
 3,3-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロ
 ブタン-1-カルボキサミド[522];
 2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[
 3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[523];
 2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-
 2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[524];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロ
 アセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[525];
 7-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[
 3.5]ノナン-2-カルボキサミド[526];
 1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキ
 サン-1-カルボキサミド[527];
 trans-4-メトキシ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シク
 ロヘキサン-1-カルボキサミド[528];
 trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イ
 ル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[529];
 trans-4-ホルミル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シク
 ロヘキサン-1-カルボキサミド[530];
 trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-
 イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[531];
 trans-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシ
 クロヘキサン-1-カルボキサミド[532];
 trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-
 イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[533];
 trans-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピ

10

20

30

40

50

ペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[534];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[535];
 (R)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[536];
 (R)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[537];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[538];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[539];
 1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[540];
 4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[541];
 1-エチル-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[542];
 1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[543];
 4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[544];
 1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[545];
 1-(2-ヒドロキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[546];
 1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[547];
 メチル 2-(4-((6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[548];
 1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[549];
 1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[550];
 (R)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[551];
 (S)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[552];
 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[553];
 1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[554];
 4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[555];
 1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[556];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[557];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[558];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン

10

20

30

40

50

- 3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[559];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[560];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[561];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[562];
 1-ベンゾイル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[563];
 1'-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[564];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[565];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[566];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[567];
 (S)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[568];
 1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[569];
 (R)-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[570];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[571];
 4-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド[572];
 2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[573];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[574];
 (S)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[575];
 (R)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[576];
 (R)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[577];
 (S)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[578];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[579];
 2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[580];
 2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[581];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[582];
 2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[583];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチ

- ル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[584];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]
 オクタン-6-イル)アセトアミド[585];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)
 プロパンアミド[586];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-
 1-イル)アセトアミド[587];
 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-
 3-イル)アセトアミド[588];
 2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) 10
 イソキノリン-3-イル)アセトアミド[589];
 (S)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソ
 キノリン-3-イル)アセトアミド[590];
 2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキ
 ノリン-3-イル)アセトアミド[591];
 2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソ
 キノリン-3-イル)アセトアミド[592];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトア
 ミド[593];
 (R)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホ 20
 リノ)アセトアミド[594];
 (S)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホ
 リノ)アセトアミド[595];
 (S)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホ
 リノ)アセトアミド[596];
 (S)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパ
 ンアミド[597];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-イル)
 アセトアミド[598];
 N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン- 30
 2-イル)アセトアミド[599];
 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)
 イソキノリン-3-イル)アセトアミド[600];
 2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミ
 ダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[601];
 2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミ
 ダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[602];
 2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール
 -5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[603];
 2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4- 40
 イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[784];
 2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イ
 ル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[785];
 2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラ
 ザール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[786];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イ
 ル)シクロプロパンカルボキサミド[787];
 1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキ
 ノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド[788];
 3,3-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イ 50

ソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[789];
2-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[790];
2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[791];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[792];
7-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[793];
1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[794];
trans-4-メトキシ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[795];
trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[796];
trans-4-ホルミル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[797];
trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[798];
trans-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[799];
trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[800];
trans-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[801];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[802];
(R)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[803];
(R)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[804];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[805];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[806];
1-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[807];
4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[808];
1-エチル-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[809];
1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[810];
4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[811];
1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[812];

10

20

30

40

50

1-(2-ヒドロキシエチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[813];

1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[814];

メチル 2-(4-((6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[815];

1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[816];

1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[817];

(R)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[818];

(S)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[819];

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[820];

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[821];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[822];

4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[823];

1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[824];

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[825];

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[826];

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[827];

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[828];

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[829];

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[830];

1-ベンゾイル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[831];

1'-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[832];

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[833];

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[834];

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[835];

(R)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[836];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソ

10

20

30

40

50

キノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[837];
 (R)-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[838];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[839];
 4-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド[840];
 2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[841];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[842];
 (S)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[843];
 (R)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[844];
 (R)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[845];
 (S)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[846];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[847];
 2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[848];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[849];
 2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[850];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[851];
 2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[852];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[853];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド[854];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド[855];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[856];
 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[857];
 2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[858];
 (S)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[859];
 2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[860];
 2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[861];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)

10

20

30

40

50

- ル)-2-モルホリノアセトアミド[862];
- (R)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[863];
- (S)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[864];
- (S)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホリノ)アセトアミド[865];
- (S)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパンアミド[866];
- N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-イル)アセトアミド[867];
- N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン-2-イル)アセトアミド[868];
- 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[869];
- 2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[870];
- 2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[871];
- 2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[872];
- 2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[873];
- 2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[874];
- 2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[875];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[876];
- 1-フルオロ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド[877];
- 3,3-ジフルオロ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[878];
- 2-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[879];
- 2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[880];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[881];
- 7-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[882];
- 1-フルオロ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[883];
- 4,4-ジフルオロ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[884];
- trans-4-メトキシ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[885];
- trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[886];
- trans-4-ホルミル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)

シクロヘキサン-1-カルボキサミド[887];
trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[888];
trans-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[889];
trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[890];
trans-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[891];
N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[892];
(R)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[893];
(R)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[894];
N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[895];
N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[896];
1-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[897];
4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[898];
1-エチル-4-フルオロ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[899];
1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[900];
4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[901];
1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[902];
1-(2-ヒドロキシエチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[903];
1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[904];
メチル 2-(4-((6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[905];
1-イソプロピル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[906];
1-シクロプロピル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[907];
(R)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[908];
(S)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[909];
1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[910];
N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[911];
1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペ

10

20

30

40

50

- リジン-4-カルボキサミド[912];
- 4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[913];
- 1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[914];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[915];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[916];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[917];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[918];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[919];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[920];
- 1-ベンゾイル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[921];
- 1'-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[922];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[923];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[924];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[925];
- (S)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[926];
- 1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[927];
- (R)-1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[928];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[929];
- 4-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド[930];
- 2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[931];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[932];
- (S)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[933];
- (R)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[934];
- (R)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[935];
- (S)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[936];
- N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-

イル)プロパンアミド[937];
 2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[938];
 N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[939];
 2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[940];
 N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[941];
 2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[942];
 N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[943];
 N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド[944];
 N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド[945];
 N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[946];
 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[947];
 2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[948];
 (S)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[949];
 2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[950];
 2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[951];
 N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[952];
 (R)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[953];
 (S)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[954];
 (S)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホリノ)アセトアミド[955];
 (S)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパンアミド[956];
 N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-イル)アセトアミド[957];
 N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン-2-イル)アセトアミド[958];
 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[959];
 2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[960];
 2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[961];
 2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾ

10

20

30

40

50

ール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[962];
 N-(8-フルオロ-6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モル
 ホリノアセトアミド[963];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)ピ
 ペリジン-4-カルボキサミド[964];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(メチル-d3)ピペラ
 ジン-1-イル)アセトアミド[965];
 N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペ
 リジン-4-カルボキサミド[966];
 1-エチル-N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペ
 リジン-4-カルボキサミド[967];
 N-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチル
 ピペラジン-1-イル)アセトアミド[968];
 N-(6-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シク
 ロヘキサンカルボキサミド[969];
 (S)-N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1
 -イル)プロパンアミド[971];
 1-イソブチル-N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリ
 ジン-4-カルボキサミド[972];
 N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テト
 ラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[984];
 N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-
 メチルピペリジン-4-カルボキサミド[985];
 3,3-ジフルオロ-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノ
 リン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[986];
 (R)-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)
 ピロリジン-2-カルボキサミド[987];
 (R)-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)
 ピペリジン-3-カルボキサミド[988];
 1-メチル-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-
 イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[989];
 N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(
 (1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[990];
 1-ベンゾイル-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリ
 ン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[991];
 N-(6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセト
 アミド[993];
 N-(6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[99
 4];
 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル
)アセトアミド[995];
 2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(2-メチルチアゾー
 ル-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[996];
 N-(6-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(
 (1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[997];
 N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イ
 ソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カ
 ルボキサミド[998];
 N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イ
 ソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[999];

10

20

30

40

50

2-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1000];
cis-4-メトキシ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1001];
(R)-N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-3-カルボキサミド[1002];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリミジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1003];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピラジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1004];
1-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1005];
1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1006];
2-イソプロポキシ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1008];
3-イソプロポキシ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[1009];
tert-ブチル 2-(4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[1010];
2-(4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸[1011];
2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1012];
N-(7-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1013];
N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[1014];
N-(7-フルオロ-6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[1015];
N-(8-フルオロ-6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[1016];
trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1017];
trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1018];
N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[1019];
1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1020];
4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1021];
N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1022];
4-フルオロ-N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[1023];
N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[1024];
tert-ブチル 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバメート[1025];

10

20

30

40

50

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ブタ-2-インアミド[1026];
 N-(7-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリ
 ジン-4-カルボキサミド[1027];
 N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセ
 トアミド[1028];
 2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾ
 ール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1029];
 (R)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジ
 ン-3-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1030];
 2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-
 3-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1031];
 trans-4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)シク
 ロヘキサン-1-カルボン酸[1032];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1
 -イル)アセトアミド-2,2-d2[1033];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3-モルホリノプロパンア
 ミド[1034];
 trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3-モルホリノシク
 ロブタン-1-カルボキサミド[1035];
 1-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)-3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリ
 ン-3-イル)尿素[1036];
 1-メチル-3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(1-メチルピペ
 リジン-4-イル)尿素[1037];
 1-イソブチル-N-(6-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピ
 ペリジン-4-カルボキサミド[1038];
 1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジ
 ン-4-カルボキサミド[1039];
 N-(6-(2-(メチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキ
 サミド[1040];
 1-メチル-N-(6-(2-(メチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4
 -カルボキサミド[1041];
 N-(6-(2-(ジメチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)キヌクリジン-4-カル
 ボキサミド[1042];
 N-(6-(2-(ジメチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イ
 ル)アセトアミド[1043];
 N-(6-(2-(ジメチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-フルオロピペ
 リジン-1-イル)アセトアミド[1044];
 N-(6-(2-(ジメチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラ
 ジン-1-イル)アセトアミド[1045];
 N-(6-(2-(ジエチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イ
 ル)アセトアミド[1046];
 N-(6-(2-(ジエチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-フルオロピペ
 リジン-1-イル)アセトアミド[1047];
 N-(6-(2-(ジエチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラ
 ジン-1-イル)アセトアミド[1048];
 N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(1,4-オキサゼパ
 ン-4-イル)アセトアミド[1049];
 N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-
 イル)アセトアミド-2,2-d2[1050];
 N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセ

10

20

30

40

50

- トアミド-2,2-d2[1051];
 N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリノ-d8)アセトアミド[1052];
 N-(7-フルオロ-6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[1053];
 N-(6-(5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1054];
 N-(6-(5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[1055];
 N-(6-(5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)キヌクリジン-4-カルボキサミド[1056];
 4-メチル-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド[1059];
 trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[1060];
 trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-モルホリノシクロブタン-1-カルボキサミド[1061];
 trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-(モルホリノメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド[1062];
 trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド[1063];
 trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[1064];
 trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1065];
 (S)-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[1066];
 N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[1067];
 N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-モルホリノプロパンアミド[1068];
 N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド[1069];
 1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1070];
 N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)キヌクリジン-4-カルボキサミド[1071];
 1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1072];
 N-(6-(5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1075];
 N-(6-(5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[1076];
 2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1077];
 2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1078];
 1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼパン-4-カルボキサミド[1079];
 1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼパン-4-カル

ボキサミド[1080];

cis-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1081];

cis-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1082];

3-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド[1083];

メチル trans-4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート[1084];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル-1-d)ピペリジン-4-カルボキサミド[1085];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(メチル-d₃)プロピル-1,1,2,3,3,3-d₆)ピペリジン-4-カルボキサミド[1086];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル-1-d)ピペリジン-4-カルボキサミド[1087];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド[1088];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド-2,2-d₂[1089];

1-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)尿素[1090];

trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1091];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1092]; および

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル-1-d)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[1093]。

【請求項 2 4】

式Iの化合物が以下からなる群より選択される、請求項9記載の化合物またはその薬学的に許容される塩:

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[308];

2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[694];

2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[695];

2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[696];

N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[697];

1-フルオロ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド[698];

3,3-ジフルオロ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[699];

2-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[700];

2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[701];

N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[702];

7-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[703];

10

20

30

40

50

1-フルオロ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキ
サミド[704];

4,4-ジフルオロ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カル
ボキサミド[705];

trans-4-メトキシ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-
カルボキサミド[706];

trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキ
サン-1-カルボキサミド[707];

trans-4-ホルミル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-
カルボキサミド[708];

trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘ
キサン-1-カルボキサミド[709];

trans-4-モルホリノ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-
カルボキサミド[710];

trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリ
ン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[711];

trans-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン
-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[712];

N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[713];

(R)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[714];

(R)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサ
ミド[715];

N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[716];

N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[717];

1-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
[718];

4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カ
ルボキサミド[719];

1-エチル-4-フルオロ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カ
ルボキサミド[720];

1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カ
ルボキサミド[721];

4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペ
リジン-4-カルボキサミド[722];

1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-
4-カルボキサミド[723];

1-(2-ヒドロキシエチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-
カルボキサミド[724];

1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カ
ルボキサミド[725];

メチル 2-(4-((6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-
イル)アセテート[726];

1-イソプロピル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキ
サミド[727];

1-シクロプロピル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボ
キサミド[728];

(R)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジ
ン-4-カルボキサミド[729];

(S)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジ
ン-4-カルボキサミド[730];

10

20

30

40

50

- 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[731];
- N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[732];
- 1-イソブチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[733];
- 4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[734];
- 1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[735];
- N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[736];
- 1-(オキセタン-3-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[737];
- 1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[738];
- 1-ネオペンチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[739];
- 1-(メチルスルホニル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[740];
- 1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[741];
- 1-ベンゾイル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[742];
- 1'-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[743];
- 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[744];
- 1-(オキサゾール-2-イルメチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[745];
- 1-(ピリジン-2-イルメチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[746];
- (S)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[747];
- 1-イソブチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[748];
- (R)-1-イソブチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[749];
- N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[750];
- 4-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド[751];
- 2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[752];
- 2-(ピロリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[753];
- (S)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[754];
- (R)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[755];
- (R)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ア

10

20

30

40

50

セトアミド[756];

(S)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[757];

2-(ピロリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[758];

2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[759];

2-(ピペリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[760];

2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[761];

2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[762];

2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[763];

N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[764];

2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[765];

2-(ピペリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[766];

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[767];

2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[768];

2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[769];

(S)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[770];

2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[771];

2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[772];

2-モルホリノ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[773];

(R)-2-(3-メチルモルホリノ)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[774];

(S)-2-(3-メチルモルホリノ)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[775];

(S)-2-(2-メチルモルホリノ)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[776];

(S)-2-モルホリノ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[777];

2-(モルホリン-2-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[778];

2-(4-メチルモルホリン-2-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[779];

2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[780];

2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[781];

2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イ

10

20

30

40

50

ル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[782];

2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[783];

N-(6-(イソチアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[970];

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[973];

(R)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[974];

(R)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[975];

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[976];

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[977];

1'-メチル-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[978];

cis-4-モルホリノ-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[979];

2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[980];

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[981];

(R)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[982];

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[983];

trans-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1007];

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1057];

1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1058];

N-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[1073]; および

N-(6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[1074]。

【請求項 25】

以下：

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ジエチルアミノ)アセトアミド[605];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(シクロブチル(メチル)アミノ)アセトアミド[606];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド[609];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[610];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-フルオロエチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[611];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[612];

10

20

30

40

50

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[613];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-フルオロシクロヘキサン-1-カルボキサミド[614];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキサミド[615];
trans-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[617];
trans-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-ホルミルシクロヘキサン-1-カルボキサミド[618];
trans-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[619];
trans-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[620];
trans-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[621];
trans-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[622];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[623];
(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[624];
(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[625];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[626];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[627];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[628];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[629];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド[630];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[631];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[632];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[633];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[634];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[635];
メチル 2-(4-((6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[636];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソプロピルピペリジン-4-カルボキサミド[637];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-シクロプロピルピペリジン-4-カルボキサミド[638];
(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[639];
(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロプロピル)ピペ

10

20

30

40

50

リジン-4-カルボキサミド[640];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2,2-ジフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[641];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[642];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[643];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[644];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[645];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[646];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[647];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[648];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[649];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[650];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[651];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ベンゾイルピペリジン-4-カルボキサミド[652];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1'-メチル-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[653];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[654];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[655];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[656];

(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[657];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-3-カルボキサミド[658];

(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-3-カルボキサミド[659];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド[661];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)アセトアミド[662];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[663];

(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)アセトアミド[664];

(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)アセトアミド[665];

(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イ

10

20

30

40

50

ル)アセトアミド[666];

(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[667];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[668];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)アセトアミド[669];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[670];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド[671];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[672];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[673];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[674];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド[675];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド[676];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[677];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[678];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド[679];

(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[680];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)アセトアミド[681];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)アセトアミド[682];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[683];

(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[684];

(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[685];

(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホリノ)アセトアミド[686];

(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパンアミド[687];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-イル)アセトアミド[688];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン-2-イル)アセトアミド[689];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセトアミド[690];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)アセトアミド[691];

10

20

30

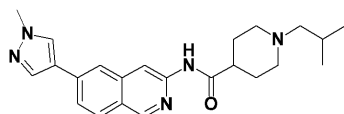
40

50

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)アセトアミド[692]; および
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセトアミド[693];
 からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

式Iの化合物が

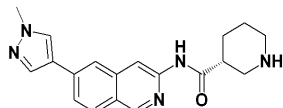


10

である、請求項1、9および23のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 7】

式Iの化合物が

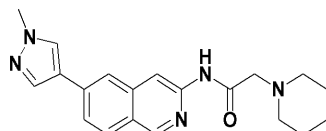


20

である、請求項1、9および23のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

式Iの化合物が



30

である、請求項1、9および23のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 9】

治療有効量の請求項1～28のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 3 0】

患者における、慢性炎症、糖尿病、がん、肺線維症、特発性肺線維症(IPF)、変性椎間板疾患、骨折/骨粗鬆症性骨折、骨疾患または軟骨疾患、神経障害、変形性関節症、肺疾患、線維性障害からなる群より選択される障害または疾患を処置するための、請求項29記載の薬学的組成物の調製における、請求項1～28のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用であって、該患者がヒトである、前記使用。

40

【請求項 3 1】

障害または疾患が神経障害である、請求項30記載の使用。

【請求項 3 2】

がんが、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜腫、髄膜肉腫、および神経膠腫症、星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫(松果体腫)、多形神経膠芽腫、乏突起膠腫、乏突起細胞腫、シュワン腫、網膜芽腫、および先天性腫瘍、神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、および肉腫からなる群より選択される、請求項30記載の使用。

【請求項 3 3】

障害または疾患が神経障害であり、神経状態/障害/疾患が、前頭側頭型認知症、レビー小

50

体型認知症、プリオン病、多系統萎縮症、封入体筋炎、変性筋障害、糖尿病性ニューロパチー、他の代謝性ニューロパチー、内分泌性ニューロパチー、起立性低血圧、およびシャルコー・マリー・トゥース病からなる群より選択される、請求項30～31のいずれか一項記載の使用。

【請求項34】

障害または疾患が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ダウン症候群、第17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴うFTD(FTDP-17)、行動型前頭側頭型認知症(bvFTD)、運動神経細胞疾患(MND)(通常は筋萎縮性側索硬化症)の患者におけるFTD(FTD-ALSとも呼ばれる)を含む、前頭側頭型認知症(FTD)、大脳皮質基底核変性症(CBD)(大脳皮質基底核神経節変性症とも呼ばれる)、進行性核上性麻痺、原発性進行性失語(PPA)、プリオン病、球状グリア細胞性タウオパチー(GGT)、筋強直性ジストロフィー1型(DM1)(シュタイナー病とも呼ばれる)、筋強直性ジストロフィー2型(DM2)(近位型筋強直性ミオパチーとも呼ばれる)、グアム複合、嗜銀顆粒性疾患、ボクサー認知症、脳炎後パーキンソニズム、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、ならびに、顕著な神経変性を伴うさらなる疾患、例えば自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、多発性硬化症;後天性脳損傷に関連する疾患および障害、例えば慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、腫瘍、および脳卒中からなる群より選択される、請求項30～31のいずれか一項記載の使用。

10

【請求項35】

障害または疾患がアルツハイマー病である、請求項30～31、および34のいずれか一項記載の使用。

20

【請求項36】

障害または疾患が線維性障害であり、線維性障害が、皮膚線維症;強皮症;進行性全身性線維症;肺線維症(lung fibrosis);筋線維症;腎線維症(kidney fibrosis);糸球体硬化症;糸球体腎炎;肥厚性瘢痕形成;子宮線維症;腎線維症(renal fibrosis);肝臓の肝硬変、肝線維症;癒着;慢性閉塞性肺疾患;心筋梗塞後線維症;肺線維症(pulmonary fibrosis);びまん性/間質性肺疾患に関連する線維症および瘢痕化;中枢神経系線維症;増殖性硝子体網膜症(PVR)に関連する線維症;再狭窄;子宮内膜症;虚血性疾患、ならびに放射線線維症からなる群より選択される、請求項30記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

関連出願

本願は、2016年4月27日提出の米国仮出願第62/328,210号の恩典を主張し、この開示は参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0002】

技術分野

本開示は、1つまたは複数のWntタンパク質の阻害剤を含む、Wnt経路における1つまたは複数のタンパク質の阻害剤、およびこれらを含む組成物に関する。特に、本発明は、Wnt経路シグナル伝達の活性化によって特徴付けられる障害(例えば、がん、異常な細胞増殖、血管新生、アルツハイマー病、肺疾患、炎症、自己免疫疾患、線維性障害、軟骨欠損、および骨関節症)の処置、Wnt経路シグナル伝達によって仲介される細胞事象の調節、ならびにWnt経路および/または1つもしくは複数のWntシグナル伝達成分の突然変異または調節不全による遺伝疾患および神経状態/障害/疾患における、イソキノリン化合物またはその塩もしくは類縁体の使用に関する。Wnt関連疾患状態、ならびに、DYRK1Aの過剰発現に関連する神経学的状態/障害/疾患を治療する方法も提供する。

40

【背景技術】

【0003】

背景

Wnt成長因子ファミリーは、マウスで同定された10を超える遺伝子と、ヒトで同定された少なくとも19の遺伝子を含む。シグナル伝達分子のWntファミリーのメンバーは、無脊椎

50

動物および脊椎動物発生中の多くの短期および長期パターン形成プロセスを仲介する。Wntシグナル伝達経路は、成長および分化を調節する誘導性相互作用におけるその役割で知られており、後胚期の組織完全性の恒常性維持においても役割を果たしている。Wntは細胞質β-カテニンを安定化し、これはc-myc、c-jun、fra-1、およびサイクリンD1を含む遺伝子の発現を刺激する。加えて、Wntシグナル伝達の誤調節は発生異常を引き起こすことがあり、いくつかのヒトがんの発生に関係があるとされている。またWnt経路は、皮膚、血液、腸、前立腺、筋肉および神経系を含む、成体組織の増えつつあるリストにおける幹細胞または前駆細胞の維持にも関係づけられている。

【0004】

二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ1Aは、ヒトにおいてDYRK1A遺伝子によってコードされる酵素である。DYRK1Aは二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ（DYRK）ファミリーの一員である。DYRK1Aは核標的シグナル配列、タンパク質キナーゼドメイン、ロイシンジッパーモチーフ、および高度に保存的な13連続ヒスチジン反復配列を含む。これはセリン/スレオニンおよびチロシン残基上のその自己リン酸化を触媒する。これは細胞増殖を調節するシグナル伝達経路において重要な役割を果たし、脳の発達に参与し得る。DYRK1Aは21番染色体のダウン症候群必須領域に局在し、ダウン症候群に関連する学習欠損の候補遺伝子であると考えられる。DYRK1Aは成人脳ニューロンにおいても発現され、DYRK1Aが成熟中枢神経系において役割を果たし得ることを示している。したがって、いくつかの証拠系統はDYRK1Aのいくつかのシナプス機能を示している。例えば、DYRK1Aはエンドサイトーシスタンパク質複合体機構のいくつかの成分（ダイナミン1、アンフィファイン、およびシナプトジャニン）をリン酸化し、その相互作用を調節することが明らかにされており、シナプス小胞リサイクルにおける役割を示唆している。加えて、DYRK1Aにおける多形性（SNP）は、単球由来マクロファージにおけるHIV-1複製、ならびにHIV-1感染個人の2つの独立コホートにおけるAIDSへの進行に関連することが判明した。

【発明の概要】

【0005】

概要

本開示は、細胞を、Wnt活性に拮抗するのに、例えば、異常な成長状態を逆転させるか制御するのに、またはWntシグナル伝達成分の変異による遺伝障害を修正するのに十分な量のイソキノリン化合物などの薬剤と接触させる段階を含む、方法および試薬を提供する。

【0006】

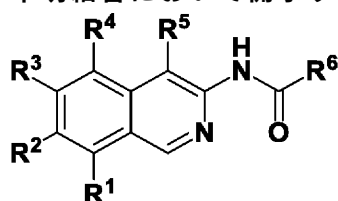
本開示はまた、細胞を、DYRK1A活性に拮抗するのに、例えば、i) 出生前および出生後早期の脳の発達を正常化するのに；ii) 青少年および成人期の認知機能を改善するのに；ならびに/またはiii) アルツハイマー型神経変性を減弱するのに十分な量の、イソキノリン化合物などの薬剤と接触させる段階を含む、方法および試薬も提供する。

【0007】

本明細書において開示するいくつかの態様は、イソキノリン中核を含むWntおよび/またはDYRK1A阻害剤を含む。本明細書において開示する他の態様は、これらの化合物を用いての薬学的組成物および処置法を含む。

【0008】

本明細書において開示する1つの態様は、式Iの構造:



I

を有する化合物、ならびに、そのプロドラッグおよび薬学的に許容される塩を含む。

【0009】

式(I)のいくつかの態様では、

R¹、R²、R⁴、およびR⁵は独立してH、ハロゲン化物、非置換-(C₁~3ハロアルキル)、および非置換-(C₁~3アルキル)からなる群より選択され;

R³は、1~4個のR⁴⁵で置換されていてもよい5員ヘテロアリアルであり;

R⁶は、1~10個のR³⁶で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、1~12個のR³⁷で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリル、-(C₁~4アルキレン)_N(R⁴⁶)(R⁴⁷)、および-CF(C₁~9アルキル)₂からなる群より選択され; ここで-CF(C₁~9アルキル)₂の各アルキルは独立して1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよく; 各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

10

各R³⁶は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R³⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

20

各R³⁸は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R³⁹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

30

各R⁴⁰は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁴¹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;

40

各R⁴²は独立して非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁴³は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個

50

または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁴⁴は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;

各R⁴⁵は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく; あるいは、2個の隣接するR⁴⁵は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R⁴⁶は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

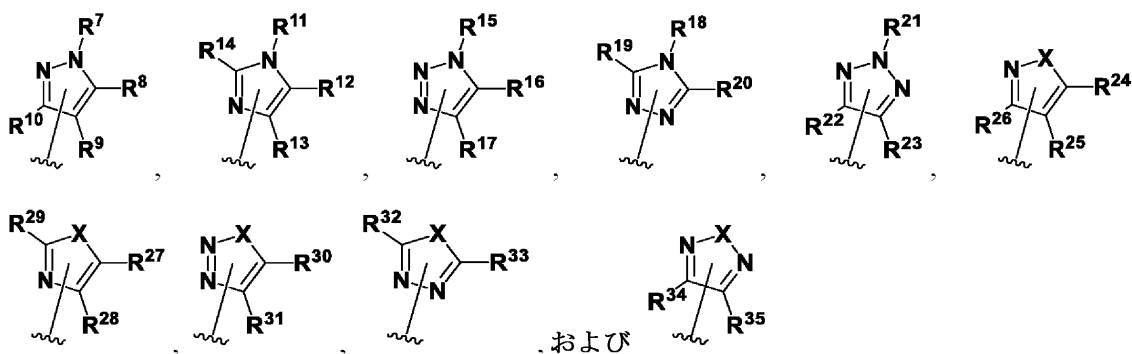
R⁴⁷は窒素に結合しており、また、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく; 各pは独立して0または1である。

【0010】

式(I)の別の態様では、

R¹、R²、R⁴、およびR⁵は独立してH、ハロゲン化物、非置換-(C₁~3ハロアルキル)、および非置換-(C₁~3アルキル)からなる群より選択され;

R³は以下からなる群より選択され:



式中、R⁷~R³⁵はそれぞれ独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される置換基、またはR³をイソキノリン環に接続する単結合であり; ここで、R⁷~R¹⁰(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R¹¹~R¹⁴(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R¹⁵~R¹⁷(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R¹⁸~R²⁰(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R²¹~R²³(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R²⁴~R²⁶(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R²⁷~R²⁹(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R³⁰~R³¹(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R³²~R³³(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R³⁴~R³⁵(存在する場合)のうち1つのみが結合であり; 説明すると、R⁷、R¹¹、R¹⁵、R¹⁸、またはR²¹に結合したいずれか1個の窒素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たすことができ; 同様に、R⁸、R⁹、R¹⁰

50

R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R³¹が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³¹は、
R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R³²が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³²は、
R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R³³が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³³は、
R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R³⁴が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³⁴は、
R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R³⁵が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³⁵は、
R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R⁶は、1～10個のR³⁶で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、1
～12個のR³⁷で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pカルボシクリル、-(C₁～4アル
キレン)_N(R⁴⁶)(R⁴⁷)、および-CF(C₁～9アルキル)₂からなる群より選択され；ここで
-CF(C₁～9アルキル)₂の各アルキルは独立して1個または複数のハロゲン化物で置換されて
いてもよく；各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義さ
れる1個または複数の置換基で置換されていてもよく；
R⁷は単結合、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9
アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C
1～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カル
ボシクリルからなる群より選択され；ここで-(C₁～4アルキレン)は本明細書中の任意の箇
所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；
R⁸、R⁹、およびR¹⁰は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、
非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)
、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1
～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで各
-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または
複数の置換基で置換されていてもよく；
あるいは、R⁷およびR⁸、R⁸およびR⁹、またはR⁹およびR¹⁰のうち1組は一緒になって、
1～10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1～12個のR⁴¹で置換され
ていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し；
R¹¹は単結合、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～
9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(
C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カル
ボシクリルからなる群より選択され；ここで-(C₁～4アルキレン)は本明細書中の任意の箇
所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；
R¹²、R¹³、およびR¹⁴は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)
、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)
、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および
1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで
各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個また
は複数の置換基で置換されていてもよく；
あるいは、R¹¹およびR¹²、R¹²およびR¹³、またはR¹⁴およびR¹¹のうち1組は一緒にな
って、1～10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1～12個のR⁴¹で
置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し；
R¹⁵は単結合、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～
9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(
C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カル
ボシクリルからなる群より選択され；ここで-(C₁～4アルキレン)は本明細書中の任意の箇
所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R¹⁶およびR¹⁷は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、R¹⁵およびR¹⁶、またはR¹⁶およびR¹⁷のうち1組は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R¹⁸は単結合、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R¹⁹およびR²⁰は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、R¹⁸およびR¹⁹、またはR¹⁸およびR²⁰のうち1組は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し;

R²¹は単結合、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R²²およびR²³は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、R²²およびR²³は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R²⁴、R²⁵、およびR²⁶は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、R²⁴およびR²⁵、またはR²⁵およびR²⁶のうち1組は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R²⁷、R²⁸、およびR²⁹は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個また

10

20

30

40

50

は複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、R²⁷およびR²⁸は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R³⁰およびR³¹は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

10

あるいは、R³⁰およびR³¹は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R³²およびR³³は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R³⁴およびR³⁵は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

20

あるいは、R³⁴およびR³⁵は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

各R³⁶は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

30

各R³⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

40

各R³⁸は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R³⁹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

50

各R⁴⁰は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁴¹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;

各R⁴²は独立して非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

10

各R⁴³は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁴⁴は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;

20

R⁴⁶は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁴⁷は窒素に結合しており、また、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

30

各XはOまたはSであり;

各pは独立して0または1である。

【0 0 1 1】

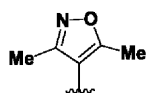
式(I)の別の態様では、

R¹、R²、R⁴、およびR⁵は独立してH、ハロゲン化物、非置換-(C₁~3ハロアルキル)、および非置換-(C₁~3アルキル)からなる群より選択され;

R³は、1~4個のR⁴⁵で置換されていてもよい5員ヘテロアリアルであるが;

但し、R³は

40



ではなく;

R⁶は、1~10個のR³⁶で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、1~12個のR³⁷で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリル、-(C₁~4アルキレン)_pN(R⁴⁶)(R⁴⁷)、-N(R⁴⁸)(R⁴⁹)、-CF(C₁~9アルキル)₂、-(C₁~4アルキレン)_pO(C₃~9アルキル)、および1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₂~9アルキニル)からなる群より選択され; ここで-CF(C₁~9アルキル)₂の各アルキルは独

50

立して1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよく；各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよいが；

但し、R⁶は非置換-(CH₂)テトラヒドロピラニルではなく；

各R³⁶は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリル、-C(=O)(R⁵⁰)、-(C₁~4アルキレン)C(=O)OR⁵¹、1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)アリール、1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および-SO₂(R⁵²)からなる群より選択され；ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、同じ炭素原子に結合した2個のR³⁶は一緒になって=Oとなることでカルボニル基を形成してもよく；

各R³⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、-N(R⁵³)₂、-C(=O)(R⁵⁰)、-C(=O)OR⁵¹、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

各R³⁸は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

各R³⁹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

各R⁴⁰は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

各R⁴¹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され；

各R⁴²は独立してH、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

各R⁴³は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

各R⁴⁴は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;

各R⁴⁵は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、2個の隣接するR⁴⁵は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R⁴⁶は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁴⁷は窒素に結合しており、また、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁴⁸は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、および非置換-(C₁~5ハロアルキル)からなる群より選択され;

R⁴⁹は窒素に結合しており、また、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルおよび1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁵⁰はH、非置換-(C₃~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁵¹はH、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁵²は非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル

10

20

30

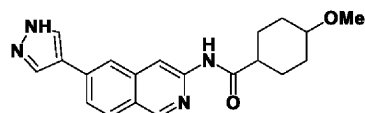
40

50

)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく; 各R⁵³は独立してH、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、および非置換-(C₂~5アルキニル)からなる群より選択され;

各pは独立して0または1であるが;

但し、式Iは、以下からなる群より選択される構造ではない。

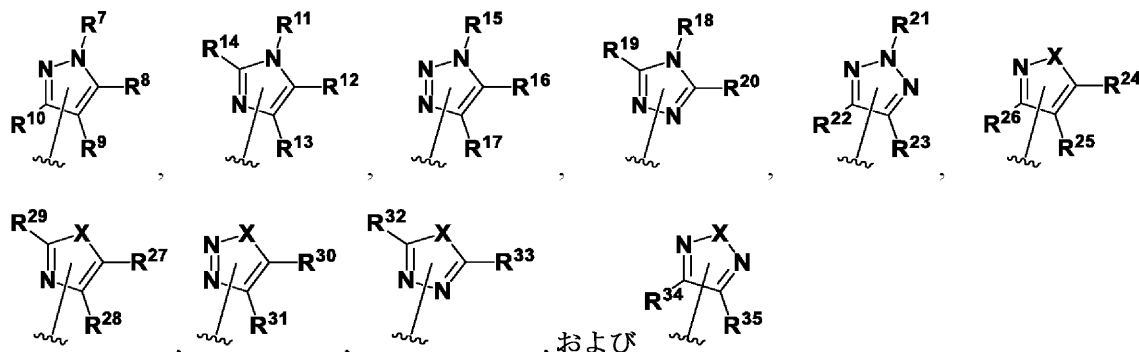


【0012】

式(I)の別の態様では、

R¹、R²、R⁴、およびR⁵は独立してH、ハロゲン化物、非置換-(C₁~3ハロアルキル)、および非置換-(C₁~3アルキル)からなる群より選択され;

R³は以下からなる群より選択され:



式中、R⁷~R³⁵はそれぞれ独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される置換基、またはR³をイソキノリン環に接続する単結合であり; ここで、R⁷~R¹⁰(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R¹¹~R¹⁴(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R¹⁵~R¹⁷(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R¹⁸~R²⁰(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R²¹~R²³(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R²⁴~R²⁶(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R²⁷~R²⁹(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R³⁰~R³¹(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R³²~R³³(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R³⁴~R³⁵(存在する場合)のうち1つのみが結合であり; 説明すると、R⁷、R¹¹、R¹⁵、R¹⁸、またはR²¹に結合したいずれか1個の窒素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たすことができ; 同様に、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁹、R²⁰、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、またはR³⁵に結合したいずれか1個の炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たすことができ; したがって、R⁷が結合した窒素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R⁷は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R⁸が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R⁸は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R⁹が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R⁹は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

50

R³⁵が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³⁵は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；

R⁶は、1～10個のR³⁶で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、1～12個のR³⁷で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pカルボシクリル、-(C₁～4アルキレン)N(R⁴⁶)(R⁴⁷)、-N(R⁴⁸)(R⁴⁹)、-CF(C₁～9アルキル)₂、-(C₁～4アルキレン)_pO(C₃～9アルキル)、および1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₂～9アルキニル)からなる群より選択され；ここで-CF(C₁～9アルキル)₂の各アルキルは独立して1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよく；各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよいが；

但し、R⁶は非置換-(CH₂)テトラヒドロピラニルではなく；

R⁷は単結合、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-(C₁～4アルキレン)OR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで-(C₁～4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁸、R⁹、およびR¹⁰は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁～4アルキレン)_pOR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R⁷およびR⁸、R⁸およびR⁹、またはR⁹およびR¹⁰のうち1組は一緒になって、1～10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1～12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し；

R¹¹は単結合、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-(C₁～4アルキレン)OR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで-(C₁～4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹²、R¹³、およびR¹⁴は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁～4アルキレン)_pOR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R¹¹およびR¹²、R¹²およびR¹³、またはR¹⁴およびR¹¹のうち1組は一緒になって、1～10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1～12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し；

R¹⁵は単結合、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-(C₁～4アルキレン)OR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで-(C₁～4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁶およびR¹⁷は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁～4アルキレン)_pOR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アル

10

20

30

40

50

キレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、R¹⁵およびR¹⁶、またはR¹⁶およびR¹⁷のうち1組は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R¹⁸は単結合、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)OR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

10

R¹⁹およびR²⁰は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、R¹⁸およびR¹⁹、またはR¹⁸およびR²⁰のうち1組は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し;

20

R²¹は単結合、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)OR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R²²およびR²³は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

30

あるいは、R²²およびR²³は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R²⁴、R²⁵、およびR²⁶は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよいが;但し、R²⁵が、R³をイソキノリン環に接続する単結合である場合、R²⁴およびR²⁶はメチルではなく;

40

あるいは、R²⁴およびR²⁵、またはR²⁵およびR²⁶のうち1組は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R²⁷、R²⁸、およびR²⁹は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カル

50

ボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく; あるいは、R²⁷およびR²⁸は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R³⁰およびR³¹は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、R³⁰およびR³¹は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R³²およびR³³は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R³⁴およびR³⁵は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、R³⁴およびR³⁵は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

各R³⁶は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリル、-C(=O)(R⁵⁰)、-(C₁~4アルキレン)C(=O)OR⁵¹、1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)アリール、1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および-SO₂(R⁵²)からなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、同じ炭素原子に結合した2個のR³⁶は一緒になって=Oとなることでカルボニル基を形成してもよく;

各R³⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、-N(R⁵³)₂、-C(=O)(R⁵⁰)、-C(=O)OR⁵¹、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R³⁸は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; こ

10

20

30

40

50

ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R³⁹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁴⁰は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁴¹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;

各R⁴²は独立して非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁴³は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁴⁴は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;

R⁴⁶は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁴⁷は窒素に結合しており、また、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁴⁸は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、および非置換-(C₁~5ハロアルキル)からなる群より選択され;

R⁴⁹は窒素に結合しており、また、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルおよび1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁵⁰はH、非置換-(C₃~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリール

10

20

30

40

50

、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

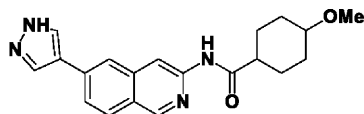
R⁵¹はH、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁵²は非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく; 各R⁵³は独立してH、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、および非置換-(C₂~5アルキニル)からなる群より選択され;

各XはOまたはSであり;

各pは独立して0または1であるが;

但し、式Iは、以下からなる群より選択される構造ではない。



【0013】

いくつかの態様は、式(I)の化合物の立体異性体および薬学的に許容される塩を含む。いくつかの態様は、式(I)の化合物の薬学的に許容される塩を含む。

【0014】

いくつかの態様は、式(I)の化合物のプロドラッグを含む。

【0015】

本開示のいくつかの態様は、式(I)の化合物および薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む薬学的組成物を含む。

【0016】

本明細書において開示する他の態様は、1つまたは複数のWntタンパク質を含むWnt経路の1つまたは複数のメンバーを阻害する方法であって、がんならびに異常な血管新生、細胞増殖、細胞周期およびWntシグナル伝達成分の突然変異に関連する他の疾患などの、異常なWntシグナル伝達に関係するとされている障害または疾患を患っている患者に、式(I)の化合物を投与することによる方法を含む。したがって、本明細書において提供する化合物および組成物を用いて、がんを治療する、血管新生を低減もしくは阻害する、細胞増殖を低減もしくは阻害する、およびWntシグナル伝達成分の突然変異による遺伝障害を訂正することができる。

【0017】

本明細書において開示する他の態様は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（FTDP-17）、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、および自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、多発性硬化症などの明白な神経変性を伴うさらなる疾患；慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、腫瘍および脳卒中などの後天性脳損傷に関連する疾患および障害などの、DYRK1A過剰発現が関係するとされる障害または疾患に冒されている患者に投与することにより、DYRK1Aを阻害する方法を含む。

【0018】

本明細書において提供する化合物および組成物で治療する疾患の非限定例には、様々ながん、糖尿病性網膜症、肺線維症、関節リウマチ、敗血症、強直性脊椎炎、乾癬、強皮症、真菌およびウイルス感染、骨軟骨異形成、アルツハイマー病、肺疾患、骨折/骨粗鬆症による骨折（手首、脊椎、肩、および臀部）、関節軟骨（軟骨）欠損、変性椎間板疾患（または椎間板変性症）、大腸ポリポーシス、骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、家族性滲出性硝子体網膜症、網膜血管新生、早期冠動脈疾患、無四肢症候群、ミューラー管退行および男性化、SERKAL症候群、2型糖尿病、Fuhrmann症候群、Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzalアザラシ肢症候群、歯-爪-皮膚異形成、肥満、裂手/足奇形、尾部重複体症候群、歯無形成、ウィルムス腫瘍、骨格異形成、巣状皮膚低形成、常染色体劣性無爪症、神経管欠損、αサラセミア（ATRX）症候群、脆弱X染色体症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、プラダー-ウィリ症候群、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群、ノリエ病、ならびにレット症候群が含まれる。

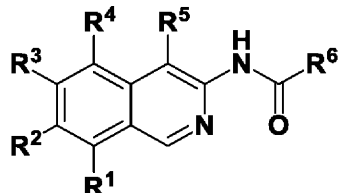
【0019】

本開示のいくつかの態様は、式(I)の化合物の調製法を含む。

【0020】

[本発明1001]

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩：



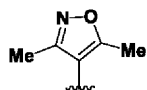
I

式中、

R¹、R²、R⁴、およびR⁵は独立してH、ハロゲン化物、非置換-(C₁~3ハロアルキル)、および非置換-(C₁~3アルキル)からなる群より選択され；

R³は、1~4個のR⁴⁵で置換されていてもよい5員ヘテロアリールであるが；

但し、R³は



ではなく；

R⁶は、1~10個のR³⁶で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、1~12個のR³⁷で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリル、-(C₁~4アルキレン)N(R⁴⁶)(R⁴⁷)、-N(R⁴⁸)(R⁴⁹)、-CF(C₁~9アルキル)₂、-(C₁~4アルキレン)_pO(C₃~9アルキル)、および1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₂~9アルキニル)からなる群より選択され；ここで-CF(C₁~9アルキル)₂の各アルキルは独立して1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよく；各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換

されていてもよいが;

但し、 R^6 は非置換- (CH_2) テトラヒドロピラニルではなく;

各 R^{36} は独立してハロゲン化物、非置換- $(C_1\sim 9$ アルキル)、非置換- $(C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換- $(C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換- $(C_1\sim 9$ ハロアルキル)、- $(C_1\sim 4$ アルキレン) $_pOR^{42}$ 、1~10個の R^{43} で置換されていてもよい- $(C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、1~12個の R^{44} で置換されていてもよい- $(C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ カルボシクリル、- $C(=O)(R^{50})$ 、- $(C_1\sim 4$ アルキレン) $C(=O)OR^{51}$ 、1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい- $(C_1\sim 4$ アルキレン)アリール、1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい- $(C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロアリール、および- $SO_2(R^{52})$ からなる群より選択され; ここで各- $(C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

10

あるいは、同じ炭素原子に結合した2個の R^{36} は一緒になって=Oとなることでカルボニル基を形成してもよく;

各 R^{37} は独立してハロゲン化物、非置換- $(C_1\sim 9$ アルキル)、非置換- $(C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換- $(C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換- $(C_1\sim 9$ ハロアルキル)、- $(C_1\sim 4$ アルキレン) $_pOR^{42}$ 、- $N(R^{53})_2$ 、- $C(=O)(R^{50})$ 、- $C(=O)OR^{51}$ 、1~10個の R^{43} で置換されていてもよい- $(C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1~12個の R^{44} で置換されていてもよい- $(C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各- $(C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

20

各 R^{38} は独立してハロゲン化物、非置換- $(C_1\sim 5$ アルキル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルキニル)、非置換- $(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、-CN、および1~12個の R^{44} で置換されていてもよい- $(C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各- $(C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各 R^{39} は独立してハロゲン化物、非置換- $(C_1\sim 5$ アルキル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルキニル)、非置換- $(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、-CN、および1~12個の R^{44} で置換されていてもよい- $(C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各- $(C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

30

各 R^{40} は独立してハロゲン化物、非置換- $(C_1\sim 5$ アルキル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルキニル)、非置換- $(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、-CN、および1~12個の R^{44} で置換されていてもよい- $(C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各- $(C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各 R^{41} は独立してハロゲン化物、非置換- $(C_1\sim 5$ アルキル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルキニル)、非置換- $(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;

各 R^{42} は独立してH、非置換- $(C_1\sim 5$ アルキル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルキニル)、非置換- $(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、および1~12個の R^{44} で置換されていてもよい- $(C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各- $(C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

40

各 R^{43} は独立してハロゲン化物、非置換- $(C_1\sim 5$ アルキル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルキニル)、非置換- $(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、-CN、および1~12個の R^{44} で置換されていてもよい- $(C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各- $(C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各 R^{44} は独立してハロゲン化物、非置換- $(C_1\sim 5$ アルキル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルキニル)、非置換- $(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、および-CNからなる群より

50

選択され;

各R⁴⁵は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR₄₂、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、2個の隣接するR⁴⁵は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R⁴⁶は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁴⁷は窒素に結合しており、また、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁴⁸は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、および非置換-(C₁~5ハロアルキル)からなる群より選択され;

R⁴⁹は窒素に結合しており、また、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルおよび1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁵⁰はH、非置換-(C₃~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁵¹はH、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁵²は非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリール、

10

20

30

40

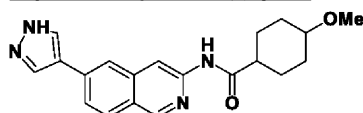
50

1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリアル、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁵³は独立してH、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、および非置換-(C₂~5アルキニル)からなる群より選択され;

各pは独立して0または1であるが;

但し、式Iは、以下:



10

からなる群より選択される構造ではない。

[本発明1002]

R¹、R²、R⁴、およびR⁵がHである、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

R³が、1~4個のR⁴⁵で置換されていてもよいピラゾリルである、本発明1001~1002のいずれかの化合物。

[本発明1004]

R³が非置換ピラゾリルである、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

20

[本発明1005]

R³が、1個の-(C₁~3アルキル)で置換されたピラゾリルである、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

[本発明1006]

R³が、1~4個のR⁴⁵で置換されていてもよいイミダゾリルである、本発明1001~1002のいずれかの化合物。

[本発明1007]

R³が、1個の-(C₁~3アルキル)で置換されたイミダゾリルである、本発明1001~1002および1006のいずれかの化合物。

30

[本発明1008]

R³が、1~4個のR⁴⁵で置換されていてもよいトリアゾリルである、本発明1001~1002のいずれかの化合物。

[本発明1009]

R³が非置換トリアゾリルである、本発明1001~1002および1008のいずれかの化合物。

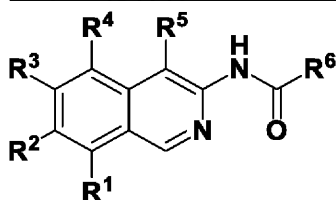
[本発明1010]

R³が、1個の-(C₁~3アルキル)で置換されたトリアゾリルである、本発明1001~1002および1008のいずれかの化合物。

[本発明1011]

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩:

40



I

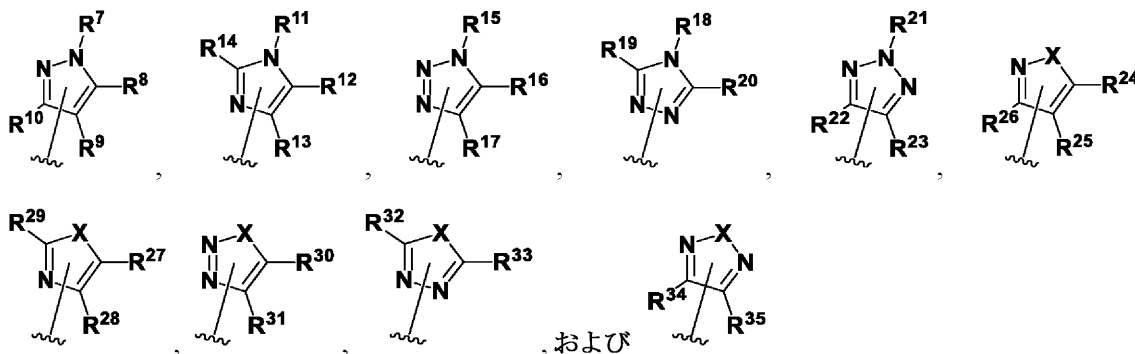
式中、

R¹、R²、R⁴、およびR⁵は独立してH、ハロゲン化物、非置換-(C₁~3ハロアルキル)、

50

および非置換-(C₁~3アルキル)からなる群より選択され;

R³は以下からなる群より選択され:



10

式中、R⁷~R³⁵はそれぞれ独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される置換基、またはR³をイソキノリン環に接続する単結合であり; ここで、R⁷~R¹⁰(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R¹¹~R¹⁴(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R¹⁵~R¹⁷(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R¹⁸~R²⁰(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R²¹~R²³(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R²⁴~R²⁶(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R²⁷~R²⁹(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R³⁰~R³¹(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R³²~R³³(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R³⁴~R³⁵(存在する場合)のうち1つのみが結合であり; R⁷、R¹¹、R¹⁵、R¹⁸、またはR²¹に結合したいずれか1個の窒素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たすことができ; R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁹、R²⁰、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、またはR³⁵に結合したいずれか1個の炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たすことができ; したがって、

20

R⁷が結合した窒素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R⁷は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R⁸が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R⁸は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

30

R⁹が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R⁹は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R¹⁰が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R¹⁰は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R¹¹が結合した窒素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R¹¹は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R¹²が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R¹²は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R¹³が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R¹³は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

40

R¹⁴が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R¹⁴は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R¹⁵が結合した窒素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R¹⁵は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R¹⁶が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R¹⁶は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R¹⁷が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R¹⁷は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

R¹⁸が結合した窒素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R¹⁸は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり;

50

R¹⁹が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R¹⁹は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R²⁰が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁰は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R²¹が結合した窒素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²¹は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R²²が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²²は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R²³が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²³は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R²⁴が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁴は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R²⁵が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁵は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R²⁶が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁶は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R²⁷が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁷は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R²⁸が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁸は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R²⁹が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R²⁹は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R³⁰が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³⁰は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R³¹が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³¹は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R³²が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³²は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R³³が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³³は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R³⁴が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³⁴は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R³⁵が結合した炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たす場合、R³⁵は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり；
R⁶は、1～10個のR³⁶で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、1～12個のR³⁷で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pカルボシクリル、-(C₁～4アルキレン)N(R⁴⁶)(R⁴⁷)、-N(R⁴⁸)(R⁴⁹)、-CF(C₁～9アルキル)₂、-(C₁～4アルキレン)_pO(C₃～9アルキル)、および1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₂～9アルキニル)からなる群より選択され；ここで-CF(C₁～9アルキル)₂の各アルキルは独立して1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよく；各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよいが；
但し、R⁶は非置換-(CH₂)テトラヒドロピラニルではなく；
R⁷は単結合、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-(C₁～4アルキレン)OR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され；ここで-(C₁～4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；
R⁸、R⁹、およびR¹⁰は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、

10

20

30

40

50

非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、
 -N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、R⁷およびR⁸、R⁸およびR⁹、またはR⁹およびR¹⁰のうち1組は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R¹¹は単結合、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)OR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R¹²、R¹³、およびR¹⁴は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、R¹¹およびR¹²、R¹²およびR¹³、またはR¹⁴およびR¹¹のうち1組は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R¹⁵は単結合、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)OR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R¹⁶およびR¹⁷は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、R¹⁵およびR¹⁶、またはR¹⁶およびR¹⁷のうち1組は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

R¹⁸は単結合、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)OR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R¹⁹およびR²⁰は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

10

20

30

40

50

あるいは、R¹⁸およびR¹⁹、またはR¹⁸およびR²⁰のうち1組は一緒になって、1～10個のR⁴⁰で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し；

R²¹は単結合、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-(C₁～4アルキレン)OR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよいカルボシクリルからなる群より選択され；ここで-(C₁～4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R²²およびR²³は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁～4アルキレン)_pOR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよいカルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R²²およびR²³は一緒になって、1～10個のR⁴⁰で置換されていてもよいヘテロシクリルおよび1～12個のR⁴¹で置換されていてもよいカルボシクリルからなる群より選択される環を形成し；

R²⁴、R²⁵、およびR²⁶は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁～4アルキレン)_pOR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよいカルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよいが；

但し、R²⁵が、R³をイソキノリン環に接続する単結合である場合、R²⁴およびR²⁶はメチルではなく；

あるいは、R²⁴およびR²⁵、またはR²⁵およびR²⁶のうち1組は一緒になって、1～10個のR⁴⁰で置換されていてもよいヘテロシクリルおよび1～12個のR⁴¹で置換されていてもよいカルボシクリルからなる群より選択される環を形成し；

R²⁷、R²⁸、およびR²⁹は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁～4アルキレン)_pOR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよいカルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R²⁷およびR²⁸は一緒になって、1～10個のR⁴⁰で置換されていてもよいヘテロシクリルおよび1～12個のR⁴¹で置換されていてもよいカルボシクリルからなる群より選択される環を形成し；

R³⁰およびR³¹は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁～4アルキレン)_pOR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよいカルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R³⁰およびR³¹は一緒になって、1～10個のR⁴⁰で置換されていてもよいヘテロシクリルおよび1～12個のR⁴¹で置換されていてもよいカルボシクリルからなる群より選択される環を形成し；

R³²およびR³³は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁～4アルキレン)_pOR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよいカルボシク

10

20

30

40

50

リルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R³⁴およびR³⁵は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、R³⁴およびR³⁵は一緒になって、1~10個のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成し;

各R³⁶は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリル、-C(=O)(R⁵⁰)、-(C₁~4アルキレン)C(=O)OR⁵¹、1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)アリアル、1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリアル、および-SO₂(R⁵²)からなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

あるいは、同じ炭素原子に結合した2個のR³⁶は一緒になって=Oとなることでカルボニル基を形成してもよく;

各R³⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、-N(R⁵³)₂、-C(=O)(R⁵⁰)、-C(=O)OR⁵¹、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R³⁸は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R³⁹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁴⁰は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁴¹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;

各R⁴²は独立して非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アル

10

20

30

40

50

キレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁴³は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁴⁴は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択され;

R⁴⁶は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁴⁷は窒素に結合しており、また、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁴⁸は窒素に結合しており、また、H、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、および非置換-(C₁~5ハロアルキル)からなる群より選択され;

R⁴⁹は窒素に結合しており、また、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルおよび1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁵⁰はH、非置換-(C₃~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁵¹はH、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

R⁵²は非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pアリール、

10

20

30

40

50

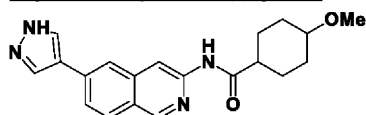
1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリアル、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-(C₁~5アルキル)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよく;

各R⁵³は独立してH、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、および非置換-(C₂~5アルキニル)からなる群より選択され;

各XはOまたはSであり;

各pは独立して0または1であるが;

但し、式Iは、以下:



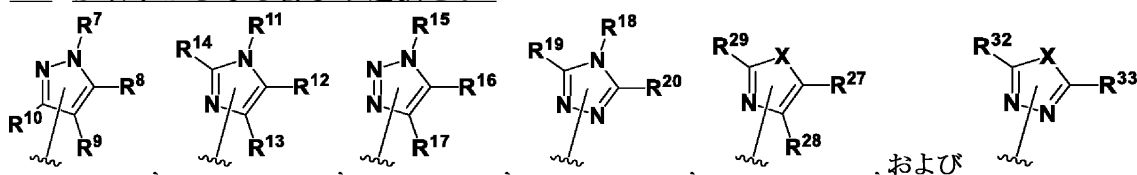
からなる群より選択される構造ではない。

[本発明1012]

R¹、R²、R⁴、およびR⁵がHである、本発明1011の化合物。

[本発明1013]

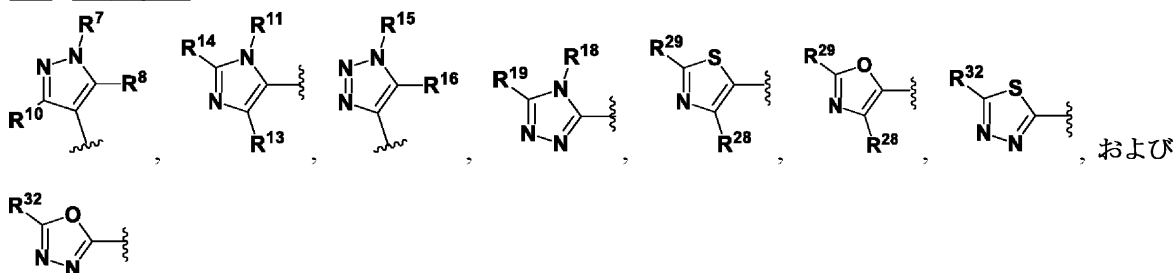
R³が以下からなる群より選択され:



XがOまたはSである、本発明1011~1012のいずれかの化合物。

[本発明1014]

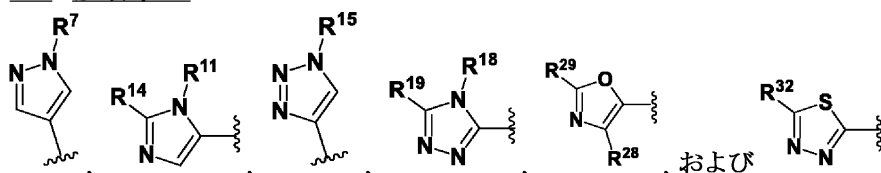
R³が以下:



からなる群より選択される、本発明1011~1013のいずれかの化合物。

[本発明1015]

R³が以下:



からなる群より選択され、

式中、R⁷、R¹¹、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁸、R¹⁹、R²⁸、R²⁹、およびR³²は独立してHおよび-(C₁~3アルキル)からなる群より選択される、

本発明1011~1014のいずれかの化合物。

[本発明1016]

R⁶が、1～10個のR³⁶で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリルである、本発明1001～1015のいずれかの化合物。

[本発明1017]

R⁶が、1～2個のR³⁶で置換されていてもよい-ヘテロシクリルである、本発明1001～1016のいずれかの化合物。

[本発明1018]

R⁶が、1～2個のR³⁶で置換されていてもよい-CH₂ヘテロシクリルである、本発明1001～1016のいずれかの化合物。

[本発明1019]

R⁶が、いずれも1～2個のR³⁶で置換されていてもよいピペリジニルまたはピロリジニルである、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

10

[本発明1020]

R⁶が、1個の-(C₁～5アルキル)で置換されたピペリジニルである、本発明1001～1017および1019のいずれかの化合物。

[本発明1021]

R⁶が、1個の-(C₁～3ハロアルキル)で置換されたピペリジニルである、本発明1001～1017および1019のいずれかの化合物。

[本発明1022]

R⁶が、1～2個のR³⁶で置換されていてもよい-CH₂ピペリジニルまたは-CH₂ピロリジニルである、本発明1001～1016のいずれかの化合物。

20

[本発明1023]

R⁶が、1個の-(C₁～5アルキル)で置換された-CH₂ピペリジニルである、本発明1001～1016および1022のいずれかの化合物。

[本発明1024]

R⁶が、1個の-(C₁～3ハロアルキル)で置換された-CH₂ピペリジニルである、本発明1001～1016および1022のいずれかの化合物。

[本発明1025]

式Iの化合物が以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩:

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[1];

30

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド[2];

4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[3];

trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[6];

cis-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[7];

trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[8];

40

cis-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[9];

trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[10];

cis-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[11];

trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(モルホリノメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[12];

cis-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(モルホリノメチ

50

ル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[13];

trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[14];

cis-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[15];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[16];

1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[17];

1-エチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[18];

1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[19];

1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[20];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[21];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルアゼチジン-3-カルボキサミド[22];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[23];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[24];

1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[25];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド[26];

1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[27];

1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[28];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[29];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[30];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[31];

1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[32];

1-(2-イソプロポキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[33];

3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[34];

3-フルオロ-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[35];

1-エチル-3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[36];

3-フルオロ-1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[37];

1-シクロプロピル-3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-

10

20

30

40

50

イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[38];

3-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[39];

3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルアゼチジン-3-カルボキサミド[40];

3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[41];

3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[42];

3-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[43];

1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[44];

3-フルオロ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[45];

3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[46];

3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[47];

3-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[48];

3-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[49];

3-フルオロ-1-(2-イソプロポキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[50];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[51];

1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[52];

1-エチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[53];

1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[54];

1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[55];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[56];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピロリジン-3-カルボキサミド[57];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[58];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[59];

1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[60];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド[61];

1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[62];

1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリ

10

20

30

40

50

ン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[63];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[64];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[65];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[66];

1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[67];

1-(2-イソプロポキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[68];

(S)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[69];

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[70];

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[71];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[72];

1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[73];

1-エチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[74];

1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[75];

1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[76];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[77];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[78];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[79];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[80];

1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[81];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[82];

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[83];

1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[84];

1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[85];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[86];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[87];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イルメ

10

20

30

40

50

チル)ピペリジン-4-カルボキサミド[88];

1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[89];

1-(2-イソプロポキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[90];

4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[91];

4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[92];

1-エチル-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[93];

4-フルオロ-1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[94];

1-シクロプロピル-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[95];

4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[96];

4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[97];

4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[98];

4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[99]; および

4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[100]。

[本発明1026]

式Iの化合物が以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩:

4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[101];

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[102];

1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[103];

4-フルオロ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[104];

4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[105];

4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[106];

4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[107];

4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[108];

4-フルオロ-1-(2-イソプロポキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[109];

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[110];

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[111];

10

20

30

40

50

(S)-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[112];
(R)-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[113];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[115];
2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[116];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[117];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[118];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[119];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド[120];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキサミド[121];
trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-メトキシシクロヘキサン-1-カルボキサミド[122];
cis-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-メトキシシクロヘキサン-1-カルボキサミド[123];
trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[124];
cis-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[125];
trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[126];
cis-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[127];
trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[128];
cis-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[129];
trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(モルホリノメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[130];
cis-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(モルホリノメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[131];
trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[132];
cis-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[133];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[134];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド[135];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-エチルアゼチジン-3-カルボキサミド[136];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソプロピルアゼチジン-3-カルボキサミド[137];

10

20

30

40

50

1-シクロプロピル-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[138];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルアゼチジン-3-カルボキサミド[139];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルアゼチジン-3-カルボキサミド[140];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[141];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[142];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[143];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド[144];
1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[145];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド[146];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[147];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[148];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[149];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[150];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-イソプロポキシエチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[151];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボキサミド[152];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド[153];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-エチル-3-フルオロアゼチジン-3-カルボキサミド[154];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-イソプロピルアゼチジン-3-カルボキサミド[155];
1-シクロプロピル-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボキサミド[156];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-イソブチルアゼチジン-3-カルボキサミド[157];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-ネオペンチルアゼチジン-3-カルボキサミド[158];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[159];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[160];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[161];
1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロアゼチジン-3-カルボキサミド[162];

10

20

30

40

50

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド[163];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[164];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[165];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[166];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[167];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-フルオロ-1-(2-イソプロポキシエチル)アゼチジン-3-カルボキサミド[168];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[169];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド[170];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-エチルピロリジン-3-カルボキサミド[171];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソプロピルピロリジン-3-カルボキサミド[172];
1-シクロプロピル-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[173];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピロリジン-3-カルボキサミド[174];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピロリジン-3-カルボキサミド[175];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[176];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[177];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[178];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド[179];
1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[180];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド[181];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[182];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[183];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[184];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[185];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-イソプロポキシエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド[186];
(R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[187];

10

20

30

40

50

(S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[188];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[189];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[190];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-エチルピペリジン-4-カルボキサミド[191];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソプロピルピペリジン-4-カルボキサミド[192];

1-シクロプロピル-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[193];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[194];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[195];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[196];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[197];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[198];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[199]; および

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[200]。

[本発明1027]

式Iの化合物が以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩:

1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[201];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[202];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[203];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[204];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[205];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[206];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-イソプロポキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[207];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド[208];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[209];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド[210];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イ

10

20

30

40

50

ソプロピルピペリジン-4-カルボキサミド[211];

1-シクロプロピル-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド[212];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[213];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[214];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[215];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[216];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[217];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[218];

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド[219];

1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド[220];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[221];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[222];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[223];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[224];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[225];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(2-イソプロポキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[226];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[227];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[228];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド[229];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[230];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[231];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド[232];

4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[233];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[234];

1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[235];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カ

10

20

30

40

50

ルボキサミド[236];

1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[237];

1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド[238];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド[239];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[240];

1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[241];

1-エチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[242];

1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[243];

1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[244];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[245];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[246];

1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[247];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[248];

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[249];

1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[250];

1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[251];

4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[252];

4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[253];

4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[254];

4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[255];

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[256];

1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[257];

4-フルオロ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[258];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[259];

2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[260];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピ

10

20

30

40

50

ペリジン-1-イル)アセトアミド[261];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[262];

4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[263];

1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[264];

N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[265];

N-(6-(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[266];

3,3-ジフルオロ-N-(6-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[267];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド[268];

2,2,3,3-テトラメチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド[269];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[270];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[271];

2-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[272];

2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[273];

(R)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[274];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[275];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[276];

2,2,3,3-テトラメチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド[277];

N-(6-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[278];

N-(6-(4,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[279];

4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[280];

4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[281];

1-エチル-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[282];

4,4-ジフルオロ-N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[283];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[284];

N-(6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[285];

N-(6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-

10

20

30

40

50

1-イル)アセトアミド[286];

2-(ピロリジン-1-イル)-N-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[287];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[288];

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[289];

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[290];

2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[291];

2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[292];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[293];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[294];

2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[295];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド[296];

N-(6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[297];

N-(6-(5-(アゼチジン-1-イルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキサミド[298];

4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[299]; および

4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[300]。

[本発明1028]

式Iの化合物が以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩:

7-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[301];

2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[302];

2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[303];

N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[304];

N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[305];

N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[306];

N-(6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[307];

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[308];

4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[309];

10

20

30

40

50

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[310];
(S)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[311];
2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[312];
(R)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[313];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド[314];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル-2,2,5,5-d4)アセトアミド[315];
4-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド[316];
(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[317];
(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[318];
2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[319];
(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[320];
2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[321];
1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[322];
3,3-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[323];
2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[324];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[325];
2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[326];
trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[327];
1-ベンゾイル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[328];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[330];
1'-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[331];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[332];
trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[333];
メチル 2-(4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[334];
1-ベンジル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[335];

10

20

30

40

50

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[336];
1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド[337];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[338];
trans-4-ホルミル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[339];
(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド[340];
(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[341];
(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[342];
(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホリノ)アセトアミド[343];
2-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[344];
2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[345];
2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[346];
2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[347];
(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパンアミド[348];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-イル)アセトアミド[349];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン-2-イル)アセトアミド[350];
2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[351];
2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[352];
2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[353];
2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[354];
(S)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[355];
7-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[356];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[357];
1-(2-ヒドロキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[358];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[359];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[360];

10

20

30

40

50

2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[361];
(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-オキソテトラヒドロ-1H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-2(3H)-カルボキサミド[362];
(R)-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[363];
N-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[364];
trans-4-アミノ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[365];
N-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[366];
N-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[367];
N-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[368];
N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[369];
N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[370];
N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[371];
N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[372];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロパンアミド[373];
2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[374];
2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[375];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド[376];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[377];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-フルオロエチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[378];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[379];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[380];
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-フルオロシクロヘキサン-1-カルボキサミド[381];
trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[382];
trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-ホルミルシクロヘキサン-1-カルボキサミド[383];
trans-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[384];
(R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[385];

10

20

30

40

50

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[386];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[387];

メチル 2-(4-((6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[388];

(R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[389];

(S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[390];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[391];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[392];

1-ベンゾイル-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[393];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1'-メチル-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[394];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[395];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[396];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[397];

(S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[398];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-3-カルボキサミド[399]; および

(R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-3-カルボキサミド[400]。

[本発明1029]

式Iの化合物が以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩:

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド[401];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)アセトアミド[402];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[403];

(S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)アセトアミド[404];

(R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)アセトアミド[405];

(R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[406];

(S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[407];

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[408];

2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-

10

20

30

40

50

イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[409];
 2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[410];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[411];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド[412];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド[413];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[414];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[415];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド[416];
 (S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[417];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)アセトアミド[418];
 2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[419];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[420];
 (R)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[421];
 (S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[422];
 (S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホリノ)アセトアミド[423];
 (S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパンアミド[424];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-イル)アセトアミド[425];
 N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン-2-イル)アセトアミド[426];
 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[427];
 2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[428];
 2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[429];
 2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[430];
 2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[431];
 2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[432];
 N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[433];
 1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シク

10

20

30

40

50

ロプロパン-1-カルボキサミド[434];

3,3-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[435];

2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[436];

2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[437];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[438];

7-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[439];

1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[440];

4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[441];

trans-4-メトキシ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[442];

trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[443];

trans-4-ホルミル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[444];

trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[445];

trans-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[446];

trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[447];

trans-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[448];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[449];

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[450];

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[451];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[452];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[453];

1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[454];

4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[455];

1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[456];

4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[457];

1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[458];

1-(2-ヒドロキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン

10

20

30

40

50

-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[459];

1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[460];

メチル 2-(4-((6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[461];

1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[462];

1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[463];

(R)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[464];

(S)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[465];

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[466];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[467];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[468];

1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[469];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[470];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[471];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[472];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[473];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[474];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[475];

1-ベンゾイル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[476];

1'-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[477];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[478];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[479];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[480];

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[481];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[482];

(R)-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[483];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2

10

20

30

40

50

H-ピラン-4-カルボキサミド[484];

4-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド[485];

2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[486];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[487];

(S)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[488];

(R)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[489];

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[490];

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[491];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[492];

2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[493];

2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[494];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[495];

2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[496];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[497];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド[498];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド[499]; および

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[500]。

[本発明1030]

式Iの化合物が以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩:

2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[501];

2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[502];

(S)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[503];

2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[504];

2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[505];

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[506];

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[507];

10

20

30

40

50

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[508];
(S)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホリノ)アセトアミド[509];
(S)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパンアミド[510];
N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-イル)アセトアミド[511];
N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン-2-イル)アセトアミド[512];
2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[513];
2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[514];
2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[515];
2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[516];
2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[517];
2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[518];
2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[519];
N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[520];
1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド[521];
3,3-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[522];
2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[523];
2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[524];
N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[525];
7-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[526];
1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[527];
trans-4-メトキシ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[528];
trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[529];
trans-4-ホルミル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[530];
trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[531];
trans-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[532];

10

20

30

40

50

trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[533];
trans-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[534];
N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[535];
(R)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[536];
(R)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[537];
N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[538];
N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[539];
1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[540];
4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[541];
1-エチル-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[542];
1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[543];
4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[544];
1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[545];
1-(2-ヒドロキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[546];
1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[547];
メチル 2-(4-((6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[548];
1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[549];
1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[550];
(R)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[551];
(S)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[552];
1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[553];
1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[554];
4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[555];
1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[556];
N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[557];

10

20

30

40

50

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[558];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[559];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[560];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[561];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[562];

10

1-ベンゾイル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[563];

1'-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[564];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[565];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[566];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[567];

20

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[568];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[569];

(R)-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[570];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[571];

4-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド[572];

30

2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[573];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[574];

(S)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[575];

(R)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[576];

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[577];

40

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[578];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[579];

2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[580];

2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[581];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[582];

50

2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[583];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[584];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド[585];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド[586];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[587];

2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[588];

2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[589];

(S)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[590];

2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[591];

2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[592];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[593];

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[594];

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[595];

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホリノ)アセトアミド[596];

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパンアミド[597];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-イル)アセトアミド[598];

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン-2-イル)アセトアミド[599]; および

2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[600]。

[本発明1031]

式Iの化合物が以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩:

2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[601];

2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[602];

2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[603];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロパンアミド[604];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ジエチルアミノ)アセトアミド[605];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(シクロブチル(メチル)アミノ)

10

20

30

40

50

アセトアミド[606];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[607];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド[608];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド[609];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[610];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-フルオロエチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[611];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[612];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[613];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-フルオロシクロヘキサン-1-カルボキサミド[614];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキサミド[615];

trans-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[617];

trans-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-ホルミルシクロヘキサン-1-カルボキサミド[618];

trans-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[619];

trans-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-ホルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[620];

trans-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[621];

trans-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[622];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[623];

(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[624];

(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[625];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[626];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[627];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[628];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[629];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド[630];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[631];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[632];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[633];

10

20

30

40

50

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[634];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[635];
メチル 2-(4-((6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[636];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソプロピルピペリジン-4-カルボキサミド[637];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-シクロプロピルピペリジン-4-カルボキサミド[638];
(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[639];
(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[640];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2,2-ジフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[641];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[642];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[643];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[644];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[645];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[646];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[647];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[648];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[649];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[650];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[651];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ベンゾイルピペリジン-4-カルボキサミド[652];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1'-メチル-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[653];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[654];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[655];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[656];
(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[657];
N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-3-カルボキサミド[658];

10

20

30

40

50

(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-3-カルボキサミド[659];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド[661];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)アセトアミド[662];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[663];

(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)アセトアミド[664];

(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)アセトアミド[665];

(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[666];

(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[667];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[668];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)アセトアミド[669];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[670];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド[671];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[672];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[673];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[674];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド[675];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド[676];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[677];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[678];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド[679];

(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[680];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)アセトアミド[681];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)アセトアミド[682];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[683];

(R)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[684];

(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセ

10

20

30

40

50

トアミド[685];

(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホリノ)アセトアミド[686];

(S)-N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパンアミド[687];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-イル)アセトアミド[688];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン-2-イル)アセトアミド[689];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセトアミド[690];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)アセトアミド[691];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)アセトアミド[692];

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセトアミド[693];

2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[694];

2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[695];

2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[696];

N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[697];

1-フルオロ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド[698];

3,3-ジフルオロ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[699]; および

2-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[700]。

[本発明1032]

式Iの化合物が以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩:

2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[701];

N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[702];

7-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[703];

1-フルオロ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[704];

4,4-ジフルオロ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[705];

trans-4-メトキシ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[706];

trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[707];

trans-4-ホルミル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[708];

trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[709];

10

20

30

40

50

trans-4-モルホリノ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[710];
trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[711];
trans-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[712];
N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[713];
(R)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[714];
(R)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[715];
N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[716];
N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[717];
1-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[718];
4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[719];
1-エチル-4-フルオロ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[720];
1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[721];
4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[722];
1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[723];
1-(2-ヒドロキシエチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[724];
1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[725];
メチル 2-(4-((6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[726];
1-イソプロピル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[727];
1-シクロプロピル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[728];
(R)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[729];
(S)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[730];
1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[731];
N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[732];
1-イソブチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[733];
4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[734];
1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[735];
N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[736];

10

20

30

40

50

1-(オキセタン-3-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[737];

1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[738];

1-ネオペンチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[739];

1-(メチルスルホニル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[740];

1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[741];

1-ベンゾイル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[742];

1'-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[743];

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[744];

1-(オキサゾール-2-イルメチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[745];

1-(ピリジン-2-イルメチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[746];

(S)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[747];

1-イソブチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[748];

(R)-1-イソブチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[749];

N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[750];

4-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド[751];

2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[752];

2-(ピロリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[753];

(S)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[754];

(R)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[755];

(R)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[756];

(S)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[757];

2-(ピロリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[758];

2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[759];

2-(ピペリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[760];

2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[761];

2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセト

10

20

30

40

50

アミド[762];

2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[763];

N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[764];

2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[765];

2-(ピペリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[766];

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[767];

2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[768];

2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[769];

(S)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[770];

2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[771];

2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[772];

2-モルホリノ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[773];

(R)-2-(3-メチルモルホリノ)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[774];

(S)-2-(3-メチルモルホリノ)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[775];

(S)-2-(2-メチルモルホリノ)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[776];

(S)-2-モルホリノ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[777];

2-(モルホリン-2-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[778];

2-(4-メチルモルホリン-2-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[779];

2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[780];

2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[781];

2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[782];

2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[783];

2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[784];

2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[785];

2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[786];

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[787];

1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソ

10

20

30

40

50

キノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド[788];
3,3-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[789];
2-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[790];
2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[791];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[792];
7-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[793];
1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[794];
trans-4-メトキシ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[795];
trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[796];
trans-4-ホルミル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[797];
trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[798];
trans-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-ホルキノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[799]; および
trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[800]。
[本発明1033]
式Iの化合物が以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩:
trans-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[801];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[802];
(R)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[803];
(R)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[804];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[805];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[806];
1-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[807];
4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[808];
1-エチル-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[809];
1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-

10

20

30

40

50

-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[810];
 4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[811];
 1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[812];
 1-(2-ヒドロキシエチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[813];
 1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[814];
 メチル 2-(4-((6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[815];
 1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[816];
 1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[817];
 (R)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[818];
 (S)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[819];
 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[820];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[821];
 1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[822];
 4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[823];
 1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[824];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[825];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[826];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[827];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[828];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[829];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[830];
 1-ベンゾイル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[831];
 1'-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[832];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[833];
 N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[834];

10

20

30

40

50

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[835];
(R)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[836];
1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[837];
(R)-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[838];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[839];
4-メチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド[840];
2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[841];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[842];
(S)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[843];
(R)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[844];
(R)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[845];
(S)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[846];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[847];
2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[848];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[849];
2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[850];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[851];
2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[852];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[853];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド[854];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド[855];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[856];
2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[857];
2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[858];
(S)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[859];

10

20

30

40

50

2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[860];
2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[861];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[862];
(R)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[863];
(S)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[864];
(S)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホリノ)アセトアミド[865];
(S)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパンアミド[866];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-イル)アセトアミド[867];
N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン-2-イル)アセトアミド[868];
2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[869];
2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[870];
2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[871];
2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[872];
2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[873];
2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[874];
2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[875];
N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[876];
1-フルオロ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド[877];
3,3-ジフルオロ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[878];
2-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[879];
2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[880];
N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド[881];
7-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド[882];
1-フルオロ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[883];

10

20

30

40

50

4,4-ジフルオロ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[884];

trans-4-メトキシ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[885];

trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[886];

trans-4-ホルミル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[887];

trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[888];

trans-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-4-ホルホルノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[889];

trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[890];

trans-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[891];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド[892];

(R)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[893];

(R)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[894];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[895];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[896];

1-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[897];

4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[898];

1-エチル-4-フルオロ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[899]; および

1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[900]。

[本発明1034]

式Iの化合物が以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩:

4-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[901];

1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[902];

1-(2-ヒドロキシエチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[903];

1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[904];

メチル 2-(4-((6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[905];

1-イソプロピル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[906];

1-シクロプロピル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル

10

20

30

40

50

) ピペリジン-4-カルボキサミド[907];

(R)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[908];

(S)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[909];

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[910];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド[911];

1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[912];

4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[913];

1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[914];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[915];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[916];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[917];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド[918];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[919];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[920];

1-ベンゾイル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[921];

1'-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[922];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[923];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[924];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[925];

(S)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[926];

1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[927];

(R)-1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[928];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[929];

4-メチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド[930];

2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[931];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-

10

20

30

40

50

イル)アセトアミド[932];

(S)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[933];

(R)-2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[934];

(R)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[935];

(S)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド[936];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[937];

2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[938];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[939];

2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[940];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド[941];

2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[942];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド[943];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド[944];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド[945];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[946];

2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[947];

2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[948];

(S)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[949];

2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[950];

2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[951];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[952];

(R)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[953];

(S)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド[954];

(S)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホリノ)アセトアミド[955];

(S)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパンアミド[956];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-

10

20

30

40

50

イル)アセトアミド[957];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン-2-イル)アセトアミド[958];

2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[959];

2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[960];

2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[961];

2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[962];

N-(8-フルオロ-6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[963];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド[964];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(メチル-d3)ピペラジン-1-イル)アセトアミド[965];

N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[966];

1-エチル-N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[967];

N-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[968];

N-(6-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド[969];

N-(6-(イソチアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[970];

(S)-N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[971];

1-イソブチル-N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[972];

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド[973];

(R)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド[974];

(R)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[975];

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[976];

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[977];

1'-メチル-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド[978];

cis-4-モルホリノ-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[979];

2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[980];

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[981];

(R)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[982];

10

20

30

40

50

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[983];

N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド[984];

N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[985];

3,3-ジフルオロ-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[986];

(R)-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[987];

(R)-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド[988];

1-メチル-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[989];

N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[990];

1-ベンゾイル-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[991];

N-(6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[993];

N-(6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[994];

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[995];

2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[996];

N-(6-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[997];

N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[998];

N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[999]; および

2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1000]。
[本発明1035]

式Iの化合物が以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩:

cis-4-メトキシ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1001];

(R)-N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-3-カルボキサミド[1002];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリミジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1003];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピラジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1004];

1-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1005];

1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1006];

10

20

30

40

50

trans-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1007];
2-イソプロポキシ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1008];
3-イソプロポキシ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド[1009];
tert-ブチル 2-(4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート[1010];
2-(4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸[1011];
2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1012];
N-(7-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1013];
N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[1014];
N-(7-フルオロ-6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[1015];
N-(8-フルオロ-6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[1016];
trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1017];
trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1018];
N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[1019];
1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1020];
4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1021];
N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1022];
4-フルオロ-N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[1023];
N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[1024];
tert-ブチル (6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバメート[1025];
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ブタ-2-インアミド[1026];
N-(7-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[1027];
N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[1028];
2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1029];
(R)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1030];
2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1031];
trans-4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)シ

10

20

30

40

50

クロヘキサン-1-カルボン酸[1032];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド-2,2-d2[1033];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3-モルホリノプロパンアミド[1034];

trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3-モルホリノシクロブタン-1-カルボキサミド[1035];

1-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)-3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)尿素[1036];

1-メチル-3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)尿素[1037];

1-イソブチル-N-(6-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1038];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1039];

N-(6-(2-(メチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1040];

1-メチル-N-(6-(2-(メチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1041];

N-(6-(2-(ジメチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)キヌクリジン-4-カルボキサミド[1042];

N-(6-(2-(ジメチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[1043];

N-(6-(2-(ジメチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド[1044];

N-(6-(2-(ジメチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[1045];

N-(6-(2-(ジエチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド[1046];

N-(6-(2-(ジエチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド[1047];

N-(6-(2-(ジエチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド[1048];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)アセトアミド[1049];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド-2,2-d2[1050];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド-2,2-d2[1051];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリノ-d8)アセトアミド[1052];

N-(7-フルオロ-6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[1053];

N-(6-(5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1054];

N-(6-(5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[1055];

N-(6-(5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)キヌクリジン-4-カルボキサミド[1056];

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリ

10

20

30

40

50

ジン-4-カルボキサミド[1057];

1-((3-メチルオキサゾール-3-イル)メチル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1058];

4-メチル-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド[1059];

trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド[1060];

trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-モルホリノシクロブタン-1-カルボキサミド[1061];

trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-(モルホリノメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド[1062];

trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド[1063];

trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド[1064];

trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1065];

(S)-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド[1066];

N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド[1067];

N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-モルホリノプロパンアミド[1068];

N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド[1069];

1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1070];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)キヌクリジン-4-カルボキサミド[1071];

1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1072];

N-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[1073];

N-(6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド[1074];

N-(6-(5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1075];

N-(6-(5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド[1076];

2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1077];

2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド[1078];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼパン-4-カルボキサミド[1079];

1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼパン-4-カルボキサミド[1080];

cis-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1081];

cis-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シ

10

20

30

40

50

クロヘキサン-1-カルボキサミド[1082];

3-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド[1083];

メチル trans-4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート[1084];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル-1-d)ピペリジン-4-カルボキサミド[1085];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(メチル-d₃)プロピル-1,1,2,3,3,3-d₆)ピペリジン-4-カルボキサミド[1086];

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル-1-d)ピペリジン-4-カルボキサミド[1087];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド[1088];

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド-2,2-d₂[1089];

1-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)尿素[1090];

trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド[1091]; および

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド[1092];

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル-1-d)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド[1093]。

[本発明1036]

治療有効量の本発明1001~1035のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

[本発明1037]

患者において、慢性炎症、糖尿病、がん、肺線維症、特発性肺線維症(IPF)、変性椎間板疾患、骨折/骨粗鬆症性骨折、骨疾患または軟骨疾患、神経障害、変形性関節症、肺疾患、線維性障害からなる群より選択される障害または疾患を処置する方法であって、

治療有効量の本発明1001~1035のいずれかの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、またはその本発明1036の薬学的組成物を該患者に投与する段階を含む、方法。

[本発明1038]

障害または疾患ががんである、本発明1037の方法。

[本発明1039]

障害または疾患が肺線維症である、本発明1037の方法。

[本発明1040]

障害または疾患が特発性肺線維症(IPF)である、本発明1037の方法。

[本発明1041]

障害または疾患が肺疾患である、本発明1037の方法。

[本発明1042]

障害または疾患が変性椎間板疾患である、本発明1037の方法。

[本発明1043]

障害または疾患が骨折/骨粗鬆症性骨折である、本発明1037の方法。

[本発明1044]

障害または疾患が骨疾患または軟骨疾患である、本発明1037の方法。

[本発明1045]

障害または疾患が変形性関節症である、本発明1037の方法。

[本発明1046]

障害または疾患が神経障害である、本発明1037の方法。

[本発明1047]

がんが、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜腫、髄膜肉腫、および神経膠腫症、星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫(松果体腫)、多形神経膠芽腫、乏突起膠腫、乏突起細胞腫、シュワン腫、網膜芽腫、および先天性腫瘍、神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、および肉腫からなる群より選択される、本発明1037~1038のいずれかの方法。

[本発明1048]

障害または疾患が神経障害であり、神経状態/障害/疾患が、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、プリオン病、多系統萎縮症、封入体筋炎、変性筋障害、糖尿病性ニューロパチー、他の代謝性ニューロパチー、内分泌性ニューロパチー、起立性低血圧、およびシヤルコー・マリー・トゥース病からなる群より選択される、本発明1037および1046のいずれかの方法。

[本発明1049]

障害または疾患が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ダウン症候群、第17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴うFTD(FTDP-17)、行動型前頭側頭型認知症(bv FTD)、運動神経細胞疾患(MND)(通常は筋萎縮性側索硬化症)の患者におけるFTD(FTD-ALSとも呼ばれる)を含む、前頭側頭型認知症(FTD)、大脳皮質基底核変性症(CBD)(大脳皮質基底核神経節変性症とも呼ばれる)、進行性核上性麻痺、原発性進行性失語(PPA)、プリオン病、球状グリア細胞性タウオパチー(GGT)、筋強直性ジストロフィー1型(DM1)(シュタインハート病とも呼ばれる)、筋強直性ジストロフィー2型(DM2)(近位型筋強直性ミオパチーとも呼ばれる)、グアム複合、嗜銀顆粒性疾患、ボクサー認知症、脳炎後パーキンソニズム、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、ならびに、顕著な神経変性を伴うさらなる疾患、例えば自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、多発性硬化症;後天性脳損傷に関連する疾患および障害、例えば慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、腫瘍、および脳卒中からなる群より選択される、本発明1037および1046のいずれかの方法。

[本発明1050]

障害または疾患がアルツハイマー病である、本発明1037、1046、および1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

障害または疾患が、タウタンパク質、アミロイド、 α -シヌクレイン、43KDaのTar DNA結合タンパク質(TDP-43)、プリオンタンパク質PrP、または肉腫融合(FUS)病態に関連する神経障害である、本発明1037、1046、および1048~1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

障害または疾患が線維性障害であり、線維性障害が、皮膚線維症;強皮症;進行性全身性線維症;肺線維症(lung fibrosis);筋線維症;腎線維症(kidney fibrosis);糸球体硬化症;糸球体腎炎;肥厚性瘢痕形成;子宮線維症;腎線維症(renal fibrosis);肝臓の肝硬変、肝線維症;癒着;慢性閉塞性肺疾患;心筋梗塞後線維症;肺線維症(pulmonary fibrosis);びまん性/間質性肺疾患に関連する線維症および瘢痕化;中枢神経系線維症;増殖性硝子体網膜症(PVR)に関連する線維症;再狭窄;子宮内膜症;虚血性疾患、ならびに放射線線維症からなる群より選択される、本発明1037の方法。

[本発明1053]

患者がヒトである、本発明1037~1052のいずれかの方法。

[本発明1054]

前記化合物が、Wnt経路中の1つまたは複数のタンパク質を阻害する、本発明1037~1053のいずれかの方法。

[本発明1055]

前記化合物が、1つまたは複数のWntタンパク質により誘導されるシグナル伝達を阻害する、本発明1037~1054のいずれかの方法。

[本発明1056]

10

20

30

40

50

前記化合物がDYRK1Aを阻害する、本発明1037~1055のいずれかの方法。

[本発明1057]

前記化合物がGSK3 β を阻害する、本発明1037~1055のいずれかの方法。

[本発明1058]

前記化合物がDYRK1AおよびGSK3 β を阻害する、本発明1037~1055のいずれかの方法。

[本発明1059]

前記化合物がキナーゼ活性を阻害する、本発明1037~1058のいずれかの方法。

[本発明1060]

患者において、血管新生を防止または低減する方法であって、

治療有効量の本発明1001~1035のいずれかの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、またはその本発明1036の薬学的組成物を該患者に投与する段階を含む、方法。

前述の一般的説明および以下の詳細な説明はいずれも例示的かつ説明的なものにすぎず、添付の特許請求の範囲に記載する、本開示を制限するものではないことが理解されるべきである。

【発明を実施するための形態】

【0021】

詳細な説明

本明細書は、1つまたは複数のWntタンパク質を含むWnt経路の1つまたは複数のメンバーを阻害するための組成物および方法を提供する。他のWnt阻害剤およびそれを使用するための方法は、米国特許出願第13/614,296；14/019,229；および14/664,517号に開示されており、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0022】

本明細書は、DYRK1Aを阻害するための組成物および方法を提供する。他のDYRK1A阻害剤およびそれを使用するための方法は、米国特許出願第14/664,517号に開示されており、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0023】

本明細書において提供するいくつかの態様は、神経学的疾患または障害、がん、慢性炎症、糖尿病性網膜症、肺線維症、関節リウマチ、敗血症、強直性脊椎炎、乾癬、強皮症、真菌およびウイルス感染症、骨疾患および軟骨疾患、肺疾患、骨関節炎、関節軟骨（軟骨）欠損、変性椎間板疾患（または椎間板変性症）、大腸ポリポシス、眼の骨密度および血管異常（骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、OPPG）、家族性滲出性硝子体網膜症、網膜血管新生、早期冠動脈疾患、無四肢症、ミューラー管退行および男性化、SERKAL症候群、II型糖尿病、Fuhrmann症候群、Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzelアザラシ肢症候群、歯-爪-皮膚異形成、肥満、裂手/足奇形、尾部重複体、歯無形成、ウィルムス腫瘍、骨格異形成、巣状皮膚低形成、常染色体劣性無爪症、神経管欠損、 α サラセミア（ATRX）症候群、脆弱X染色体症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、プラダー-ウィリ症候群、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群、ノリエ病、ならびにレット症候群を含むが、それらに限定されるわけではない、疾患の処置法に関する。

【0024】

いくつかの態様において、本明細書において提供する化合物および組成物で処置しうる骨疾患および軟骨疾患の非限定例には、骨棘（骨増殖体）、頭蓋骨癒合症、進行性骨化性線維形成異常、線維性骨異形成症、骨の巨細胞腫瘍、股関節唇損傷、半月板損傷、骨関節炎、関節軟骨（軟骨）欠損、変性椎間板疾患（または椎間板変性症）、離断性骨軟骨炎、骨軟骨腫（骨腫瘍）、大理石骨病、再発性多発軟骨炎、ならびにソルター・ハリス骨折が含まれる。

【0025】

いくつかの態様において、本明細書において提供する化合物および組成物で処置し得る、タウタンパク質、アミロイドまたは α シヌクレイン病理学に関連する神経疾患または障害

10

20

30

40

50

の非限定例には、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（FTDP-17）、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、および自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、多発性硬化症などの明白な神経変性を伴うさらなる疾患；慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、腫瘍、および脳卒中などの後天性脳損傷に関連する疾患および障害が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0026】

いくつかの態様において、本明細書において提供する化合物および組成物で処置し得る、慢性炎症が関与する疾患の非限定例には、眼障害、関節痛、関節炎（リウマチ性、骨、乾癬性、痛風性）、がん（結腸、乳房、肺、膵臓など）、胃腸障害（潰瘍性結腸炎および炎症性腸疾患）、肺障害（慢性閉塞性肺障害および喘息）、アレルギー、皮膚障害（アトピー性皮膚炎および乾癬）、糖尿病、膵炎、腱炎、肝炎、心疾患、心筋炎、脳卒中、狼蒼、および多発性硬化症、パーキンソン病およびアルツハイマー病を含む認知症などの神経学的障害が含まれる。

10

【0027】

いくつかの態様において、本明細書において提供する化合物および組成物で処置し得るがんの非限定例には、結腸がん、卵巣がん、膵臓がん、乳がん、肝臓がん、前立腺がん、および血液がんが含まれる。

【0028】

いくつかの態様において、Wnt経路の病理的活性化もしくは突然変異またはDYRK1A過剰発現のいずれかによって引き起こされる、動物、例えば哺乳動物の疾患を治療するために有効な、薬学的組成物が提供される。この組成物は、薬学的に許容される担体および本明細書に記載の化合物を含む。

20

【0029】

定義

特に定義しないかぎり、本明細書において用いるすべての技術および科学用語は、本開示が属する分野の技術者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。すべての特許、特許出願、公開出願、および他の出版物は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。本明細書の用語について複数の定義がある場合、特に記載がないかぎり、本項の定義が優先される。

30

【0030】

本明細書において用いられる「アルキル」とは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、およびネオペンチルなどの、炭素および水素だけを含む分枝または直鎖化学基を意味する。アルキル基は非置換でもよく1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの態様において、アルキル基は1～9個の炭素原子（例えば、1～6個の炭素原子、1～4個の炭素原子、または1～2個の炭素原子）を含む。

【0031】

本明細書において使用される「アルケニル」とは、炭素および水素のみを含みかつ少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む直鎖または分岐鎖の化学基、例えばエテニル、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、2-ブテニルなどを意味する。様々な態様では、アルケニル基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。通常、アルケニル基は2～9個の炭素原子（例えば2～6個の炭素原子、2～4個の炭素原子、または2個の炭素原子）を含む。

40

【0032】

本明細書において使用される「アルキニル」とは、炭素および水素のみを含みかつ少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む直鎖または分岐鎖の化学基、例えばエチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルなどを意味する。様々な態様では、アルキニル基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。通常、アルキニル基は2～9個の炭素原子（例えば2～6個の炭素原子、2～4個の炭素原子、または2個の炭素原子）を

50

含む。

【0033】

本明細書において使用される「アルキレン」とは、炭素および水素のみを含む分岐鎖または直鎖の二価化学基、例えばメチレン、エチレン、n-プロピレン、イソプロピレン、n-ブチレン、イソブチレン、sec-ブチレン、tert-ブチレン、n-ペンチレン、イソペンチレン、sec-ペンチレン、およびネオペンチレンを意味する。アルキレン基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの態様では、アルキレン基は1～9個の炭素原子(例えば1～6個の炭素原子、1～4個の炭素原子、または1～2個の炭素原子)を含む。

【0034】

本明細書において使用される「アルケニレン」とは、炭素および水素のみを含みかつ少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む分岐鎖または直鎖の二価化学基、例えばエテニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、2-メチル-1-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレンなどを意味する。様々な態様では、アルケニレン基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。通常、アルケニレン基は2～9個の炭素原子(例えば2～6個の炭素原子、2～4個の炭素原子、または2個の炭素原子)を含む。

【0035】

本明細書において使用される「アルキニレン」とは、炭素および水素のみを含みかつ少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む分岐鎖または直鎖の二価化学基、例えばエチニレン、1-プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレンなどを意味する。様々な態様では、アルキニレン基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。通常、アルキニレン基は2～9個の炭素原子(例えば2～6個の炭素原子、2～4個の炭素原子、または2個の炭素原子)を含む。

【0036】

本明細書において使用される「アルコキシ」とは、アルキル基が本明細書に記載の通りであるアルキル-O-基を意味する。例示的なアルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、およびヘプトキシ、ならびにそれらの直鎖状または分岐状の位置異性体が挙げられる。

【0037】

本明細書において使用される「ハロアルコキシ」とは、ハロアルキル基が本明細書に記載の通りであるハロアルキル-O-基を意味する。例示的なハロアルコキシ基としてはフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ならびにそれらの直鎖状または分岐状の位置異性体が挙げられる。

【0038】

本明細書において使用される「カルボシクリル」とは、環系骨格中に炭素原子のみを含む環系、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘキセニルを意味する。カルボシクリルは複数の縮合環を含みうる。カルボシクリルは任意の飽和度を有しうるが、但し、環系中のどの環も芳香族ではない。カルボシクリル基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの態様では、カルボシクリル基は3～10個の炭素原子、例えば3～6個の炭素原子を含む。

【0039】

本明細書において使用される「アリール」とは、炭素原子のみ環骨格中に存在し、5～14個の環原子、あるいは5、6、9、または10個の環原子を有し；環状配列中に共有された6、10、または14個のπ電子を有し；系中の少なくとも1個の環が芳香族である、単環式基、二環式基、三環式基、または多環式基を意味する。アリール基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。アリールの例としてはフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニルなどが挙げられる。いくつかの態様では、アリールはフェニルである。

【0040】

本明細書において使用される「アリールアルキレン」とは、アリール部分およびアルキレ

10

20

30

40

50

ン部分が既に記載の通りであるアリール-アルキレン-基を意味する。いくつかの態様では、アリールアルキレン基はC₁~4アルキレン部分を含む。例示的なアリールアルキレン基としてはベンジルおよび2-フェネチルが挙げられる。

【0041】

本明細書において使用される「ヘテロアリール」という用語は、5~14個の環原子、あるいは5、6、9、または10個の環原子を有し；環状配列中に共有された6、10、または14個のπ電子を有し；系中の少なくとも1個の環が芳香族であり、系中の少なくとも1個の環が、独立してN、O、およびSからなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む、単環式基、二環式基、三環式基、または多環式基を意味する。ヘテロアリール基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリールの例としてはチエニル、ピリジニル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、プリニル、チエノピリジニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ[2,3-c]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル、ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、ピラゾロ[4,3-b]ピリジニル、テトラゾリル、クロマン、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール、2,3-ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロキノリン、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサチン、イソインドリンなどが挙げられる。いくつかの態様では、ヘテロアリールはチエニル、ピリジニル、フリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソインドリニル、ピラニル、ピラジニル、およびピリミジニルより選択される。

【0042】

本明細書において使用される「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」とはクロロ、ブロモ、フルオロ、またはヨード原子基のことである。いくつかの態様では、ハロはクロロ、ブロモ、またはフルオロである。例えば、ハロゲン化物はフルオロでありうる。

【0043】

本明細書において使用される「ハロアルキル」とは、1個または複数のクロロ、ブロモ、フルオロ、および/またはヨード原子で置換された直鎖状または分岐状のアルキル、アルケニル、またはアルキニルである炭化水素置換基を意味する。いくつかの態様では、ハロアルキルは、1個または複数の水素原子がフルオロで置換されたフルオロアルキルである。いくつかの態様では、ハロアルキルは1個~約3個の炭素の長さ(例えば1個~約2個の炭素の長さまたは1個の炭素の長さ)のハロアルキルである。「ハロアルキレン」という用語はハロアルキルのジラジカル変種を意味し、当該のジラジカルは基の間、原子の間、または環と別の官能基との間のスペーサーとして作用しうる。

【0044】

本明細書において使用される「ヘテロシクリル」とは、環系骨格中に少なくとも1個のヘテロ原子を含む非芳香環系を意味する。ヘテロシクリルは複数の縮合環を含みうる。ヘテロシクリルは1個または複数の置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。いくつかの態様では、複素環は3~11員を有する。6員単環式複素環において、ヘテロ原子は1個~3個のO、N、またはSより選択され、複素環は、5員である場合、O、N、またはSより選択される1個または2個のヘテロ原子を有しうる。ヘテロシクリルの例としてはアジリニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,4,2-ジチアゾリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジニル、オキサジニル、チアジニル、チイニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。いくつかの態様では、ヘテロシクリルはアゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、お

10

20

30

40

50

よびテトラヒドロピリジニルより選択される。

【0045】

本明細書において使用される「単環式ヘテロシクリル」とは、環系骨格中に少なくとも1個のヘテロ原子を含む単一の非芳香環を意味する。ヘテロシクリルは1個または複数の置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。いくつかの態様では、複素環は3～7員を有する。6員単環式複素環において、ヘテロ原子は1個～3個のO、N、またはSより選択され、複素環は、5員である場合、O、N、またはSより選択される1個または2個のヘテロ原子を有しうる。ヘテロシクリルの例としてはアジリニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,4,2-ジチアゾリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジニル、オキサジニル、チアジニル、チイニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。

10

【0046】

本明細書において使用される「二環式ヘテロシクリル」とは、環系骨格中に少なくとも1個のヘテロ原子を含む二環式非芳香環系を意味する。二環式ヘテロシクリルは1個または複数の置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。いくつかの態様では、二環式複素環は4～11員を有し、ヘテロ原子は1～5個のO、N、またはSより選択される。二環式ヘテロシクリルの例としては2-アザビシクロ[1.1.0]ブタン、2-アザビシクロ[2.1.0]ペンタン、2-アザビシクロ[1.1.1]ペンタン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、5-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン、3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、7-アザビシクロ[4.2.0]オクタン、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタンなどが挙げられる。

20

【0047】

本明細書において使用される「スピロ環式ヘテロシクリル」とは、環系骨格中に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、環が1個の原子のみを通じて接続された、二環式非芳香環系を意味する。スピロ環式ヘテロシクリルは1個または複数の置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。いくつかの態様では、スピロ環式複素環は5～11員を有し、ヘテロ原子は1～5個のO、N、またはSより選択される。スピロ環式ヘテロシクリルの例としては2-アザスピロ[2.2]ペンタン、4-アザスピロ[2.5]オクタン、1-アザスピロ[3.5]ノナン、2-アザスピロ[3.5]ノナン、7-アザスピロ[3.5]ノナン、2-アザスピロ[4.4]ノナン、6-アザスピロ[2.6]ノナン、1,7-ジアザスピロ[4.5]デカン、2,5-ジアザスピロ[3.6]デカンなどが挙げられる。

30

【0048】

「置換された」という用語は、分子の1個または複数の非水素原子上の水素を代替する置換基を有する部分を意味する。「置換」または「～で置換された」は、当該の置換が置換される原子および置換基の許容される価数に従って行われるものであり、かつ、置換によって安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離などによる変換を自発的に経ない安定な化合物が得られるという暗黙の条件を含むものと理解されよう。置換基としては例えば、1個または複数のヒドロキシル、-NH₂、-NH(C₁～3アルキル)、および-N(C₁～3アルキル)₂で置換されていてもよい-(C₁～9アルキル); -(C₁～9ハロアルキル); ハロゲン化物; ヒドロキシル; カルボニル[-C(O)ORおよび-C(O)Rなどの]; チオカルボニル[-C(S)OR、-C(O)SR、および-C(S)Rなどの]; 1個または複数のハロゲン化物、ヒドロキシル、-NH₂、-NH(C₁～3アルキル)、および-N(C₁～3アルキル)₂で置換されていてもよい-(C₁～9アルコキシ); -OPO(OH)₂; ホスホネート[-PO(OH)₂および-PO(OR')₂などの]; -OPO(OR')R''; -NR'; -C(O)NRR'; -C(NR)NR'R''; -C(NR')R''; シアノ; ニトロ; アジド; -SH; -S-R; -OSO₂(OR); スルホネート[-SO₂(OH)および-SO₂(OR)などの]; -SO₂NR'R''; ならびに-SO₂Rを挙げることができ、ここで、R、R'、およびR''は出現するごとに独立してH; -(C₁～9アル

40

50

キル); 1~3個のR'''で置換されていてもよいC₆~10アリール; 独立してN、O、およびSより選択される1~4個のヘテロ原子を有しかつ1~3個のR'''で置換されていてもよい5~10員ヘテロアリール; 1~3個のR'''で置換されていてもよいC₃~7カルボシクリル; ならびに独立してN、O、およびSより選択される1~4個のヘテロ原子を有しかつ1~3個のR'''で置換されていてもよい3~8員ヘテロシクリルより選択され、ここで、各R'''は独立して-(C₁~6アルキル)、-(C₁~6ハロアルキル)、ハロゲン化物(例えばF)、ヒドロキシル、-C(O)OR、-C(O)R、-(C₁~6アルコキシル)、-NRR'、-C(O)NRR'、およびシアノより選択され、ここで、RおよびR'は出現するごとに独立してHおよび-(C₁~6アルキル)より選択される。いくつかの態様では、置換基は-(C₁~6アルキル)、-(C₁~6ハロアルキル)、ハロゲン化物(例えばF)、ヒドロキシル、-C(O)OR、-C(O)R、-(C₁~6アルコキシル)、-NRR'、-C(O)NRR'、およびシアノより選択され、ここで、RおよびR'は出現するごとに独立してHおよび-(C₁~6アルキル)より選択される。

【0049】

本明細書において用いられる、2つの基が「連結」または「結合」されて「環」を形成すると示される場合、結合は2つの基の間で形成されると理解されるべきであり、1つまたは両方の基における水素原子の結合による置き換えを含み、それによりカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環を形成してもよい。当業者であれば、そのような環は慣用的な化学反応によって生成可能でありかつ容易に生成されることを理解するであろう。いくつかの態様において、そのような環は、3~7員、例えば、5または6員を有する。

【0050】

当業者であれば、本明細書に記載のいくつかの化学構造が、1つまたは複数の他の共鳴型によって紙面上に示されてもよく、1つまたは複数の互変異性型で存在してもよいことを理解すると考えられ、動力学的な場合でも、当業者はそのような示された互変異性型がそのような化合物の試料のほんのわずかな部分にすぎないことを理解する。そのような共鳴型または互変異性体は本明細書に示さないが、そのような化合物は本発明の開示内で明らかに企図される。

【0051】

本明細書において提供する化合物は様々な立体化学型を含んでいてもよい。化合物は、特定の化合物における構造的不斉の結果生じる、ジアステレオマーならびに光学異性体、例えば、ラセミ混合物を含む鏡像異性体の混合物、ならびに個々の鏡像異性体およびジアステレオマーも含む。個々の異性体の分離または個々の異性体の選択的合成は、当業者には周知の様々な方法の適用により達成される。特に記載がないかぎり、開示する化合物が立体化学を明示せずに構造によって命名または描写され、かつ1つまたは複数のキラル中心を有する場合、化合物のすべての可能な異性体を表すことが理解される。

【0052】

本開示は、1個または複数の原子が、同じ原子数を有するが自然界において優勢である原子質量または原子質量数とは異なる原子質量または原子質量数を有する原子で置き換えられた、すべての薬学的に許容される式Iの同位体標識化合物を含む。本開示の化合物に含まれるために好適な同位体の例としては、²H(重水素)および³H(トリチウム)などの水素同位体、¹¹C、¹³C、および¹⁴Cなどの炭素同位体、³⁶Clなどの塩素同位体、¹⁸Fなどのフッ素同位体、¹²³Iおよび¹²⁵Iなどのヨウ素同位体、¹³Nおよび¹⁵Nなどの窒素同位体、¹⁵O、¹⁷O、および¹⁸Oなどの酸素同位体、³²Pなどのリン同位体、ならびに³⁵Sなどの硫黄同位体が挙げられるがそれに限定されない。

【0053】

「投与」または「投与すること」なる用語は、化合物または薬学的組成物のある用量を、哺乳動物、鳥、魚、または両生類を含む脊椎動物または無脊椎動物に与える方法を意味し、ここで方法は、例えば、経口、皮下、静脈内、リンパ内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、経膈、経直腸、存在論(ontologically)、神経耳科学、眼内、結膜下(subconjunctivally)、前眼房注射、硝子体内、腹腔内、髄腔内、嚢胞内、胸膜腔内、傷

10

20

30

40

50

洗浄、口腔内、腹部内、関節内、耳内、気管支内、包内、髄膜内、吸入、気管内もしくは気管支内点滴注入、胸腔中への直接点滴注入、脊髄内、滑液嚢内、胸腔内、胸腔洗浄 (thoracostomy irrigation)、硬膜外、鼓室内、大槽内、血管内、脳室内、骨内、感染した骨の洗浄、またはプロテアーゼとの任意の混合材の部分としての適用による。投与法は、様々な因子、例えば、薬学的組成物の成分、疾患の部位、関与する疾患、および疾患の重症度に応じて異なりうる。

【0054】

本明細書において用いられる「診断法」とは、健康または疾患状態の特定または特徴づけを補助する、化合物、方法、システム、または装置である。診断法は当技術分野において公知のとおり標準的アッセイにおいて用いることができる。

【0055】

「哺乳動物」なる用語は、その通常の生物学的意味で用いられる。したがって、これは具体的には、ヒト、ウシ、ウマ、サル、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、および非ヒト霊長類を含むが、多くの他の種も含む。

【0056】

「薬学的に許容される担体」、「薬学的に許容される希釈剤」、または「薬学的に許容される賦形剤」なる用語は、生物学的またはそれ以外で望ましくないものではない任意かつすべての溶媒、共溶媒、錯化剤、分散媒、コーティング、等張および吸収遅延剤などを含む。そのような媒質および物質の薬学的活性物質のための使用は、当技術分野において周知である。任意の通常の媒質または物質が活性成分と不適合である範囲を除いて、治療的組成物におけるその使用が企図される。補助的活性成分も、組成物に組み込むことができる。加えて、当技術分野において一般に用いられるものなどの、様々な補助剤を含んでもよい。これら、および他のそのような化合物は文献、例えば、Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJに記載されている。薬学的組成物における様々な成分の含有についての考察は、例えば、Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies に記載されている。

【0057】

「薬学的に許容される塩」なる用語は、本明細書において提供される化合物の生物学的有効性および特性を保持し、かつ生物学的またはその他で有害ではない塩を意味する。多くの場合、本明細書において提供される化合物は、アミノおよび/もしくはカルボキシル基またはそれに類似の基の存在によって、酸性および/または塩基性塩を形成することができる。多くのそのような塩は、例えばWO 87/05297に記載のとおり、当技術分野において公知である。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸と形成することができる。塩が誘導されうる元の無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。塩が誘導されうる元の有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基と形成することができる。塩が誘導されうる元の無機塩基には、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどが含まれ；特に好ましいのはアンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩である。塩が誘導されうる元の有機塩基には、例えば、具体的にはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンなどの、一級、二級、および三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが含まれる。

【0058】

本明細書において用いられる「患者」は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長類またはトリ、例えば、ニ

10

20

30

40

50

ワトリ、ならびに任意の他の脊椎動物または無脊椎動物を意味する。いくつかの態様において、患者はヒトである。

【0059】

本明細書において提供される化合物の「治療上有効な量」とは、所望の生理学的効果を達成するのに十分なものであり、疾患状態の性質および重症度、ならびに化合物の効力に応じて変動しうる。「治療上有効な量」はまた、本明細書に記載の疾患および／または状態を治療するのに有効である1つまたは複数の他の薬剤と組み合わせて1つまたは複数の式Iの化合物を含むように意図される。化合物の組み合わせは、相乗的な組み合わせであり得る。例えば、Chou and Talalay, *Advances in Enzyme Regulation* (1984), 22, 27-55によって説明されるような相乗効果は、組み合わせて投与される場合の化合物の効果が、単一の薬剤として単独で投与される場合の化合物の相加効果よりも大きい場合に生じる。一般に、相乗効果は、化合物の準最適な濃度で最も明確に実証される。活動性の疾患の予防のために、治療のためとは異なる濃度を用いることが理解されるであろう。この量はさらに、患者の身長、体重、性別、年齢および既往歴に依存しうる。

【0060】

治療効果は、疾患の症状の1つまたは複数、ある程度まで軽減する。

【0061】

本明細書において用いられる「治療する」、「治療」、または「治療すること」とは、本明細書において提供される化合物または薬学的組成物を治療目的のために投与することを意味する。「治療的処置」なる用語は、すでに疾患を患っている患者に治療を施し、したがって既存の症状を改善する、症状の基となる代謝的原因を改善する、障害のさらなる発生を延期もしくは防止する、および／または発生するであろう、もしくは発生すると予想される症状の重症度を低減するなどの、治療上有益な効果をもたらすことを意味する。

【0062】

本明細書において使用される「薬物溶出」および／または制御放出とは、薬物溶出材料に包含される薬物がそれによって該材料を経時的に通過して周囲の体組織に入るあらゆる機構、例えば拡散、移動、浸透、および／または脱着を意味する。

【0063】

本明細書において使用される「薬物溶出材料」および／または制御放出材料とは、所望の形状または構成を獲得および保持可能であり、1つまたは複数の薬物がそこに包含可能であり、包含された薬物がそこから経時的に溶出可能である、任意の天然、合成、または半合成材料を意味する。

【0064】

本明細書において使用される「溶出可能な薬物」とは、それが包含される薬物溶出材料を経時的に通過して身体の周囲区域に入る能力を有する、任意の薬物または薬物の組み合わせを意味する。

【0065】

化合物

本明細書に記載の化合物および組成物を、抗増殖剤、例えば、抗がんおよび抗血管新生剤として、ならびに／あるいは、例えば、異常なWntシグナル伝達に関連する疾患または障害を治療するための、Wntシグナル伝達経路の阻害剤として用いることができる。加えて、これら化合物を1つまたは複数のキナーゼ、キナーゼ受容体、またはキナーゼ複合体の阻害剤として用いることもできる。そのような化合物および組成物は、細胞の増殖、分化、および／またはアポトーシスを制御するためにも有用である。

【0066】

本明細書に記載の化合物および組成物を用いて、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、17番染色体に連鎖しパーキンソンニズムを伴う前頭側頭型認知症（FTDP-17）、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、および自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、多発性硬化症などの明白な神経変性を伴うさらなる疾患；慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、腫瘍、および脳卒中などの後天性脳損傷に関連する疾患および障

10

20

30

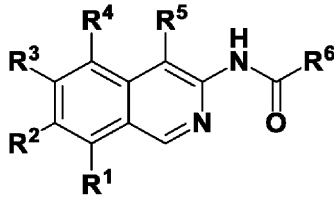
40

50

害などの、DYRK1A過剰発現が関係するとされる障害または疾患を処置するためにDYRK1Aを阻害することができる。

【0067】

本開示のいくつかの態様は、式Iの化合物、またはその塩、薬学的に許容される塩、もしくはプロドラッグを含む。



I

10

【0068】

いくつかの態様では、R1、R2、R4、およびR5は独立してH、ハロゲン化物、非置換-(C₁~3ハロアルキル)、および非置換-(C₁~3アルキル)からなる群より選択される。

【0069】

いくつかの態様では、R1、R2、R4、およびR5は独立してHおよびハロゲン化物からなる群より選択される。

【0070】

いくつかの態様では、R1、R2、R4、およびR5は独立してHおよびFからなる群より選択される。

20

【0071】

いくつかの態様では、R1、R2、R4、およびR5はすべてHである。

【0072】

いくつかの態様では、R1はFであり、R2、R4、およびR5はすべてHである。

【0073】

いくつかの態様では、R2はFであり、R1、R4、およびR5はすべてHである。

【0074】

いくつかの態様では、R4はFであり、R1、R2、およびR5はすべてHである。

30

【0075】

いくつかの態様では、R5はFであり、R1、R2、およびR4はすべてHである。

【0076】

いくつかの態様では、R3は、本明細書中の任意の箇所において定義されるように置換されていてもよい5員ヘテロアリール環である。

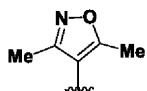
【0077】

いくつかの態様では、R3は、1~4個(例えば1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁵で置換されていてもよい5員ヘテロアリール環である。

【0078】

但し、いくつかの態様では、R3は

40

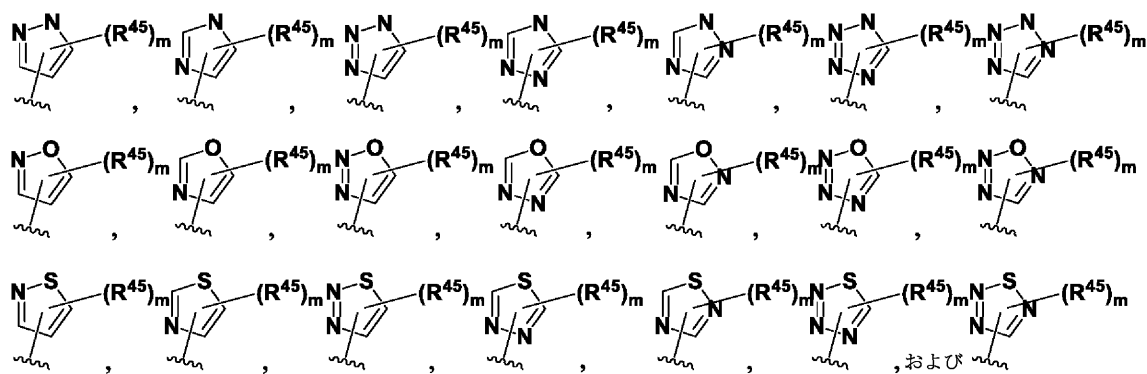


ではない。

【0079】

いくつかの態様では、R3は、1~4個(例えば1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁵で置換されていてもよいフラニル、1~4個(例えば1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁵で置換されていてもよいチオフェニル、1~4個(例えば1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁵で置換されていてもよいピロリル、

50

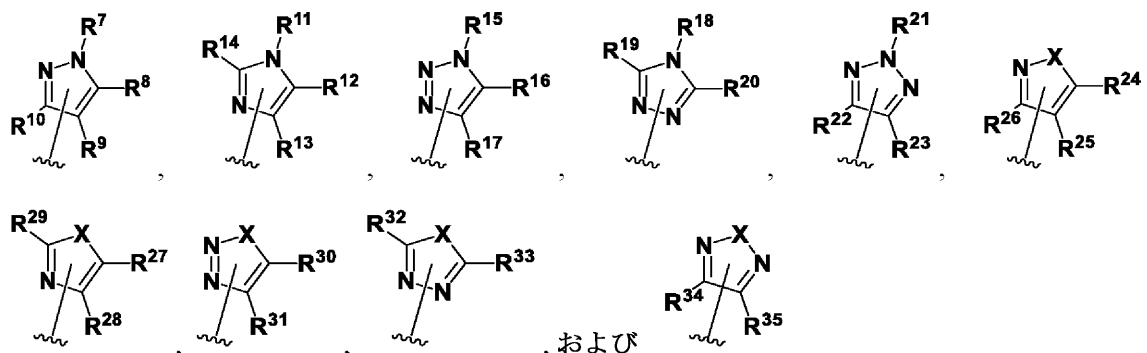


10

からなる群より選択され; 式中、各mは独立して1~4(例えば1~3、1~2、1)である。

【0080】

いくつかの態様では、R³は以下からなる群より選択される:



20

式中、R⁷~R³⁵はそれぞれ独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される置換基、またはR³をイソキノリン環に接続する単結合であり; ここで、R⁷~R¹⁰(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R¹¹~R¹⁴(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R¹⁵~R¹⁷(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R¹⁸~R²⁰(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R²¹~R²³(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R²⁴~R²⁶(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R²⁷~R²⁹(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R³⁰~R³¹(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R³²~R³³(存在する場合)のうち1つのみが結合であり、R³⁴~R³⁵(存在する場合)のうち1つのみが結合であり; 説明すると、R⁷、R¹¹、R¹⁵、R¹⁸、またはR²¹に結合したいずれか1個の窒素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たすことができ; 同様に、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁹、R²⁰、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、またはR³⁵に結合したいずれか1個の炭素原子がR³のイソキノリン環への結合点の役割を果たすことができる。

30

【0081】

いくつかの態様では、R⁶は、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR³⁶で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR³⁷で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリル、-(C₁~4アルキレン)N(R⁴⁶)(R⁴⁷)、および-CF(C₁~9アルキル)₂からなる群より選択され; ここで-CF(C₁~9アルキル)₂の各アルキルは独立して1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよく; 各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【0082】

いくつかの態様では、R⁶は、1~10個のR³⁶で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)

50

pヘテロシクリル、1～12個のR³⁷で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pカルボシクリル、-(C₁～4アルキレン)N(R⁴⁶)(R⁴⁷)、-N(R⁴⁸)(R⁴⁹)、-CF(C₁～9アルキル)₂、-(C₁～4アルキレン)_pO(C₃～9アルキル)、および1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₂～9アルキニル)からなる群より選択され; ここで-CF(C₁～9アルキル)₂の各アルキルは独立して1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよく; 各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0083】

但し、いくつかの態様では、R⁶は非置換-(CH₂)テトラヒドロピラニルではない。

【0084】

いくつかの態様では、R⁷は単結合、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0085】

いくつかの態様では、R⁷は単結合、H、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-(C₁～4アルキレン)OR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁～4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0086】

いくつかの態様では、R⁸、R⁹、およびR¹⁰は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0087】

いくつかの態様では、R⁸、R⁹、およびR¹⁰は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁～4アルキレン)_pOR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0088】

いくつかの態様では、R⁷およびR⁸、R⁸およびR⁹、またはR⁹およびR¹⁰のうち1組は一緒になって、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成する。

【0089】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、 R^{11} は単結合、H、非置換-($C_1 \sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1 \sim 9$ ハロアルキル)、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1 \sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-($C_1 \sim 4$ アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0090】

いくつかの態様では、 R^{11} は単結合、H、非置換-($C_1 \sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1 \sim 9$ ハロアルキル)、-($C_1 \sim 4$ アルキレン)OR⁴²、1～10個の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1 \sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1～12個の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-($C_1 \sim 4$ アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0091】

いくつかの態様では、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-($C_1 \sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1 \sim 9$ ハロアルキル)、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1 \sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-($C_1 \sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0092】

いくつかの態様では、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-($C_1 \sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1 \sim 9$ ハロアルキル)、-N(R^{53})₂、-($C_1 \sim 4$ アルキレン) $_p$ OR⁴²、1～10個の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1 \sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1～12個の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-($C_1 \sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0093】

いくつかの態様では、 R^{11} および R^{12} 、 R^{12} および R^{13} 、または R^{14} および R^{11} のうち1組は一緒になって、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{40} で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{41} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成する。

【0094】

いくつかの態様では、 R^{15} はH、非置換-($C_1 \sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1 \sim 9$ ハロアルキル)、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1 \sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-($C_1 \sim 4$ アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0095】

いくつかの態様では、 R^{15} は単結合、H、非置換-($C_1 \sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アル

10

20

30

40

50

ケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)OR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0096】

いくつかの態様では、R¹⁶およびR¹⁷は独立してH、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

10

【0097】

いくつかの態様では、R¹⁶およびR¹⁷は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

20

【0098】

いくつかの態様では、R¹⁵およびR¹⁶、またはR¹⁶およびR¹⁷のうち1組は一緒になって、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成する。

【0099】

いくつかの態様では、R¹⁸は単結合、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

30

【0100】

いくつかの態様では、R¹⁸は単結合、H、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)OR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-(C₁~4アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【0101】

いくつかの態様では、R¹⁹およびR²⁰は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシ

50

クリル、および1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-($C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0102】

いくつかの態様では、 R^{19} および R^{20} は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、 $-N(R^{53})_2$ 、-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_pOR^{42}$ 、1～10個の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1～12個の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-($C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

10

【0103】

いくつかの態様では、 R^{18} および R^{19} 、または R^{18} および R^{20} のうち1組は一緒になって、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{40} で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成する。

【0104】

いくつかの態様では、 R^{21} は単結合、H、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-($C_1\sim 4$ アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

20

【0105】

いくつかの態様では、 R^{21} は単結合、H、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、-($C_1\sim 4$ アルキレン) OR^{42} 、1～10個の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1～12個の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-($C_1\sim 4$ アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

30

【0106】

いくつかの態様では、 R^{22} および R^{23} は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-($C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【0107】

いくつかの態様では、 R^{22} および R^{23} は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、 $-N(R^{53})_2$ 、-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_pOR^{42}$ 、1～10個の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1～12個の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-($C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0108】

50

いくつかの態様では、R²²およびR²³は一緒になって、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成する。

【0109】

いくつかの態様では、R²⁴、R²⁵、およびR²⁶は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

10

【0110】

いくつかの態様では、R²⁴、R²⁵、およびR²⁶は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁～4アルキレン)_pOR⁴²、1～10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

20

【0111】

但し、いくつかの態様では、R²⁵が、R³をイソキノリン環に接続する単結合である場合、R²⁴およびR²⁶はメチルではない。

【0112】

但し、いくつかの態様では、R²⁵が、R³をイソキノリン環に接続する単結合である場合、R²⁴およびR²⁶が両方ともメチルであることはない。

【0113】

但し、いくつかの態様では、R²⁵が、R³をイソキノリン環に接続する単結合である場合、R²⁴およびR²⁶は単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～2アルキル)、非置換-(C₂アルケニル)、非置換-(C₂アルキニル)、非置換-(C₁～2ハロアルキル)からなる群より選択されない。

30

【0114】

いくつかの態様では、R²⁴およびR²⁵、またはR²⁵およびR²⁶のうち1組は一緒になって、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成する。

40

【0115】

いくつかの態様では、R²⁷、R²⁸、およびR²⁹は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁～4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁～4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0116】

50

いくつかの態様では、R²⁷、R²⁸、およびR²⁹は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0117】

いくつかの態様では、R²⁷およびR²⁸は一緒になって、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成する。

10

【0118】

いくつかの態様では、R³⁰およびR³¹は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

20

【0119】

いくつかの態様では、R³⁰およびR³¹は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

30

【0120】

いくつかの態様では、R³⁰およびR³¹は一緒になって、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成する。

【0121】

いくつかの態様では、R³²およびR³³は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【0122】

いくつかの態様では、R³²およびR³³は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されてい

50

てもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0123】

いくつかの態様では、R³⁴およびR³⁵は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

10

【0124】

いくつかの態様では、R³⁴およびR³⁵は独立して単結合、H、ハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R⁵³)₂、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR³⁸で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR³⁹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

20

【0125】

いくつかの態様では、R³⁴およびR³⁵は一緒になって、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁰で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴¹で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成する。

【0126】

いくつかの態様では、各R³⁶は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

30

【0127】

いくつかの態様では、各R³⁶は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリル、-C(=O)(R⁵⁰)、-(C₁~4アルキレン)C(=O)OR⁵¹、1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)アリール、1個または複数のハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロアリール、および-SO₂(R⁵²)からなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【0128】

いくつかの態様では、同じ炭素原子に結合した2個のR³⁶は一緒になって=Oとなることでカルボニル基を形成してもよい。

【0129】

50

いくつかの態様では、各R³⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0130】

いくつかの態様では、各R³⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~4アルキレン)_pOR⁴²、-N(R⁵³)₂、-C(=O)(R⁵⁰)、-C(=O)OR⁵¹、1~10個のR⁴³で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリル、および1~12個のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0131】

いくつかの態様では、各R³⁸は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0132】

いくつかの態様では、各R³⁹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0133】

いくつかの態様では、各R⁴⁰は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-CN、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0134】

いくつかの態様では、各R⁴¹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択される。

【0135】

いくつかの態様では、各R⁴²は独立して非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁴⁴で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-(C₁~4アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0136】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、各 R^{43} は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 5$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、-CN、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)の R^{44} で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-($C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0137】

いくつかの態様では、各 R^{44} は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 5$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、および-CNからなる群より選択される。

【0138】

いくつかの態様では、各 R^{45} は独立してH、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-($C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0139】

いくつかの態様では、各 R^{45} は独立してH、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、-N(R^{53}) $_2$ 、-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_pOR^{42}$ 、1~10個の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1~12個の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで各-($C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0140】

いくつかの態様では、2個の隣接する R^{45} 基は一緒になって、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)の R^{40} で置換されていてもよい-ヘテロシクリルおよび1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)の R^{41} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される環を形成する。

【0141】

いくつかの態様では、 R^{46} は窒素に結合しており、また、H、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-($C_1\sim 4$ アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0142】

いくつかの態様では、 R^{47} は窒素に結合しており、また、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)の R^{39} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され; ここで-($C_1\sim 4$ アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0143】

いくつかの態様では、 R^{48} は窒素に結合しており、また、H、非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 5$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 5$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0144】

いくつかの態様では、 R^{49} は窒素に結合しており、また、1~10個の R^{38} で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリルおよび1~12個の R^{39} で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され；ここで各-($C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0145】

いくつかの態様では、 R^{50} はH、非置換-($C_3\sim 5$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 5$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ アリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで各-($C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0146】

いくつかの態様では、 R^{51} はH、非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 5$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ アリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで各-($C_1\sim 4$ アルキレン)は独立して、本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0147】

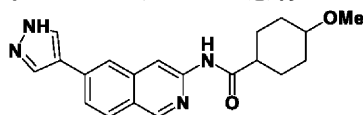
いくつかの態様では、 R^{52} は非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 5$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ アリール、1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロアリール、および1個もしくは複数のハロゲン化物または1個もしくは複数の非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)で置換されていてもよい-($C_1\sim 4$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで-($C_1\sim 4$ アルキレン)は本明細書中の任意の箇所において定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0148】

いくつかの態様では、各 R^{53} は独立してH、非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 5$ アルケニル)、および非置換-($C_2\sim 5$ アルキニル)からなる群より選択される。

【0149】

但し、いくつかの態様では、式Iは、以下：



からなる群より選択される構造ではない。

【0150】

いくつかの態様では、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})_p$ カルボシクリルのカルボシクリルは1～12個のR³⁷で置換されていてもよい。

【0151】

いくつかの態様では、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})_p$ カルボシクリルの $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})$ は1～12個のR³⁷で置換されていてもよい。

【0152】

いくつかの態様では、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})_p$ ヘテロシクリルのヘテロシクリルは1～10個のR³⁸で置換されていてもよい。

【0153】

いくつかの態様では、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})_p$ ヘテロシクリルの $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})$ は1～10個のR³⁸で置換されていてもよい。

【0154】

いくつかの態様では、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})_p$ カルボシクリルのカルボシクリルは1～12個のR⁴⁴で置換されていてもよい。

【0155】

いくつかの態様では、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})_p$ カルボシクリルの $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})$ は1～12個のR⁴⁴で置換されていてもよい。

【0156】

いくつかの態様では、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})_p$ ヘテロシクリルのヘテロシクリルは1～10個のR⁴³で置換されていてもよい。

【0157】

いくつかの態様では、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})_p$ ヘテロシクリルの $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})$ は1～10個のR⁴³で置換されていてもよい。

【0158】

いくつかの態様では、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})$ は1～5個のハロゲン化物または1～5個の非置換 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ で置換されていてもよい。

【0159】

いくつかの態様では、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})$ は1～2個のフッ素で置換されている。

【0160】

いくつかの態様では、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})$ は1～2個のメチルで置換されている。

【0161】

いくつかの態様では、各XはOまたはSである。

【0162】

いくつかの態様では、各mは独立して1～4(例えば1～3、1～2、1)である。

【0163】

いくつかの態様では、各nは独立して0～3(例えば0～2、0～1、0)である。

【0164】

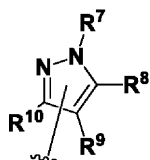
いくつかの態様では、各pは独立して0または1である。

【0165】

いくつかの態様では、各qは独立して0～12(例えば0～11、0～10、0～9、0～8、0～7、0～6、0～5、0～4、0～3、0～2、0～1、0)である。

【0166】

いくつかの態様では、R³は



10

20

30

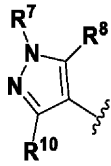
40

50

である。

【0167】

特定の態様では、 R^9 は、 R^3 をイソキノリン環に接続する単結合であり、すなわち、 R^3 は下記式：

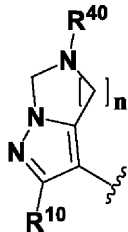


10

を有する。

【0168】

いくつかの態様では、 R^3 は



20

であり、 n は1～3である。

【0169】

いくつかの態様では、 R^7 はH、非置換-($C_1\sim 3$ アルキル)、非置換-($C_1\sim 2$ ハロアルキル)、および1～2個の R^{39} で置換されていてもよい-($C_3\sim 4$ カルボシクリル)からなる群より選択される。

【0170】

いくつかの態様では、 R^7 はH、メチル、 $-CF_3$ 、および1～2個の R^{39} で置換されていてもよいシクロプロピルからなる群より選択される。

【0171】

いくつかの態様では、 R^7 はHおよびメチルからなる群より選択される。

30

【0172】

いくつかの態様では、 R^7 はメチルである。

【0173】

いくつかの態様では、 R^7 は $-CD_3$ である。

【0174】

いくつかの態様では、 R^8 はH、ハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 2$ アルキル)、非置換-($C_1\sim 2$ ハロアルキル)、および-($C_1\sim 2$ アルキレン) OR^{42} からなる群より選択される。

【0175】

いくつかの態様では、 R^8 はH、F、メチル、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)OH$ 、および $-(CH_2)OMe$ からなる群より選択される。

40

【0176】

いくつかの態様では、 R^8 はH、F、およびメチルからなる群より選択される。

【0177】

いくつかの態様では、 R^8 はHである。

【0178】

いくつかの態様では、 R^{10} はHおよびハロゲン化物からなる群より選択される。

【0179】

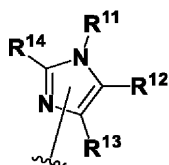
いくつかの態様では、 R^{10} はHおよびFからなる群より選択される。

【0180】

いくつかの態様では、 R^{10} はHである。

50

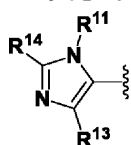
【0181】

いくつかの態様では、R³は

である。

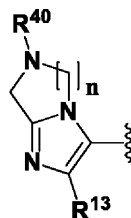
【0182】

特定の態様では、R¹²は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり、すなわち、R³は下記式：



を有する。

【0183】

いくつかの態様では、R³は

であり、nは1～3である。

【0184】

いくつかの態様では、R¹¹はH、非置換-(C₁～3アルキル)、非置換-(C₁～2ハロアルキル)、および1～2個のR³⁹で置換されていてもよい-(C₃～4カルボシクリル)からなる群より選択される。

【0185】

いくつかの態様では、R¹¹はH、メチル、-CF₃、および1～2個のR³⁹で置換されていてもよいシクロプロピルからなる群より選択される。

【0186】

いくつかの態様では、R¹¹はHおよびメチルからなる群より選択される。

【0187】

いくつかの態様では、R¹¹はメチルである。

【0188】

いくつかの態様では、R¹¹は-CD₃である。

【0189】

いくつかの態様では、R¹³はHおよびハロゲン化物からなる群より選択される。

【0190】

いくつかの態様では、R¹³はHおよびFからなる群より選択される。

【0191】

いくつかの態様では、R¹⁴はH、ハロゲン化物、非置換-(C₁～2アルキル)、および非置換-(C₁～2ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0192】

いくつかの態様では、R¹⁴はH、F、メチル、および-CF₃からなる群より選択される。

10

20

30

40

50

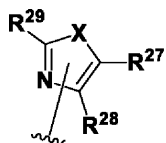
【0193】

いくつかの態様では、R¹⁴はHおよびメチルからなる群より選択される。

【0194】

いくつかの態様では、R¹¹およびR¹⁴はいずれもメチルである。

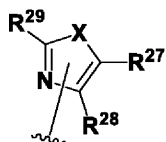
【0195】

いくつかの態様では、R³は

10

である。

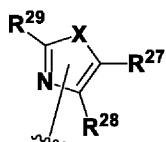
【0196】

いくつかの態様では、R³は

であり、XはSである。

20

【0197】

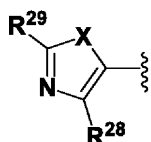
いくつかの態様では、R³は

であり、XはOである。

【0198】

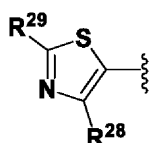
特定の態様では、R²⁷は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり、すなわち、R³は下記式：

30



を有する。

【0199】

いくつかの態様では、R³は

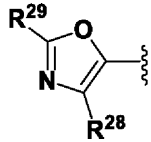
40

である。

【0200】

いくつかの態様では、R³は

50



である。

【0201】

いくつかの態様では、R²⁸はHおよびハロゲン化物からなる群より選択される。

【0202】

いくつかの態様では、R²⁸はHおよびFからなる群より選択される。

10

【0203】

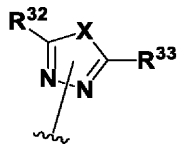
いくつかの態様では、R²⁹はH、ハロゲン化物、非置換-(C₁~2アルキル)、および非置換-(C₁~2ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0204】

いくつかの態様では、R²⁹はH、F、メチル、および-CF₃からなる群より選択される。

【0205】

いくつかの態様では、R³は

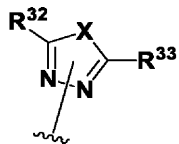


20

である。

【0206】

いくつかの態様では、R³は

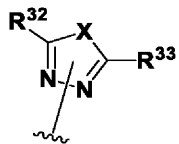


30

であり、XはSである。

【0207】

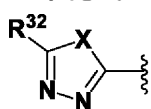
いくつかの態様では、R³は



であり、XはOである。

【0208】

特定の態様では、R³³は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり、すなわち、R³は下記式：

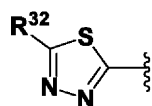


を有する。

【0209】

いくつかの態様では、R³は

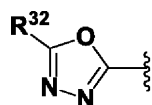
50



である。

【0210】

いくつかの態様では、 R^3 は



である。

【0211】

いくつかの態様では、 R^{32} はH、ハロゲン化物、非置換-($C_1 \sim 2$ アルキル)、非置換-($C_1 \sim 2$ ハロアルキル)、および-N(R^{53})₂からなる群より選択される。

【0212】

いくつかの態様では、 R^{32} はH、F、メチル、-CF₃、-NHMe、および-NMe₂からなる群より選択される。

【0213】

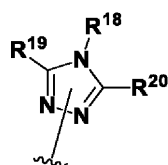
いくつかの態様では、 R^{32} はHおよびメチルからなる群より選択される。

【0214】

いくつかの態様では、 R^{32} はメチルである。

【0215】

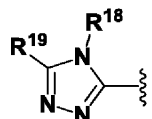
いくつかの態様では、 R^3 は



である。

【0216】

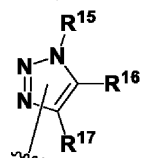
特定の態様では、 R^{20} は、 R^3 をイソキノリン環に接続する単結合であり、すなわち、 R^3 は下記式：



を有する。

【0217】

いくつかの態様では、 R^3 は



である。

【0218】

特定の態様では、 R^{16} は、 R^3 をイソキノリン環に接続する単結合であり、すなわち、 R^3 は下記式：

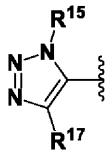
10

20

30

40

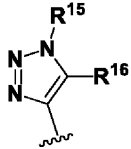
50



を有する。

【0219】

特定の態様では、R¹⁷は、R³をイソキノリン環に接続する単結合であり、すなわち、R³は下記式：



を有する。

【0220】

いくつかの態様では、R¹⁵はHおよび非置換-(C₁~2アルキル)からなる群より選択される。

【0221】

いくつかの態様では、R¹⁵はHおよびメチルからなる群より選択される。

【0222】

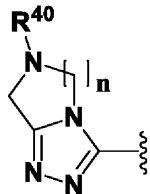
いくつかの態様では、R¹⁵はメチルである。

【0223】

いくつかの態様では、R¹⁵は-CD₃である。

【0224】

いくつかの態様では、R³は



であり、nは1~3である。

【0225】

いくつかの態様では、R¹⁸はH、非置換-(C₁~3アルキル)、非置換-(C₁~2ハロアルキル)、および1~2個のR³⁹で置換されていてもよい-(C₃~4カルボシクリル)からなる群より選択される。

【0226】

いくつかの態様では、R¹⁸はH、メチル、-CF₃、および1~2個のR³⁹で置換されていてもよいシクロプロピルからなる群より選択される。

【0227】

いくつかの態様では、R¹⁸はHおよびメチルからなる群より選択される。

【0228】

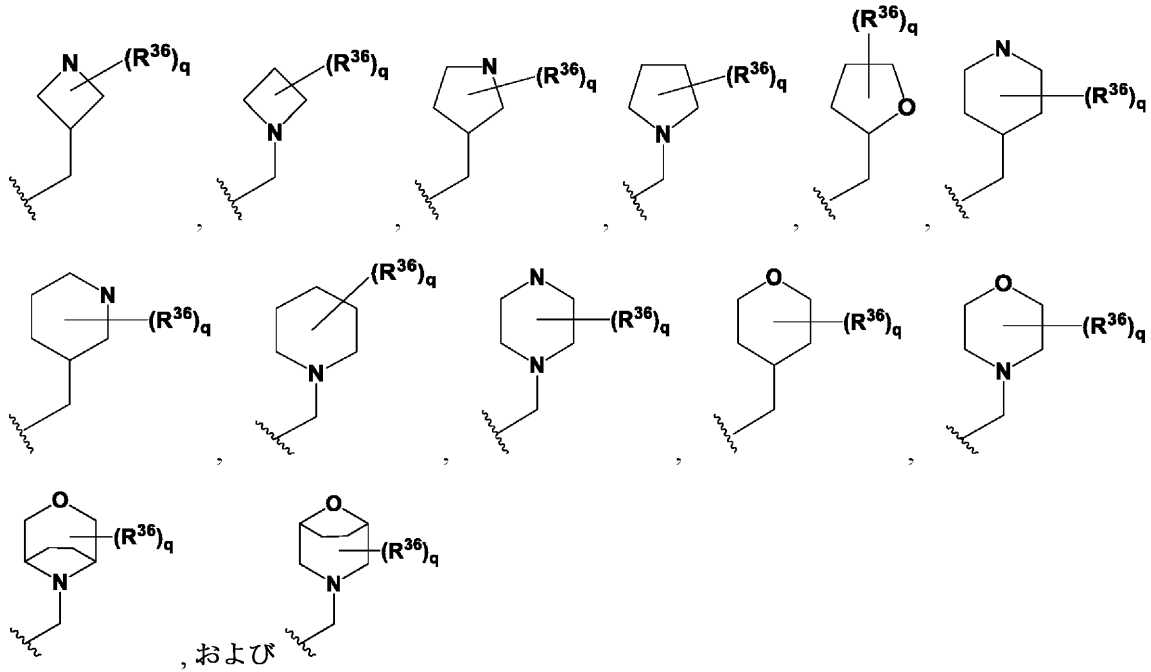
いくつかの態様では、R¹⁹はH、ハロゲン化物、非置換-(C₁~2アルキル)、および非置換-(C₁~2ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0229】

いくつかの態様では、R¹⁹はH、F、メチル、および-CF₃からなる群より選択される。

【0230】

いくつかの態様では、R³⁹はハロゲン化物、非置換-(C₁~3アルキル)、および非置換-(C₁~2ハロアルキル)からなる群より選択される。



10

q は0～2である。

20

【0238】

いくつかの態様では、 R^6 は、1～2個の R^{37} で置換されていてもよい-カルボシクリルである。

【0239】

いくつかの態様では、 R^6 は、1～2個の R^{37} で置換されていてもよい-(CH_2)カルボシクリルである。

【0240】

いくつかの態様では、 R^6 は-($C_1\sim 4$ アルキレン) $N(R^{46})(R^{47})$ である。

【0241】

いくつかの態様では、 R^6 は-(CH_2) $N(R^{46})(R^{47})$ である。

30

【0242】

いくつかの態様では、 R^6 は-(CH_2) $NH(C_1\sim 5$ アルキル)である。

【0243】

いくつかの態様では、 R^6 は-(CH_2) $NH(C_1\sim 4$ アルキル)である。

【0244】

いくつかの態様では、 R^6 は-(CH_2) $NH(C_1\sim 3$ アルキル)である。

【0245】

いくつかの態様では、 R^6 は-(CH_2) $NHEt$ である。

【0246】

いくつかの態様では、 R^6 は-(CH_2) $NHMe$ である。

40

【0247】

いくつかの態様では、 R^6 は-(CH_2) NH カルボシクリルである。

【0248】

いくつかの態様では、 R^6 は-(CH_2) $NH(CH_2)$ カルボシクリルである。

【0249】

いくつかの態様では、 R^6 は-(CH_2) $N(C_1\sim 5$ アルキル) $_2$ である。

【0250】

いくつかの態様では、 R^6 は-(CH_2) $N(C_1\sim 4$ アルキル) $_2$ である。

【0251】

いくつかの態様では、 R^6 は-(CH_2) $N(C_1\sim 3$ アルキル) $_2$ である。

50

【0252】

いくつかの態様では、 R^6 は $-(CH_2)N(C_1\sim 2\text{アルキル})_2$ である。

【0253】

いくつかの態様では、 R^6 は $-(CH_2)NMe_2$ である。

【0254】

いくつかの態様では、 R^6 は $-(CH_2)N(C_1\sim 5\text{アルキル})$ カルボシクリルである。

【0255】

いくつかの態様では、 R^6 は $-(CH_2)N(C_1\sim 5\text{アルキル})(CH_2)$ カルボシクリルである。

【0256】

いくつかの態様では、 R^6 は $-(CH_2)N(C_1\sim 4\text{アルキル})$ カルボシクリルである。

10

【0257】

いくつかの態様では、 R^6 は $-(CH_2)N(C_1\sim 4\text{アルキル})(CH_2)$ カルボシクリルである。

【0258】

いくつかの態様では、 R^6 は $-(CH_2)N(C_1\sim 3\text{アルキル})$ カルボシクリルである。

【0259】

いくつかの態様では、 R^6 は $-(CH_2)N(C_1\sim 3\text{アルキル})(CH_2)$ カルボシクリルである。

【0260】

いくつかの態様では、 R^6 は $-(CH_2)N(C_1\sim 2\text{アルキル})$ カルボシクリルである。

【0261】

いくつかの態様では、 R^6 は $-(CH_2)N(C_1\sim 2\text{アルキル})(CH_2)$ カルボシクリルである。

20

【0262】

いくつかの態様では、 R^6 は $-(CH_2)N(Me)$ カルボシクリルである。

【0263】

いくつかの態様では、 R^6 は $-(CH_2)NMe(CH_2)$ カルボシクリルである。

【0264】

いくつかの態様では、 R^6 は $-CF(C_1\sim 9\text{アルキル})_2$ であり；ここで $-CF(C_1\sim 9\text{アルキル})_2$ の各アルキルは独立して1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい。

【0265】

いくつかの態様では、 R^6 は $-CF(C_1\sim 9\text{アルキル})_2$ であり；ここで $-CF(C_1\sim 9\text{アルキル})_2$ の各アルキルは独立して1個または複数のフッ素で置換されていてもよい。

30

【0266】

いくつかの態様では、 R^6 は $-CF(C_1\sim 7\text{アルキル})_2$ である。

【0267】

いくつかの態様では、 R^6 は $-CF(C_1\sim 5\text{アルキル})_2$ である。

【0268】

いくつかの態様では、 R^6 は $-CF(C_1\sim 4\text{アルキル})_2$ である。

【0269】

いくつかの態様では、 R^6 は $-CF(C_1\sim 3\text{アルキル})_2$ である。

【0270】

いくつかの態様では、 R^6 は $-CF(C_1\sim 2\text{アルキル})_2$ である。

40

【0271】

いくつかの態様では、 R^6 は $-CFMe_2$ である。

【0272】

いくつかの態様では、 R^6 は $-CF(Me)(Et)$ である。

【0273】

いくつかの態様では、 R^6 は $-CFEt_2$ である。

【0274】

いくつかの態様では、 R^6 は $-CF(Et)(^nPr)$ である。

【0275】

いくつかの態様では、 R^6 は $-CF^nPr_2$ である。

50

【0276】

いくつかの態様では、 R^6 は $-\text{CF}(\text{Me})(^n\text{Pr})$ である。

【0277】

いくつかの態様では、 R^6 は $-\text{CFiPr}_2$ である。

【0278】

いくつかの態様では、 R^6 は $-\text{CF}(\text{Et})(\text{iPr})$ である。

【0279】

いくつかの態様では、 R^6 は $-\text{CF}(\text{Me})(\text{iPr})$ である。

【0280】

いくつかの態様では、 R^{36} はハロゲン化物、非置換- $(\text{C}_1\sim 5$ アルキル)、非置換- $(\text{C}_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{OR}^{42}$ 、1～2個の R^{43} で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、1～2個の R^{43} で置換されていてもよい- (CH_2) ヘテロシクリル、1～2個の R^{44} で置換されていてもよい- $(\text{C}_3\sim 4$ カルボシクリル)、および1～2個の R^{44} で置換されていてもよい- $(\text{CH}_2)(\text{C}_3\sim 4$ カルボシクリル)からなる群より選択される。

10

【0281】

いくつかの態様では、 R^{37} はハロゲン化物、非置換- $(\text{C}_1\sim 5$ アルキル)、非置換- $(\text{C}_1\sim 5$ ハロアルキル)、 $-\text{OR}^{42}$ 、1～2個の R^{43} で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、および1～2個の R^{43} で置換されていてもよい- (CH_2) ヘテロシクリルからなる群より選択される。

【0282】

いくつかの態様では、ヘテロシクリルはアゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびテトラヒドロピラニルからなる群より選択される。

20

【0283】

いくつかの態様では、 R^{42} は非置換- $(\text{C}_1\sim 3$ アルキル)および非置換- $(\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0284】

いくつかの態様では、 R^{42} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-\text{CF}_3$ からなる群より選択される。

【0285】

いくつかの態様では、 R^{43} はハロゲン化物、非置換- $(\text{C}_1\sim 2$ アルキル)、および非置換- $(\text{C}_1\sim 2$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

30

【0286】

いくつかの態様では、 R^{43} はF、メチル、エチル、 $-\text{CF}_3$ からなる群より選択される。

【0287】

いくつかの態様では、 R^{44} はハロゲン化物、非置換- $(\text{C}_1\sim 2$ アルキル)、および非置換- $(\text{C}_1\sim 2$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

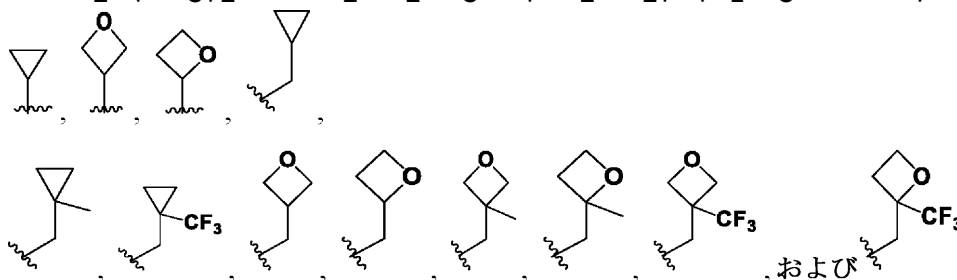
【0288】

いくつかの態様では、 R^{44} はF、メチル、エチル、 $-\text{CF}_3$ からなる群より選択される。

【0289】

いくつかの態様では、 R^{36} はF、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、イソブチル、 tert -ブチル、ネオペンチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{O}(\text{C}_1\sim 3$ アルキル)、

40

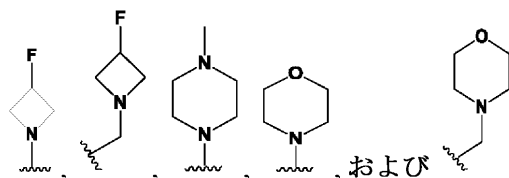


50

からなる群より選択される。

【 0 2 9 0 】

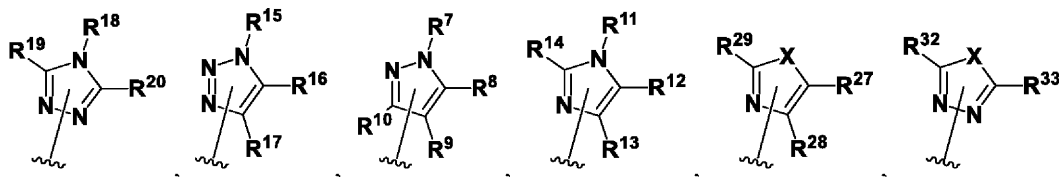
いくつかの態様では、R³⁷はF、メチル、エチル、-CF₃、-OCF₃、-OMe、



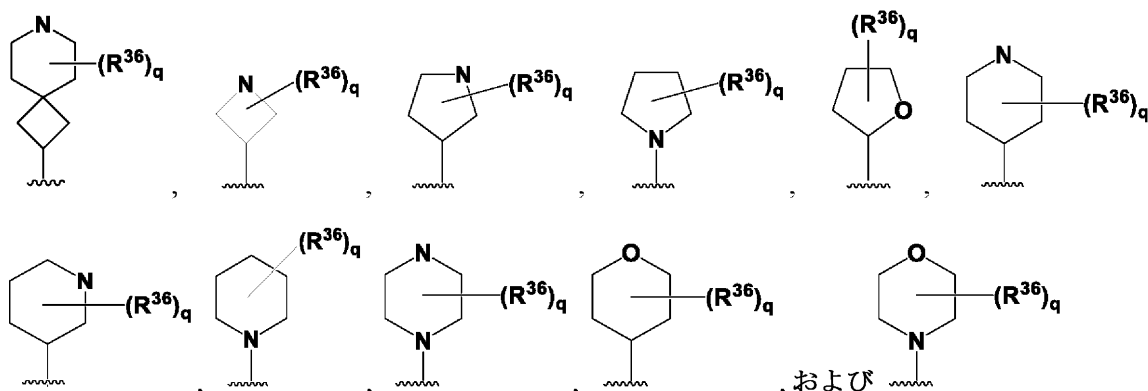
からなる群より選択される。

【 0 2 9 1 】

いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:



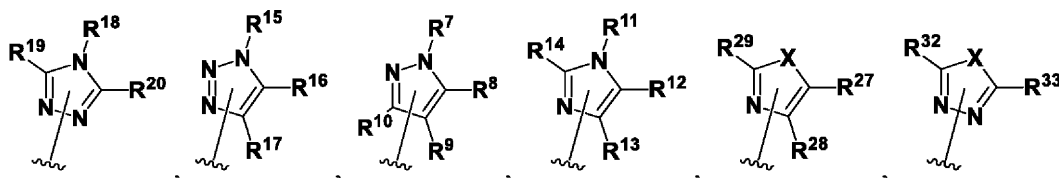
式中、 X は S または 0 であり、 R^6 は以下からなる群より選択され:



q は $0 \sim 2$ である。

【 0 2 9 2 】

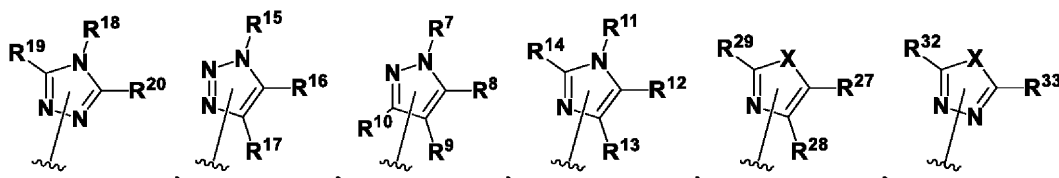
いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:



式中、XはSまたはOであり、R⁶は、1～2個のR³⁷で置換されていてもよい-カルボシクリルおよび1～2個のR³⁷で置換されていてもよい-(CH₂)カルボシクリルからなる群より選択される。

【 0 2 9 3 】

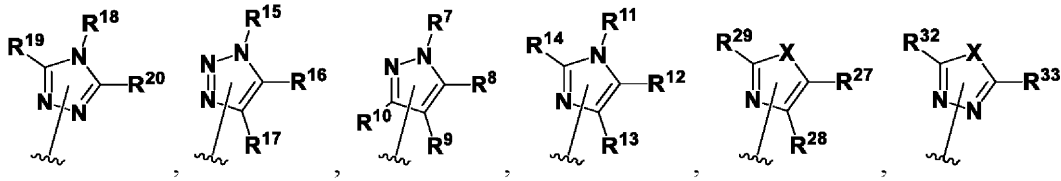
いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:



式中、XはSまたはOであり、R⁶は-CF(C₁~9アルキル)₂であり；ここで-CF(C₁~9アルキル)₂のアルキルは1個または複数のハロゲン化物で置換されていてもよい。

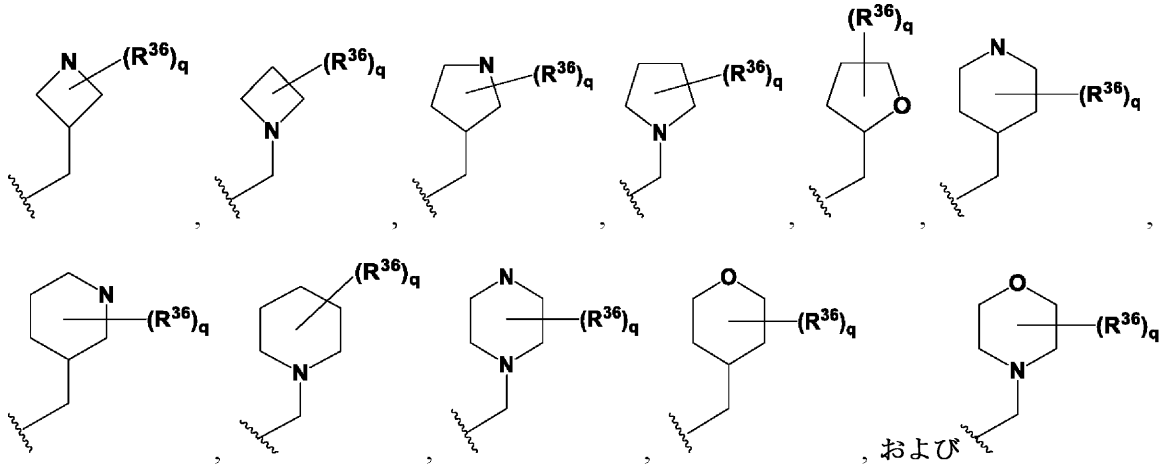
【0294】

いくつかの態様では、R³は以下からなる群より選択され：



10

式中、XはSまたはOであり、R⁶は以下からなる群より選択され：

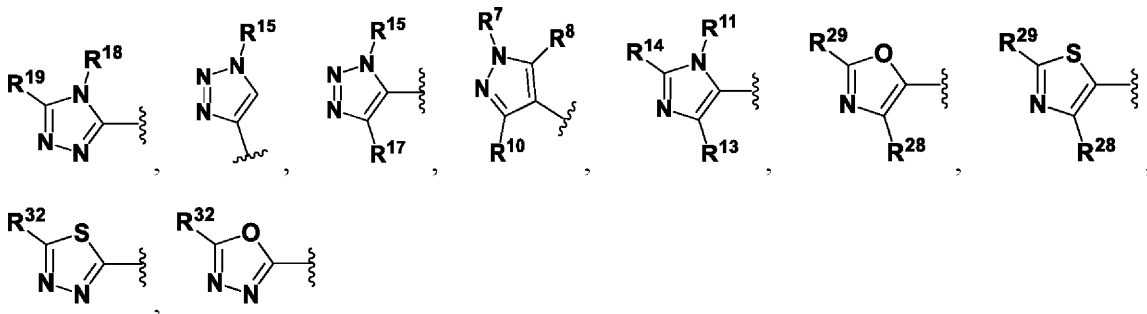


20

qは0~2である。

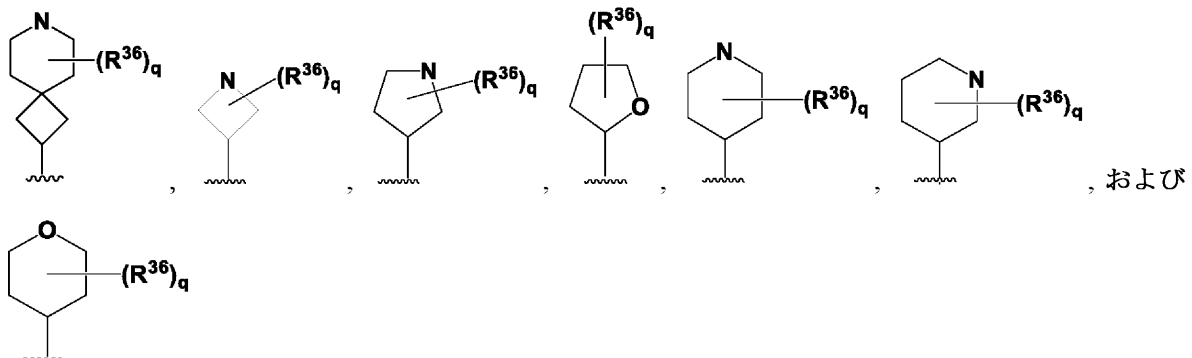
【0295】

いくつかの態様では、R³は以下からなる群より選択され：



30

R⁶は以下からなる群より選択され：



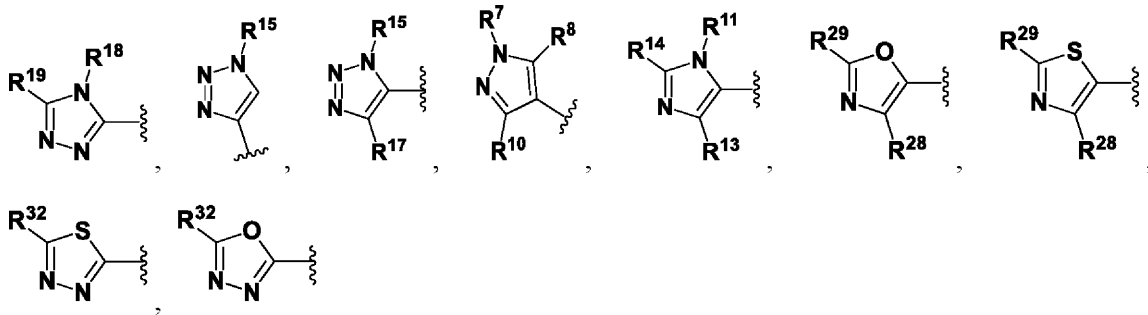
40

50

qは0～2である。

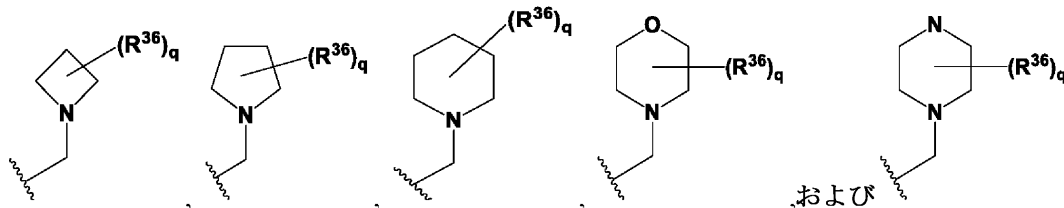
【0296】

いくつかの態様では、R³は以下からなる群より選択され:



10

R⁶は以下からなる群より選択され:

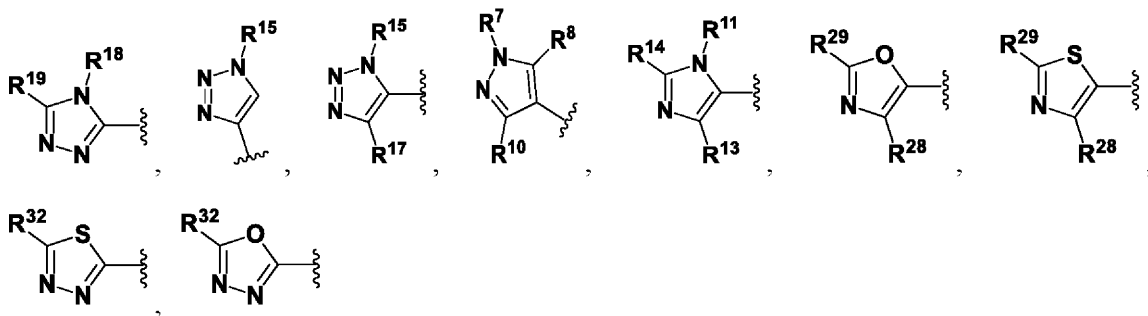


20

qは0～2である。

【0297】

いくつかの態様では、R³は以下からなる群より選択され:

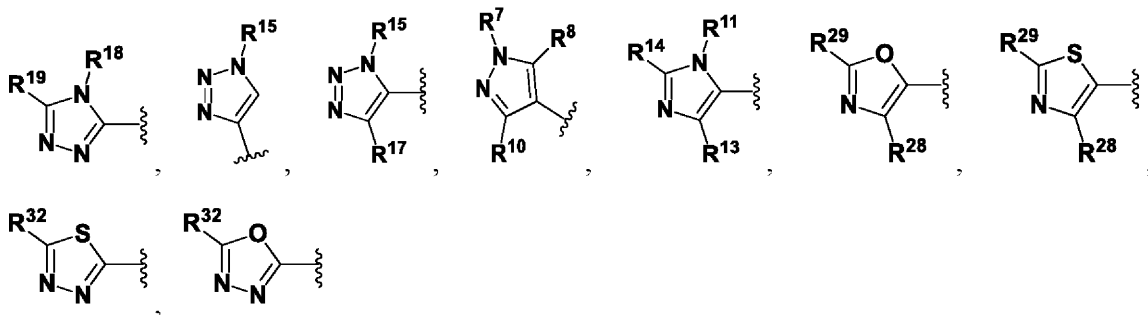


30

R⁶は-CF(C₁～7アルキル)₂であり; ここで-CF(C₁～7アルキル)₂のアルキルは1個または複数のフッ素で置換されていてもよい。

【0298】

いくつかの態様では、R³は以下からなる群より選択され:



40

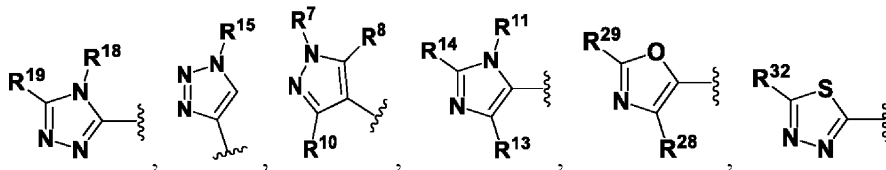
R⁶は、それぞれ独立して1～2個のR³⁷で置換されていてもよい-シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、ならびに、それぞれ独立して1～2個のR³⁷

50

で置換されていてもよい-(CH₂)シクロプロピル、-(CH₂)シクロブチル、-(CH₂)シクロペンチル、および-(CH₂)シクロヘキシルからなる群より選択される。

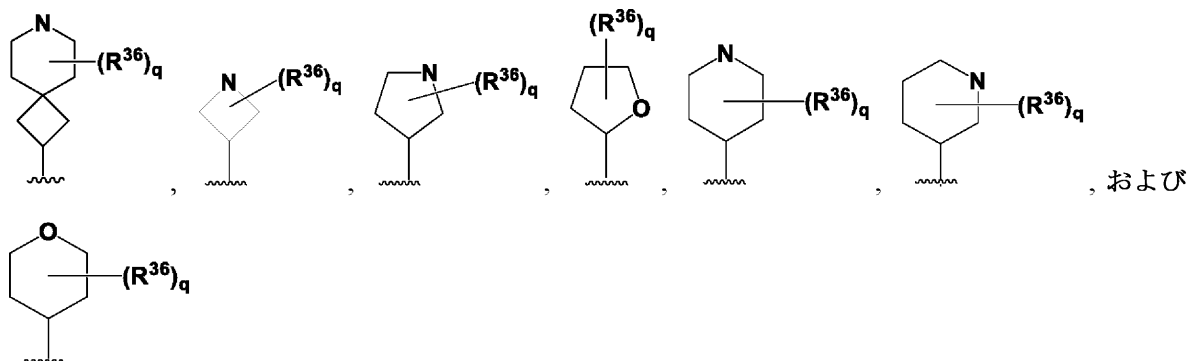
【 0 2 9 9 】

いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:



10

R^6 は以下からなる群より選択され:

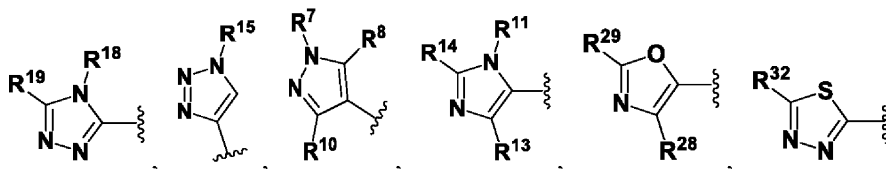


20

q は $0 \sim 2$ である。

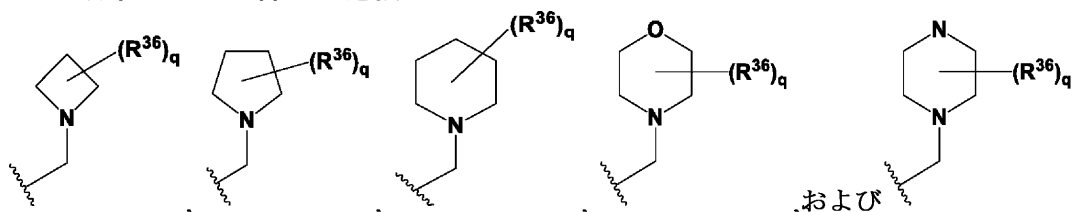
【 0 3 0 0 】

いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:



30

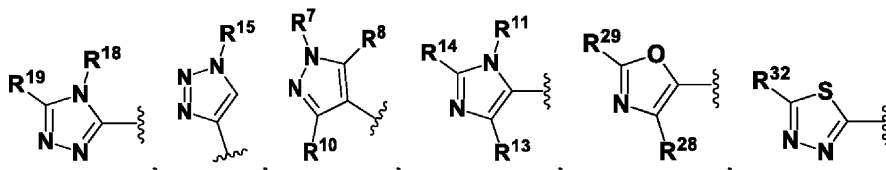
R^6 は以下からなる群より選択され:



q は $0 \sim 2$ である。

【 0 3 0 1 】

いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:



40

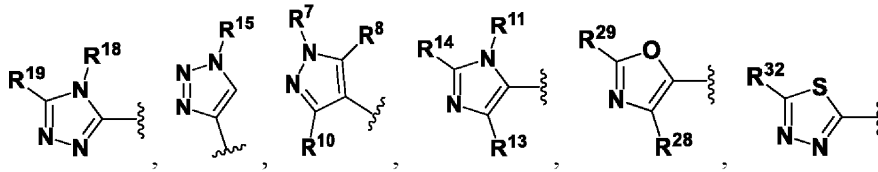
R⁶は、それぞれ1～2個のR³⁷で置換されていてもよい-シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、ならびに、それぞれ1～2個のR³⁷で置換されていて

50

もよい、 $-(CH_2)$ シクロプロピル、 $-(CH_2)$ シクロブチル、 $-(CH_2)$ シクロペンチル、および $-(CH_2)$ シクロヘキシルからなる群より選択される。

【0302】

いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:

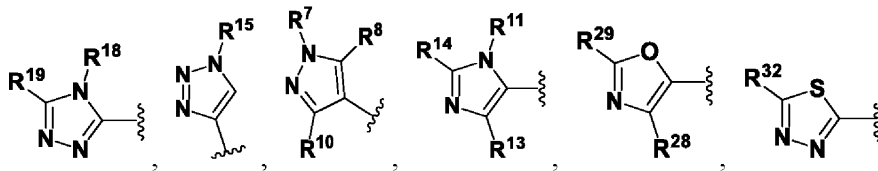


10

R^6 は $-CF(C_1\sim 5\text{アルキル})_2$ であり; ここで $-CF(C_1\sim 5\text{アルキル})_2$ のアルキルは1~4個のフッ素で置換されていてもよい。

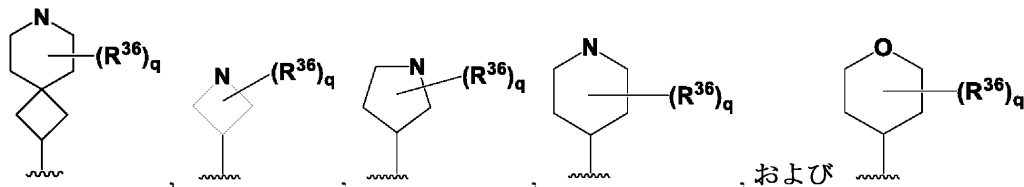
【0303】

いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:



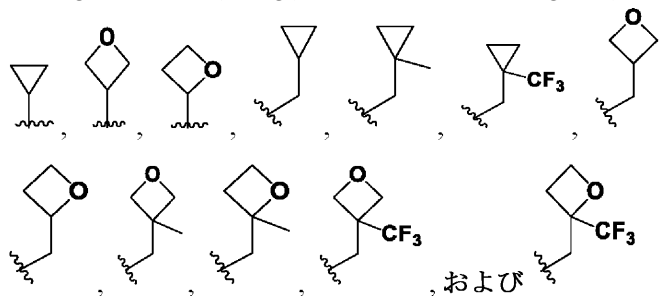
20

R^6 は以下からなる群より選択され:



q は1であり; R^{36} はF、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2F$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2CH_2)O(C_1\sim 3\text{アルキル})$ 、

30

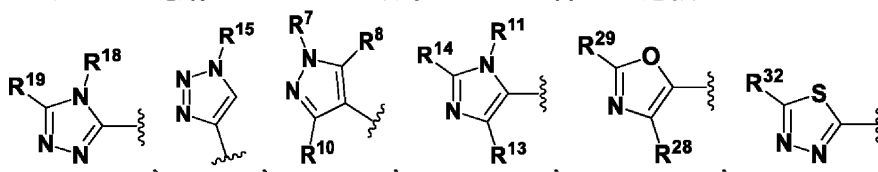


からなる群より選択される。

40

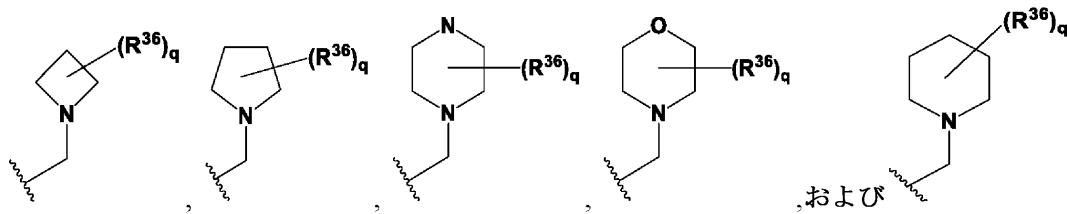
【0304】

いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:



R^6 は以下からなる群より選択され:

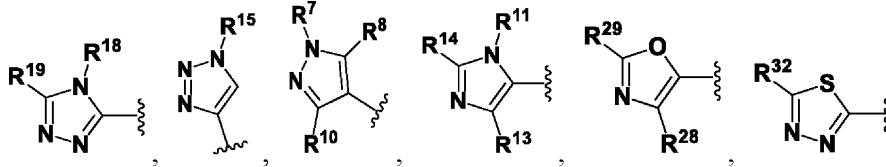
50



q は0～2であり、各 R^{36} は独立してF、メチル、および $-CF_3$ からなる群より選択される。

【0305】

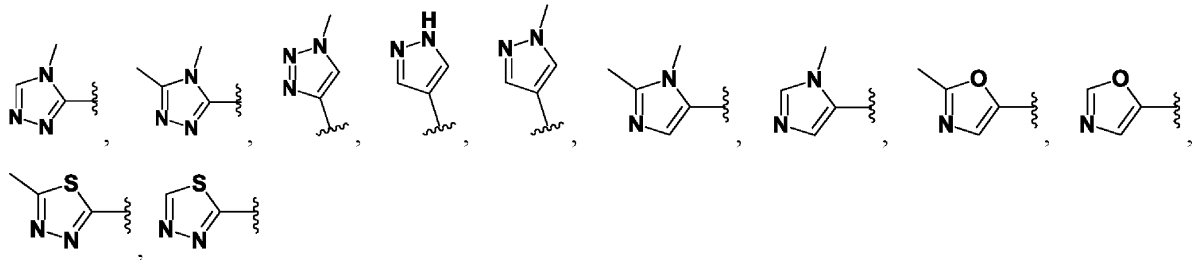
いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:



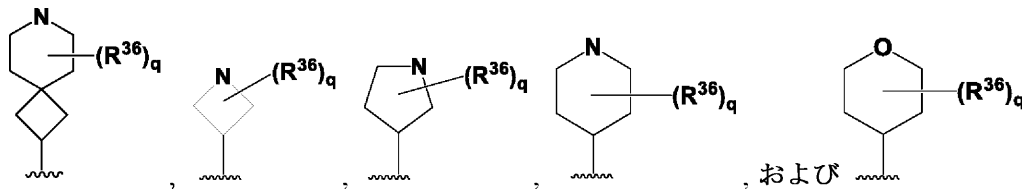
R^6 は、それぞれ1～2個の R^{37} で置換されていてもよい-シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、ならびに、それぞれ1～2個の R^{37} で置換されていてもよい $-(CH_2)$ シクロプロピル、 $-(CH_2)$ シクロブチル、 $-(CH_2)$ シクロペンチル、および $-(CH_2)$ シクロヘキシルからなる群より選択され、各 R^{37} は独立してF、メチル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OMe$ からなる群より選択される。

【0306】

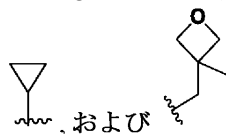
いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:



R^6 は以下からなる群より選択され:



q は1であり; R^{36} はF、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、ネオペンチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2F$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2CH_2)O(C_1\sim 3\text{アルキル})$ 、



からなる群より選択される。

【0307】

いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:

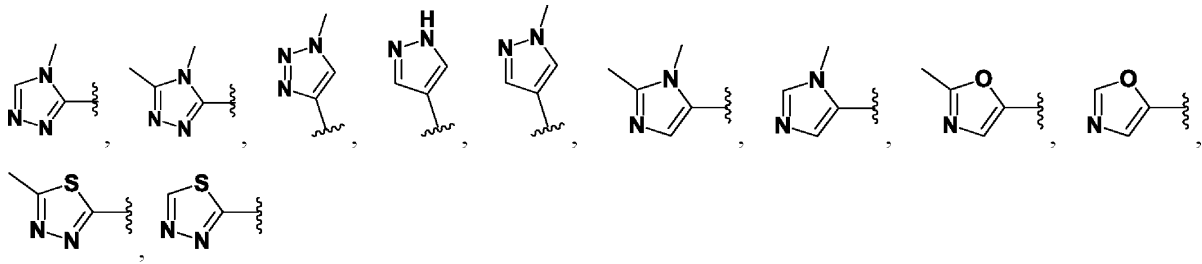
10

20

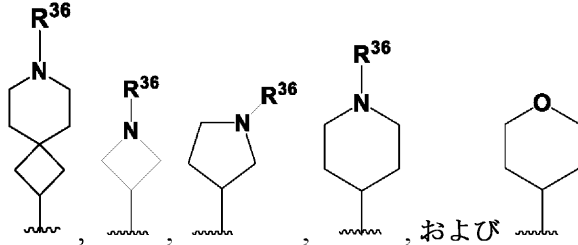
30

40

50



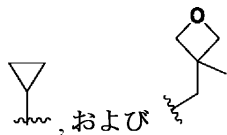
R⁶は以下からなる群より選択され:



10

R³⁶はメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CH₂CF₃、-(CH₂CH₂)OMe、-(CH₂CH₂)OiPr、

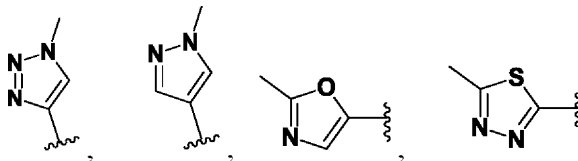
20



からなる群より選択される。

【0308】

いくつかの態様では、R³は以下からなる群より選択され:

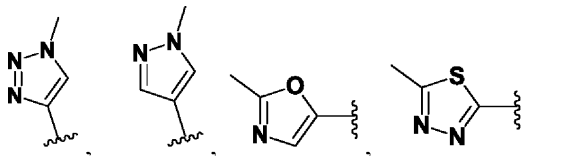


30

R⁶は、1~10個のR³⁶で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pヘテロシクリルおよび1~12個のR³⁷で置換されていてもよい-(C₁~4アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択される。

【0309】

いくつかの態様では、R³は以下からなる群より選択され:



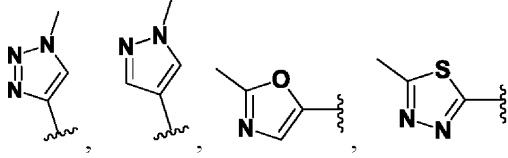
40

R⁶は、1~2個のR³⁶で置換されていてもよい-(CH₂)ヘテロシクリル、1~2個のR³⁶で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、および1~2個のR³⁷で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され、R³⁶はハロゲン化物および非置換-(C₁~9アルキル)からなる群より選択され、R³⁷はハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、-N(R⁵³)₂、および1~2個のR⁴³で置換されていてもよい-ヘテロシクリルからなる群より選択される。

【0310】

50

いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:

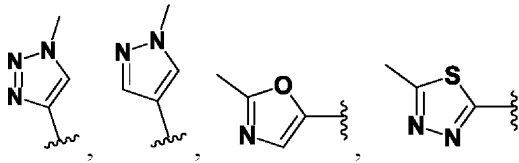


R^6 は、1個の R^{36} で置換されていてもよい-(CH₂)ヘテロシクリル、1個の R^{36} で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、および1個の R^{37} で置換された-カルボシクリルからなる群より選択され、 R^{36} は非置換-(C₁~5アルキル)であり、 R^{37} は-N(C₁~3アルキル)₂および非置換-ヘテロシクリルからなる群より選択される。

10

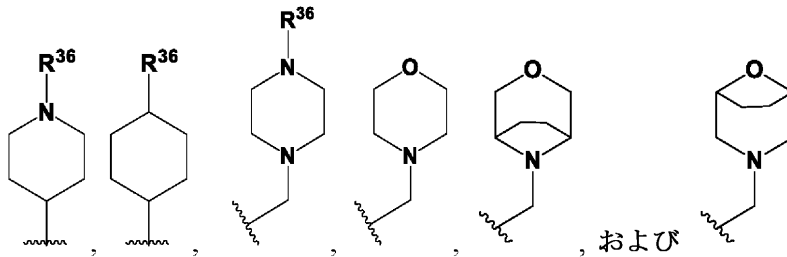
【0311】

いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:

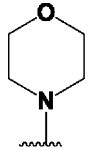


R^6 は以下からなる群より選択され:

20



R^{36} はメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、-NMe₂、および

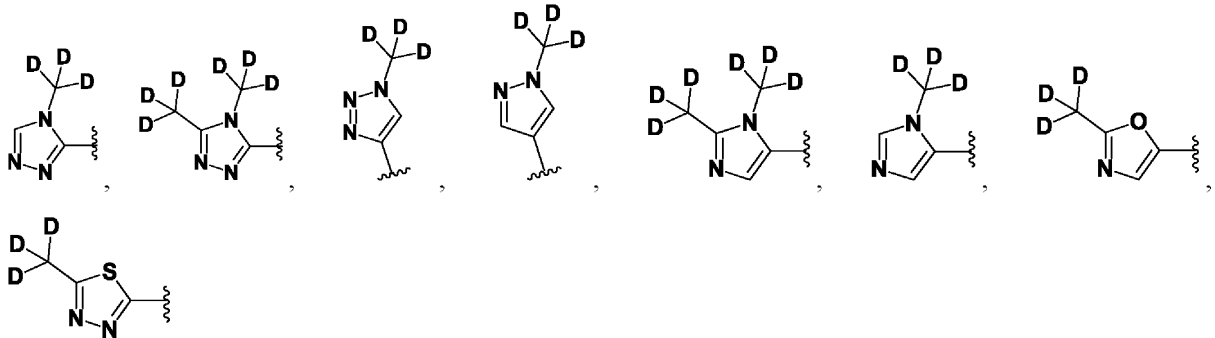


30

からなる群より選択される。

【0312】

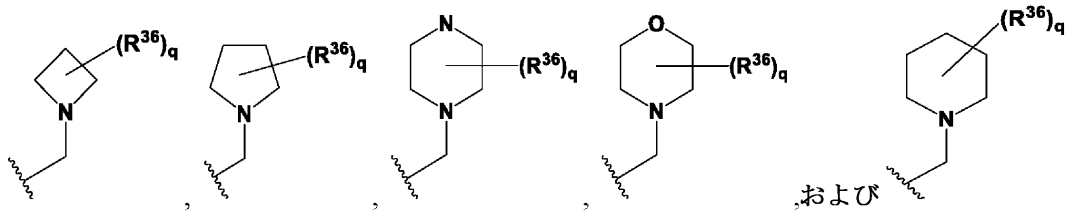
いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:



40

R^6 は以下からなる群より選択され:

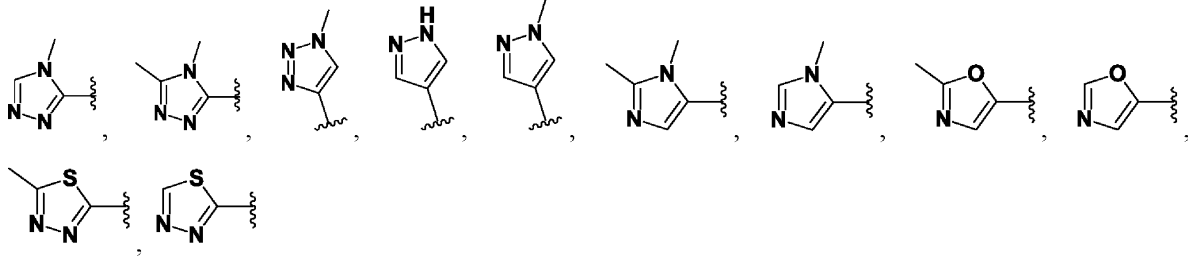
50



q は0～2であり、各 R^{36} は独立してF、メチル、および $-CF_3$ からなる群より選択される。

【0315】

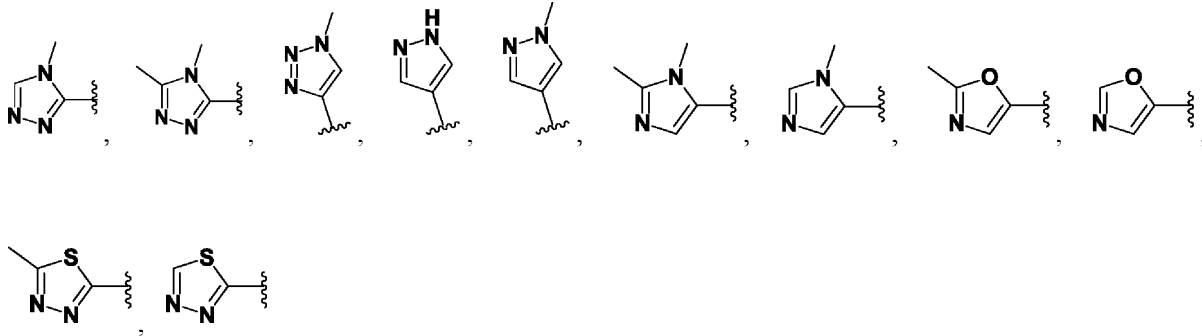
いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:



R^6 は、それぞれ1～2個の R^{37} で置換されていてもよい-シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、ならびに、それぞれ1～2個の R^{37} で置換されていてもよい $-(CH_2)$ シクロプロピル、 $-(CH_2)$ シクロブチル、 $-(CH_2)$ シクロペンチル、および $-(CH_2)$ シクロヘキシルからなる群より選択され、各 R^{37} は独立してF、メチル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OMe$ からなる群より選択される。

【0316】

いくつかの態様では、 R^3 は以下からなる群より選択され:



R^6 は $-CF(C_{1\sim3}\text{アルキル})_2$ であり; ここで $-CF(C_{1\sim3}\text{アルキル})_2$ のアルキルは1～2個のフッ素で置換されていてもよい。

【0317】

例示的な式(I)の化合物を表1に示す。

【0318】

10

20

30

40

50

【表 1】

1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	

10

20

30

40

50

34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	

10

20

30

40

50

76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	

10

20

30

40

50

115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	

10

20

30

40

50

157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	

10

20

30

40

50

199		200		201	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	
217		218		219	
220		221		222	
223		224		225	
226		227		228	
229		230		231	
232		233		234	
235		236		237	
238		239		240	

10

20

30

40

50

241		242		243	
244		245		246	
247		248		249	
250		251		252	
253		254		255	
256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	
274		275		276	

10

20

30

40

50

277		278		279	
280		281		282	
283		284		285	
286		287		288	
289		290		291	
292		293		294	
295		296		297	
298		299		300	
301		302		303	
304		305		306	
307		308		309	

10

20

30

40

50

310		311		312	
313		314		315	
316		317		318	
319		320		321	
322		323		324	
325		326		327	
328		329		330	
331		332		333	
334		335		336	
337		338		339	
340		341		342	
343		344		345	

10

20

30

40

50

346		347		348	
349		350		351	
352		353		354	
355		356		357	
358		359		360	
361		362		363	
364		365		366	
367		368		369	
370		371		372	
373		374		375	
376		377		378	
379		380		381	

10

20

30

40

50

382		383		384	
385		386		387	
388		389		390	
391		392		393	
394		395		396	
397		398		399	
400		401		402	
403		404		405	
406		407		408	
409		410		411	
412		413		414	
415		416		417	

10

20

30

40

50

418		419		420	
421		422		423	
424		425		426	
427		428		429	
430		431		432	
433		434		435	
436		437		438	
439		440		441	
442		443		444	
445		446		447	
448		449		450	
451		452		453	

10

20

30

40

50

454		455		456	
457		458		459	
460		461		462	
463		464		465	
466		467		468	
469		470		471	
472		473		474	
475		476		477	
478		479		480	
481		482		483	
484		485		486	
487		488		489	
490		491		492	

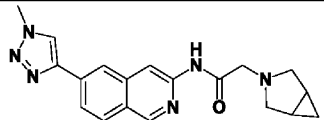
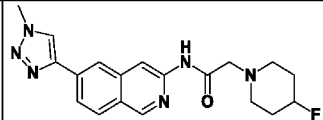
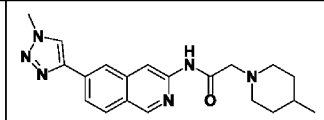
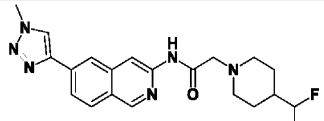
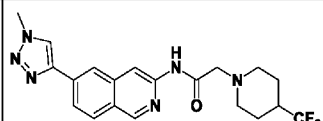
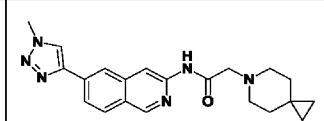
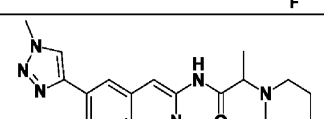
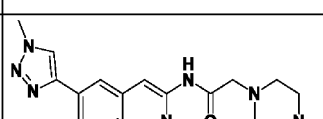
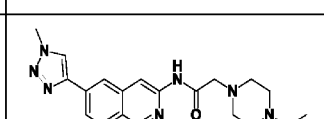
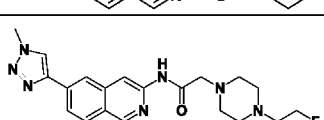
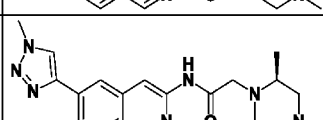
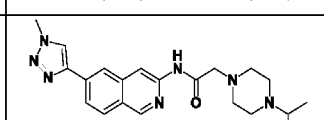
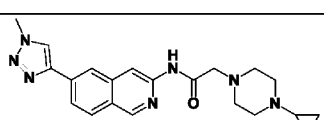
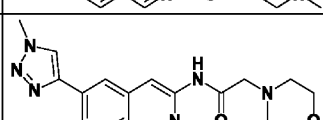
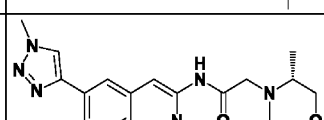
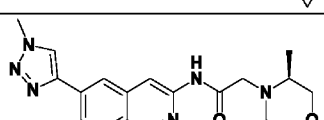
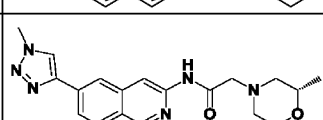
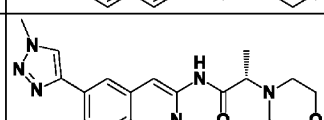
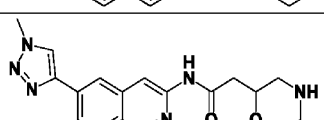
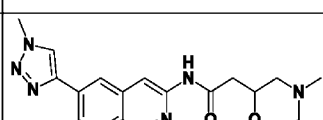
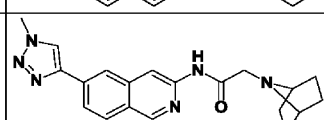
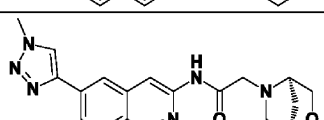
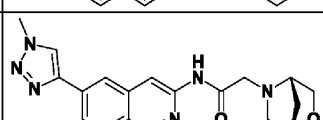
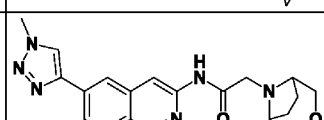
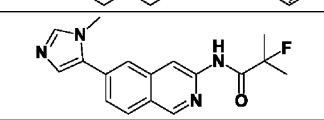
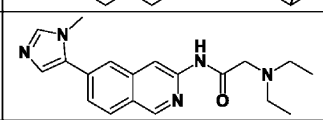
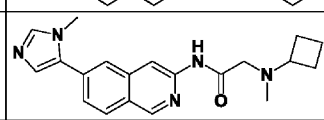
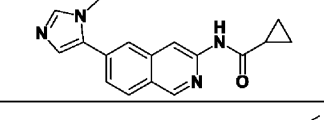
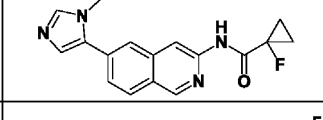
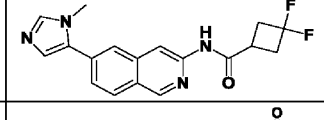
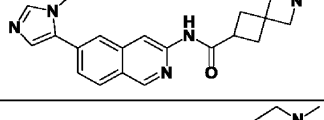
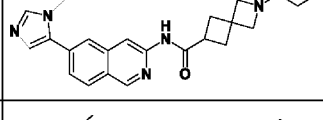
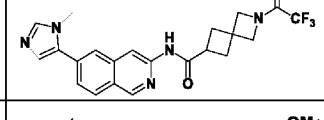
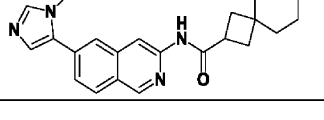
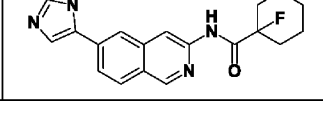
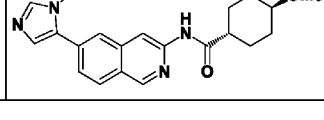
10

20

30

40

50

493		494		495	
496		497		498	
499		500		501	
502		503		504	
505		506		507	
508		509		510	
511		512		513	
514		515		516	
517		518		519	
520		521		522	
523		524		525	
526		527		528	

10

20

30

40

50

529		530		531	
532		533		534	
535		536		537	
538		539		540	
541		542		543	
544		545		546	
547		548		549	
550		551		552	
553		554		555	
556		557		558	
559		560		561	
562		563		564	
565		566		567	

10

20

30

40

50

568		569		570	
571		572		573	
574		575		576	
577		578		579	
580		581		582	
583		584		585	
586		587		588	
589		590		591	
592		593		594	
595		596		597	
598		599		600	
601		602		603	
604		605		606	
607		608		609	

10

20

30

40

50

610		611		612	
613		614		615	
616		617		618	
619		620		621	
622		623		624	
625		626		627	
628		629		630	
631		632		633	
634		635		636	
637		638		639	
640		641		642	
643		644		645	
646		647		648	
649		650		651	

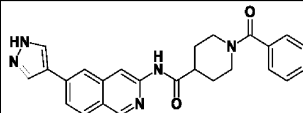
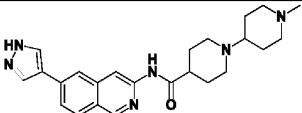
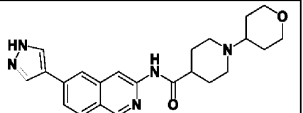
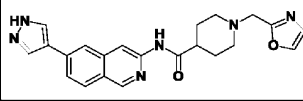
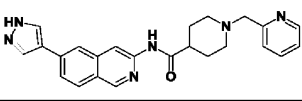
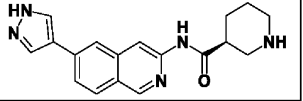
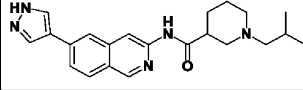
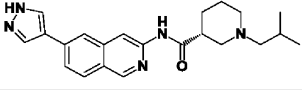
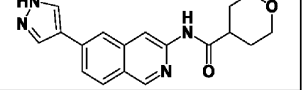
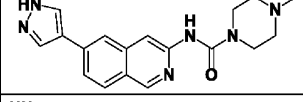
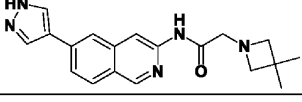
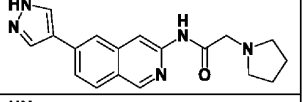
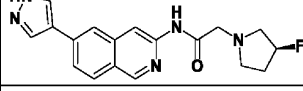
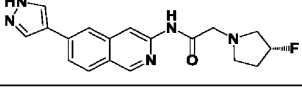
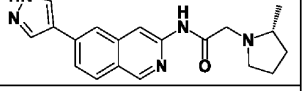
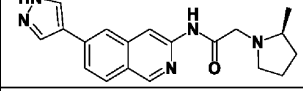
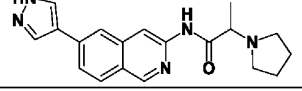
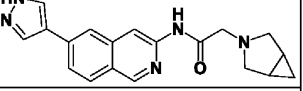
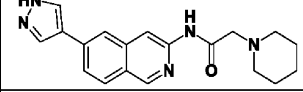
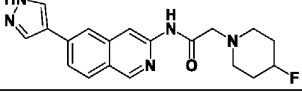
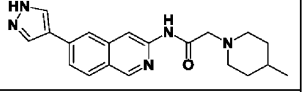
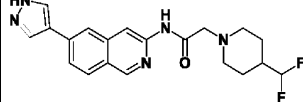
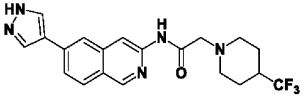
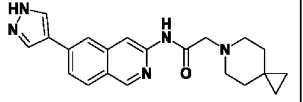
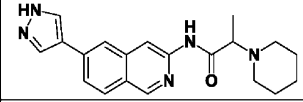
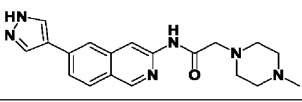
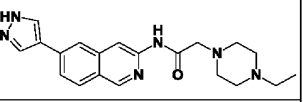
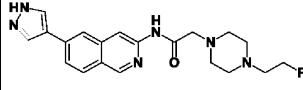
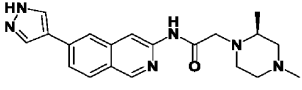
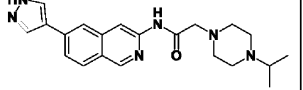
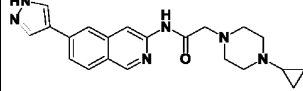
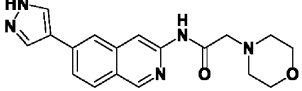
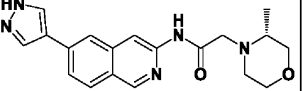
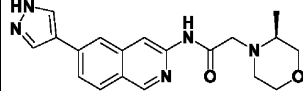
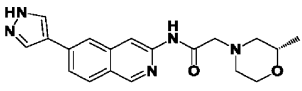
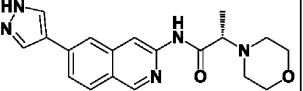
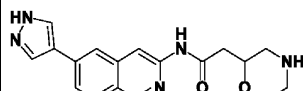
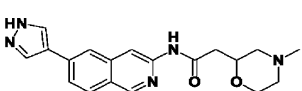
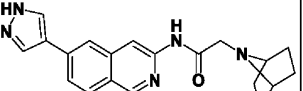
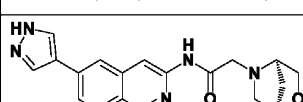
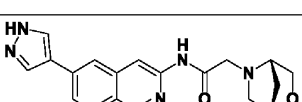
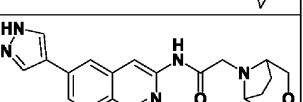
10

20

30

40

50

652		653		654	
655		656		657	
658		659		660	
661		662		663	
664		665		666	
667		668		669	
670		671		672	
673		674		675	
676		677		678	
679		680		681	
682		683		684	
685		686		687	
688		689		690	
691		692		693	

10

20

30

40

50

694		695		696	
697		698		699	
700		701		702	
703		704		705	
706		707		708	
709		710		711	
712		713		714	
715		716		717	
718		719		720	
721		722		723	
724		725		726	
727		728		729	
730		731		732	
733		734		735	

10

20

30

40

50

736		737		738	
739		740		741	
742		743		744	
745		746		747	
748		749		750	
751		752		753	
754		755		756	
757		758		759	
760		761		762	
763		764		765	
766		767		768	
769		770		771	
772		773		774	
775		776		777	

10

20

30

40

50

778		779		780	
781		782		783	
784		785		786	
787		788		789	
790		791		792	
793		794		795	
796		797		798	
799		800		801	
802		803		804	

10

20

30

40

50

805		806		807	
808		809		810	
811		812		813	
814		815		816	
817		818		819	
820		821		822	
823		824		825	
826		827		828	
829		830		831	

10

20

30

40

50

832		833		834	
835		836		837	
838		839		840	
841		842		843	
844		845		846	
847		848		849	
850		851		852	
853		854		855	

10

20

30

40

50

856		857		858	
859		860		861	
862		863		864	
865		866		867	
868		869		870	
871		872		873	
874		875		876	
877		878		879	
880		881		882	

10

20

30

40

50

883		884		885	
886		887		888	
889		890		891	
892		893		894	
895		896		897	
898		899		900	
901		902		903	
904		905		906	
907		908		909	
910		911		912	
913		914		915	
916		917		918	
919		920		921	

10

20

30

40

50

922		923		924	
925		926		927	
928		929		930	
931		932		933	
934		935		936	
937		938		939	
940		941		942	
943		944		945	
946		947		948	
949		950		951	
952		953		954	
955		956		957	

10

20

30

40

50

958		959		960	
961		962		963	
964		965		966	
967		968		969	
970		971		972	
973		974		975	
976		977		978	
979		980		981	
982		983		984	
985		986		987	
988		989		990	

10

20

30

40

50

991		992		993	
994		995		996	
997		998		999	
1000		1001		1002	
1003		1004		1005	
1006		1007		1008	
1009		1010		1011	
1012		1013		1014	
1015		1016		1017	
1018		1019		1020	
1021		1022		1023	

10

20

30

40

50

1024		1025		1026	
1027		1028		1029	
1030		1031		1032	
1033		1034		1035	
1036		1037		1038	
1039		1040		1041	
1042		1043		1044	
1045		1046		1047	
1048		1049		1050	
1051		1052		1053	
1054		1055		1056	

10

20

30

40

50

1057		1058		1059	
1060		1061		1062	
1063		1064		1065	
1066		1067		1068	
1069		1070		1071	
1072		1073		1074	
1075		1076		1077	
1078		1079		1080	
1081		1082		1083	
1084		1085		1086	
1087		1088		1089	
1090		1091		1092	

10

20

30

40

【0319】

投与および薬学的組成物

いくつかの態様は、(a) 本明細書において提供する化合物、あるいはその対応する鏡像異性体、ジアステレオ異性体もしくは互変異性体、または薬学的に許容される塩の治療上有効な量；および (b) 薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物を含む。

【0320】

本明細書において提供する化合物は、他の既知薬剤との併用（一緒または逐次投与する）においても有用であり得る。

【0321】

50

式(I)の化合物ならびに他の別の活性薬剤の併用によって処置し得る疾患の非限定例は、結腸直腸がん、卵巣がん、慢性炎症、糖尿病性網膜症、肺線維症、および骨関節炎である。例えば、式(I)の化合物を1つまたは複数の化学療法化合物と併用することができる。

【0322】

いくつかの態様において、結腸直腸がんを式(I)の化合物ならびに以下の薬物の1つまたは複数の併用によって処置することができる：5-フルオロウラシル（5-FU）、これはビタミン様薬物のロイコボリン（フォリン酸とも呼ばれる）と共に投与することができる；カペシタビン（XELODA(登録商標)）、イリノテカン（CAMPTOSAR(登録商標)）、オキサリプラチン（ELOXATIN(登録商標)）。式(I)の化合物とさらに併用しうるこれらの薬物の組み合わせの例は、FOLFOX（5-FU、ロイコボリン、およびオキサリプラチン）、FOLFIRI（5-FU、ロイコボリン、およびイリノテカン）、FOLFOXIRI（ロイコボリン、5-FU、オキサリプラチン、およびイリノテカン）およびCapeOx（カペシタビンおよびオキサリプラチン）である。直腸がんのために、放射線と組み合わせた5-FUまたはカペシタビンによる化療を投与した後、手術を行ってもよい（ネオアジュバント処置）。

10

【0323】

いくつかの態様において、卵巣がんを式(I)の化合物ならびに以下の薬物の1つまたは複数の併用によって処置することができる：トポテカン、リポソームドキソルビシン（DOXIL(登録商標)）、ゲムシタビン（GEMZAR(登録商標)）、シクロホスファミド（CYTOXAN(登録商標)）、ビノレルビン（NAVELBINE(登録商標)）、イホスファミド（IFEX(登録商標)）、エトポシド（VP-16）、アルトレタミン（HEXALEN(登録商標)）、カペシタビン（XELODA(登録商標)）、イリノテカン（CPT-11、CAMPTOSAR(登録商標)）、メルファラン、ペメトレキセド（ALIMTA(登録商標)）およびアルブミン結合パクリタキセル（nab-パクリタキセル、ABRAXANE(登録商標)）。式(I)の化合物とさらに併用しうるこれらの薬物の組み合わせの例は、TIP（パクリタキセル [タキソール]、イホスファミド、およびシスプラチン）、VeIP（ビンブラスチン、イホスファミド、およびシスプラチン）およびVIP（エトポシド [VP-16]、イホスファミド、およびシスプラチン）である。

20

【0324】

いくつかの態様において、式(I)の化合物を以下の任意の方法との組み合わせで用いて、がんを処置することができる：

- (a) ホルモン療法、例えば、アロマターゼ阻害剤、LHRH [黄体形成ホルモン放出ホルモン] 類縁体および阻害剤など；
- (b) 焼灼または塞栓法、例えば、高周波焼灼（RFA）、エタノール（アルコール）焼灼、マイクロ波熱療法および冷凍外科療法（冷凍療法）；
- (c) アルキル化剤、例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン、オキサリプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルおよびイホスファミドを用いての化学療法；
- (d) 代謝拮抗剤、例えば、アザチオプリンおよびメルカプトプリンを用いての化学療法；
- (e) 植物アルカロイドおよびテルペノイド、例えば、ビンカアルカロイド（すなわち、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビンおよびビンデシン）およびタキサンを用いての化学療法；
- (f) ポドフィロトキシン、エトポシド、テニポシドおよびドセタキセルを用いての化学療法；
- (g) トポイソメラーゼ阻害剤、例えば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、およびテニポシドを用いての化学療法；
- (h) 細胞毒性抗生物質、例えば、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシンおよびマイトマイシンを用いての化学療法；
- (i) チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC(登録商標)、STI-571としても公知）、ゲフィチニブ（Iressa、ZD1839としても公知）、エルロチニブ（TARCEVA(登録商標)として市販）、ボルテゾミブ（VELCADE(登録商標)）、タモキシフ

30

40

50

エン、トファシチニブ、クリゾチニブ、Bcl-2阻害剤（例えば、臨床試験中のオバトクラックス、ABT-263、およびゴシポール）、PARP阻害剤（例えば、イニパリブ、臨床試験中のオラパリブ）、PI3K阻害剤（例えば、第III相試験中のペリホシン）、VEGF受容体2阻害剤（例えば、アパチニブ）、AN-152、（AEZS-108）、Braf阻害剤（例えば、ベムラフェニブ、ダブラフェニブおよびLGX818）、MEK阻害剤（例えば、トラメチニブおよびMEK162）、CDK阻害剤、（例えば、PD-0332991）、サリノマイシンおよびソラフェニブを用いての化学療法；

(j) モノクローナル抗体、例えば、リツキシマブ（MABTHERA(登録商標)またはRITUXAN(登録商標)として市販）、トラスツズマブ（ハーセプチン、ErbB2としても公知）、セツキシマブ（ERBITUX(登録商標)として市販）およびベバシズマブ（AVASTIN(登録商標)として市販）を用いての化学療法；ならびに

(k) 放射線療法。

【0325】

いくつかの態様において、糖尿病性網膜症を、式(I)の化合物と以下の自然補助食品の1つまたは複数との組み合わせで処置することができる：ビルベリー、ブッチャーズブルーム、イチョウ、ブドウ種子エキス、およびピクノジェノール（マツ樹皮）。

【0326】

いくつかの態様では、特発性肺線維症/肺線維症を、式(I)の化合物と、以下の薬物のうち1つまたは複数との組み合わせによって処置することができる：ピルフェニドン(ピルフェニドンは欧州で2011年に商品名Esbriet(登録商標)として使用が承認された)、プレドニゾン、アザチオプリン、N-アセチルシステイン、インターフェロン γ 1b、ボセンタン(ボセンタンは現在IPF患者において試験中である[The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2011), 184(1), 92-9])、ニンテダニブ(BIBF 1120およびVargatef)、QAX576[British Journal of Pharmacology (2011), 163(1), 141-172]、ならびに副腎皮質ステロイドなどの抗炎症剤。

【0327】

いくつかの態様では、特発性肺線維症/肺線維症を処置するために、式(I)の化合物を以下の方法のいずれかで使用することができる：酸素療法、肺リハビリテーション、および手術との組み合わせ。

【0328】

いくつかの態様では、変形性関節症を処置するために、式(I)の化合物を以下の方法のいずれかで使用することができる：

(a) イブプロフェン、ナプロキセン、アスピリン、およびアセトアミノフェンなどの非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）；

(b) 理学療法；

(c) 副腎皮質ステロイド薬の注射；

(d) ヒアルロン酸誘導体（例えばHyalgan、Synvisc）の注射；

(e) コデインのような麻薬；

(f) 固定具および/もしくは靴インサート、または、関節に圧力がかからないように関節を固定または支持可能な任意の装置（例えば副木、固定具、靴インサート、または他の医療機器）；

(g) 骨の再編成（骨切除術）；

(h) 関節の置換（関節形成術）；ならびに

(i) 慢性疼痛クラスとの組み合わせ。

【0329】

いくつかの態様では、黄斑変性を、式(I)の化合物と、以下の薬物のうち1つまたは複数：ベバシズマブ(Avastin(登録商標))、ラニビズマブ(Lucentis(登録商標))、ペガブタニブ(Macugen)、アフリベルセプト(Eylea(登録商標))、ベルテポルフィン(Visudyne(登録商標))、光線力学療法(PDT)、あるいは以下の方法のいずれか：(a) 異常血管を破壊するためのレーザー(光凝固)；ならびに(b) 抗酸化ビタミンおよび亜鉛のビタミン摂取の増加との組

10

20

30

40

50

み合わせによって処置することができる。

【0330】

いくつかの態様では、網膜色素変性を、式(I)の化合物と、以下の薬物のうち1つまたは複数: UF-021(Ocuseva(商標))、ビタミンAパルミチン酸エステル、およびピカチュリン、あるいは以下の方法のいずれか: (a) Argus(商標)II網膜移植組織; ならびに(b) 幹細胞および/または遺伝子療法との組み合わせによって処置することができる。

【0331】

本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩の投与は、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、経膈、経直腸、存在論、神経耳科学、眼内、結膜下、前眼房注射、硝子体内、腹腔内、髄腔内、嚢胞内、胸膜腔内、傷洗浄、口腔内、腹部内、関節内、耳内、気管支内、包内、髄膜内、吸入、気管内または気管支内点滴注入、肺腔中への直接点滴注入、脊髄内、滑液嚢内、胸腔内、胸腔洗浄、硬膜外、鼓室内、大槽内、血管内、脳室内、骨内、感染した骨の洗浄、またはプロテアーゼとの任意の混合材の部分としての適用を含むが、それらに限定されるわけではない、認められた任意の投与様式によるものでありうる。いくつかの態様において、投与方法は経口および非経口投与を含む。

【0332】

薬学的使用が意図される、本明細書において提供される化合物は、結晶または非結晶生成物として投与してもよい。薬学的に許容される組成物は、固体、半固体、液体、溶液、コロイド、リボソーム、エマルジョン、懸濁液、錯体、コアセルベートおよびエアロゾルを含みうる。剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、坐剤、エアロゾル剤、インプラント、制御放出など。それらは、例えば、沈降、結晶化、ミリング、グラインディング、超臨界流体処理、コアセルベーション、コンプレックスコアセルベーション、カプセル化、乳化、錯化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法により、固形プラグ、粉末、フィルムとして得てもよい。マイクロ波または高周波乾燥をこの目的のために用いてもよい。化合物を、あらかじめ決められた速度での、持続性および/または持効性、パルス投与のために、デポー注射、浸透圧ポンプ、丸剤(錠剤およびまたはカプセル剤)、経皮(エレクトロトランスポートを含む)パッチ、インプラントなどを含む、持続放出または制御放出剤形で投与してもよい。

【0333】

化合物は、単独あるいは、通常の薬学的担体、賦形剤などとの組み合わせのいずれかで、投与することができる。薬学的に許容される賦形剤には、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d- α -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシナートなどの自己乳化薬物送達系(SEDDES)、トウイーン、ポロキサマー、または他の同様のポリマー送達基質などの薬学的剤形において用いられる界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、トリス、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素2ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩または電解質、コロイド状シリカ、3ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、アルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、および羊毛脂が含まれるが、それらに限定されるわけではない。 α -、 β -、および γ -シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、もしくは2-および3-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどの化学修飾誘導体、または他の可溶化誘導体も、本明細書に記載の化合物の送達を増強するために用いることができる。本明細書に記載の化合物を0.005%から100%の範囲で含み、残りは非毒性担体からなる剤形または組成物を調製してもよい。企図される組成物は0.001%~100%の本明細書に提供する化合物、一つの態様において0.1~95%、別の態様において75~85%、さらなる態様において20~80%の活性成分を含んでいてもよい。そのような剤形の実際の調製法は当業者には公知であるか、または明らかになり; 例えば、Remington: The Scie

10

20

30

40

50

nce and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012)を参照されたい。

【0334】

一つの態様において、組成物は丸剤または錠剤などの単位剤形の形を取り、したがって組成物は、本明細書に提供する化合物に加えて、乳糖、ショ糖、リン酸2カルシウムなどの希釈剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；およびデンプン、アカシアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などの結合剤を含んでいてもよい。別の固形剤形において、粉末、マルメ（marume）、溶液または懸濁液（例えば、炭酸プロピレン、植物油、PEG、ポロキサマー124、またはトリグリセリド中）をカプセル（ゼラチンまたはセルロースベースのカプセル）中に封入する。1つまたは複数の本明細書に提供する化合物またはさらなる活性成分が物理的に分離されている単位剤形；例えば、各薬物の顆粒（またはカプセル中の錠剤）を含むカプセル；二層式錠剤；二区画ゲルキャップなども企図される。腸溶コーティングされたまたは遅延放出性経口剤形も企図される。

10

【0335】

液体の薬学的に投与可能な組成物は、例えば、本明細書に提供する化合物および任意の薬学的補助剤を担体（例えば、水、食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノールなど）に溶解、分散などして液剤、コロイド、リポソーム、乳濁液、複合体、コアセルベート、または懸濁剤を生成することにより調製することができる。望まれる場合には、薬学的組成物は、湿潤剤、乳化剤、共溶媒、可溶化剤、pH緩衝化剤など（例えば、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、モノラウリン酸ソルビタン、酢酸トリエタノールアミン、オレイン酸トリエタノールアミンなど）の少量の非毒性補助物質を含むこともできる。

20

【0336】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約0.25 mg/Kg～約50 mg/Kgである。

【0337】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約0.25 mg/Kg～約20 mg/Kgである。

【0338】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約0.50 mg/Kg～約19 mg/Kgである。

30

【0339】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約0.75 mg/Kg～約18 mg/Kgである。

【0340】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約1.0 mg/Kg～約17 mg/Kgである。

【0341】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約1.25 mg/Kg～約16 mg/Kgである。

40

【0342】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約1.50 mg/Kg～約15 mg/Kgである。

【0343】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約1.75 mg/Kg～約14 mg/Kgである。

【0344】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約2.0 mg/Kg～約13 mg/Kgである。

50

【0345】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約3.0 mg/Kg～約12 mg/Kgである。

【0346】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約4.0 mg/Kg～約11 mg/Kgである。

【0347】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約5.0 mg/Kg～約10 mg/Kgである。

【0348】

いくつかの態様において、組成物を1回投与に適した単位剤形で提供する。

【0349】

いくつかの態様において、組成物を1日2回投与に適した単位剤形で提供する。

【0350】

いくつかの態様において、組成物を1日3回投与に適した単位剤形で提供する。

【0351】

注射剤は、液剤、コロイド、リポソーム、錯体、コアセルベートもしくは懸濁剤として、乳剤として、または注射前に液体中で再構成するのに適した固体形態のいずれかの、従来の形態で調製することができる。そのような非経口組成物中に含まれる本明細書に提供する化合物のパーセンテージは、その具体的性質、ならびに化合物の活性および患者の必要性に大きく依存する。しかし、溶液中0.01%から10%のパーセンテージの活性成分が使用可能であり、組成物が固体または懸濁剤である場合はより高くてもよく、これは後に前述のパーセンテージまで希釈される。

【0352】

いくつかの態様において、組成物は溶液中に活性薬剤を約0.1～10%含む。

【0353】

いくつかの態様において、組成物は溶液中に活性薬剤を約0.1～5%含む。

【0354】

いくつかの態様において、組成物は溶液中に活性薬剤を約0.1～4%含む。

【0355】

いくつかの態様において、組成物は溶液中に活性薬剤を約0.15～3%含む。

【0356】

いくつかの態様において、組成物は溶液中に活性薬剤を約0.2～2%含む。

【0357】

いくつかの態様において、組成物を約1～96時間の期間にわたる静脈内注入による連続的投薬に適した剤形で提供する。

【0358】

いくつかの態様において、組成物を約1～72時間の期間にわたる静脈内注入による連続的投薬に適した剤形で提供する。

【0359】

いくつかの態様において、組成物を約1～48時間の期間にわたる静脈内注入による連続的投薬に適した剤形で提供する。

【0360】

いくつかの態様において、組成物を約1～24時間の期間にわたる静脈内注入による連続的投薬に適した剤形で提供する。

【0361】

いくつかの態様において、組成物を約1～12時間の期間にわたる静脈内注入による連続的投薬に適した剤形で提供する。

【0362】

いくつかの態様において、組成物を約1～6時間の期間にわたる静脈内注入による連続的投

10

20

30

40

50

薬に適した剤形で提供する。

【0363】

いくつかの態様において、これらの組成物は、約5 mg/m²～約300 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。

【0364】

いくつかの態様において、これらの組成物は、約5 mg/m²～約200 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。

【0365】

いくつかの態様において、これらの組成物は、約5 mg/m²～約100 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。

10

【0366】

いくつかの態様において、これらの組成物は、約10 mg/m²～約50 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。

【0367】

いくつかの態様において、これらの組成物は、約50 mg/m²～約200 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。

【0368】

いくつかの態様において、これらの組成物は、約75 mg/m²～約175 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。

【0369】

いくつかの態様において、これらの組成物は、約100 mg/m²～約150 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。

20

【0370】

濃度および用量の値は、具体的な化合物および軽減させる状態の重症度によっても変動することが留意されるべきである。任意の特定の患者に対し、個別の必要性および組成物の投与を行っている、または監督している者の専門的判断に従い、具体的投与法を経時的に調節すべきであること、ならびに本明細書に示す濃度範囲は例示にすぎず、特許請求する組成物の範囲または実施を限定する意図はないことがさらに理解されるべきである。

【0371】

ある態様において、組成物は、例えば、ネブライザー、定量吸入器、噴霧器、霧吹き器、エアロゾル、ドライパウダー吸入器、注入器、液体点滴注入または他の適切な装置もしくは技術によって、呼吸器（鼻および肺を含む）へ投与することができる。

30

【0372】

いくつかの態様において、鼻粘膜への送達に意図されるエアロゾルを、鼻を介しての吸入について提供する。鼻腔への最適な送達について、約5～約100ミクロンの吸入粒度が有用であり、約10～約60ミクロンの粒度が好ましい。鼻送達について、鼻粘膜上への密着を最大限にし、投与される製剤の肺沈着を最小限にするかまたは防止するためには、より大きな吸入粒度が望ましいことがある。いくつかの態様において、肺への送達に意図されるエアロゾルを、鼻または口を介しての吸入について提供する。肺への送達について、約10 μm未満の吸入される空気力学的粒度が有用である（例えば、約1～約10ミクロン）。吸入される粒子は、溶解された薬物を含有する液体小滴、懸濁された薬物粒子を含有する液体小滴（薬物が懸濁化媒体中に不溶性である場合）、純粋な原薬の乾燥粒子、賦形剤と混合された原薬、リポソーム、エマルジョン、コロイド系、コアセルベート、薬物ナノ粒子の凝集物、または埋め込まれた薬物ナノ粒子を含有する希釈剤の乾燥粒子と定義され得る。

40

【0373】

いくつかの態様において、呼吸器送達（全身または局所のいずれか）に意図される本明細書に開示される式(I)の化合物は、水性製剤として、非水性液剤もしくは懸濁剤として、アルコールを含むもしくは含まないハロゲン化炭化水素噴射剤中の懸濁剤もしくは液剤として、コロイド系として、エマルジョンとして、コアセルベートとして、または乾燥粉末と

50

して、投与することができる。水性製剤は、液圧式もしくは超音波式の噴霧化を用いる液体ネブライザーによって、または改変されたマイクロポンプシステム（例えば、ソフトミスト吸入器、AERODOSE（登録商標）またはAERx（登録商標）システム）によって、エアロゾル化され得る。噴射剤に基づくシステムは、適切な加圧式定量吸入器（pMDI）を使用し得る。乾燥粉末は、効果的に原薬を分散することができるドライパウダー吸入器（DPI）を使用し得る。所望の粒度および分布は、適切な装置を選択することによって得ることができる。

【0374】

いくつかの態様において、本明細書に開示される式(I)の組成物は、様々な方法によって耳へ投与することができる。例えば、正円窓カテーテル（例えば、米国特許第6,440,102号および第6,648,873号）を使用することができる。

10

【0375】

あるいは、製剤は、外耳および中耳の間での使用のためのウィック（wick）中へ組み込む（例えば、米国特許第6,120,484号）か、またはコラーゲンスポンジもしくは他の固体支持体へ吸収させる（例えば、米国特許第4,164,559号）ことができる。

【0376】

必要に応じて、本開示の製剤は、ゲル製剤中へ組み込むことができる（例えば、米国特許第4,474,752号および第6,911,211号）。

【0377】

いくつかの態様において、耳への送達に意図される本明細書に開示される式(I)の化合物は、埋め込まれたポンプおよび送達系を介し、針を通して中耳もしくは内耳（蝸牛）に直接、あるいは蝸牛インプラントスタイレット電極チャンネルまたは側頭骨から蝸牛への針などであるが、それに限定されるわけではない、代替の作製された薬物送達チャンネルを通して、投与することができる。

20

【0378】

他の選択肢には、マルチチャンネル電極、またはこの目的のために薄膜中に作られた特別に埋め込まれた薬物送達チャンネル（経路）を有する電極上にコーティングされた薄膜を通してのポンプによる送達が含まれる。他の態様において、酸性または塩基性固体の式(I)の化合物は、体外または体内埋め込みポンプシステムのリザーバから送達することができる。

【0379】

本開示の製剤はまた、中耳、内耳、または蝸牛中への鼓室内注射によって耳へ投与することができる（例えば、米国特許第6,377,849号および第11/337,815号）。

30

【0380】

治療剤の鼓室内注射は、鼓膜を越えて中耳および／または内耳中へ治療剤を注射する技術である。ある態様において、本明細書に記載の製剤は、経鼓室注射（transtympanic injection）によって、直接、正円窓膜上へ投与される。別の態様において、本明細書に記載のイオンチャンネル調節剤耳許容（auris-acceptable）製剤は、内耳への非経鼓室アプローチによって正円窓膜上に投与される。さらなる態様において、本明細書に記載の製剤は、蝸牛窓稜の修飾を含む正円窓膜への外科的アプローチによって正円窓膜上へ投与される。

【0381】

いくつかの態様において、式(I)の化合物は、カカオ脂または他のグリセリド、ならびにポリビニルピロリドン、PEG（例えばPEG軟膏剤）などの合成ポリマーなどの通常の坐剤用基剤を含有する、浣腸剤、直腸用ゲル剤、直腸用フォーム、直腸用エアロゾル、坐剤、ゼリー状坐剤、または停留浣腸剤などの直腸用組成物に処方される。

40

【0382】

薬物（溶液、コロイド、懸濁液または錯体のいずれかとして）の直腸投与用の坐剤は、通常の温度では固体であるが直腸温度では液体であり、従って直腸中で融解もしくは浸食され／溶解し、化合物を放出する適切な非刺激性賦形剤と本明細書に提供する化合物とを混合することによって、製造することができる。このような物質には、カカオ脂、グリセリンゼラチン、硬化植物油、ポロキサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールとポ

50

リエチレングリコールの脂肪酸エステルとの混合物が含まれる。組成物の坐剤形態では、それに限定されるものではないが、任意でカカオ脂と組み合わせた脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスが最初に融解する。

【0383】

固形組成物は、本明細書に提供する化合物の物理化学的性質、望まれる溶解速度、費用の問題、および他の基準に依存して、様々な異なる型の剤形で提供することができる。態様の一つにおいて、固形組成物は一単位である。これは、化合物の一単位用量が単一の物理的に成形された固形剤形または物品中に含まれることを意味する。すなわち、固形組成物は凝集性であり、これは単位が非凝集性である多単位剤形と対照的である。

【0384】

固形組成物の剤形として用いる一単位の例には、圧縮錠などの錠剤、フィルム様単位、箔様単位、ウエハース、凍結乾燥基質単位などが含まれる。一態様において、固形組成物は多孔性凍結乾燥型である。そのような凍結乾燥剤は、時としてウエハースまたは凍結乾燥錠とも呼ばれ、それらの急速な崩壊ゆえに特に有用であり、これは化合物の急速な溶解も可能にする。

【0385】

一方、いくつかの適用のために、固形組成物を前述の定義の多単位剤形として形成してもよい。多単位の例は粉末、顆粒、微粒子、ペレット、ミニ錠剤、ビーズ、凍結乾燥粉末などである。一つの態様において、固形組成物は凍結乾燥粉末である。そのような分散凍結乾燥系は多数の粉末粒子を含み、粉末生成において用いた凍結乾燥工程ゆえに、各粒子は不規則で多孔性の微小構造を有し、これを通して粉末は水を非常に素早く吸収することが可能で、その結果速やかに溶解する。発泡性組成物も、化合物の迅速な分散および吸収を補助するために、企図される。

【0386】

急速な薬物溶解を達成することができる多粒子系の別の型は、本明細書に提供する化合物でコーティングされた水溶性賦形剤からの粉末、顆粒、またはペレットのものであり、したがって化合物は個々の粒子の外側表面に位置する。この型の系において、そのようなコーティング粒子の核を調製するために、水溶性低分子量賦形剤が有用であり得、これは後に化合物、例えば結合剤、細孔形成剤、糖類、糖アルコール、フィルム形成ポリマー、可塑剤、または薬学的コーティング組成物中で用いられる他の賦形剤などの1つまたは複数の追加の賦形剤を含むコーティング組成物でコーティングすることができる。

【0387】

本明細書においてキットもまた提供される。典型的には、キットは本明細書に記載の1つまたは複数の化合物または組成物を含む。特定の態様において、キットは、例えば、本明細書において提供される化合物を送達または投与するための1つまたは複数の送達系、およびキットを使用するための説明書（例えば、患者を治療するための手引き）を含むことができる。別の態様において、キットは本明細書に記載の化合物または組成物、および内容物をがん患者に投与することを示すラベルを含むことができる。別の態様において、キットは本明細書に記載の化合物または組成物、および内容物を、肝細胞がん、結腸がん、白血病、リンパ腫、肉腫、卵巣がん、糖尿病性網膜症、肺線維症、関節リウマチ、敗血症、強直性脊椎炎、乾癬、強皮症、真菌およびウイルス感染、骨および軟骨の疾患、アルツハイマー病、肺疾患、骨折/骨粗鬆症による骨折（手首、脊椎、肩、および臀部）、関節軟骨（軟骨）欠損、変性椎間板疾患（または椎間板変性症）、大腸ポリポシス、骨密度および眼中血管欠損症（骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、OPPG）、家族性滲出性硝子体網膜症、網膜血管新生、早期冠動脈疾患、無四肢症、ミューラー管退行および男性化、SERKAL症候群、II型糖尿病、Fuhrmann症候群、Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzelアザラシ肢症候群、歯-爪-皮膚異形成、肥満、裂手/足奇形、尾部重複体、歯無形成、ウィルムス腫瘍、骨格異形成、巣状皮膚低形成、常染色体劣性無爪症、神経管欠損、 α サラセミア（ATRX）症候群、脆弱X染色体症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、プラダー-ウィリ症候群、バックウィズ-ヴィーデマン症候群、ノリエ病、およびレット症候群の1つまた

10

20

30

40

50

は複数を有する患者に投与することを示すラベルを含むことができる。

【0388】

治療法

本明細書において提供する化合物および組成物は、1つまたは複数のWntタンパク質を含みうる、Wnt経路の1つまたは複数の成分の阻害剤および／または調節剤として用いることができ、したがって、がんならびに異常な血管新生、細胞増殖、および細胞周期に関連する疾患などの、異常なWntシグナル伝達が関係するとされている様々な障害および疾患を治療するために用いることができる。したがって、本明細書において提供する化合物および組成物を用いて、Wnt経路のおよび／または1つもしくは複数のWntシグナル伝達成分の突然変異または調節不全による、がんを治療する、血管新生を低減もしくは阻害する、細胞増殖を低減もしくは阻害する、遺伝障害を訂正する、および／または神経学的状態／障害／疾患を処置することができる。本明細書において提供する化合物および組成物で治療する疾患の非限定例には、様々ながん、糖尿病性網膜症、肺線維症、関節リウマチ、強皮症、真菌およびウイルス感染、骨および軟骨の疾患、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、運動ニューロン疾患、多発性硬化症、または自閉症などの神経学的状態／疾患、肺疾患、骨折／骨粗鬆症による骨折（手首、脊椎、肩、および臀部）、大腸ポリポーシス、骨密度および眼中血管欠損症（骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、OPPG）、家族性滲出性硝子体網膜症、網膜血管新生、早期冠動脈疾患、無四肢症、ミューラー管退行および男性化、SERKAL症候群、II型糖尿病、Fuhrmann症候群、Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzleアザラン肢症候群、歯-爪-皮膚異形成、肥満、裂手/足奇形、尾部重複体、歯無形成、ウィルムス腫瘍、骨格異形成、巣状皮膚低形成、常染色体劣性無爪症、神経管欠損、 α サラセミア（ATRX）症候群、脆弱X染色体症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、プラダー-ウィリ症候群、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群、ノリエ病、およびレット症候群が含まれる。

【0389】

がんに関して、Wnt経路は、例えば、結腸がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がんならびにCML、CLLおよびT-ALLなどの白血病を含む様々ながんにおいて構成的に活性化されることが公知である。したがって、本明細書に記載の化合物および組成物を、Wnt経路が構成的に活性化されるこれらのがんを治療するために用いてもよい。特定の態様において、がんは肝細胞がん、結腸がん、白血病、リンパ腫、肉腫および卵巣がんから選択される。

【0390】

他のがんも本明細書に記載の化合物および組成物で治療することができる。

【0391】

特に、本明細書に記載の化合物、組成物および方法により治療するがんには、下記が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

1) 例えば、ER⁺乳がん、ER⁻乳がん、her2⁻乳がん、her2⁺乳がん、線維腺腫、葉状腫瘍、および肉腫などの間質性腫瘍、ならびに大管乳頭腫などの上皮腫瘍；上皮内腺管がん（パジェット病を含む）および上皮内小葉がんを含む上皮内（非侵襲性）がん、ならびに侵襲性腺管がん、侵襲性小葉がん、髄様がん、膠様（粘液）がん、管状がん、および侵襲性乳頭がんを含むが、それらに限定されるわけではない、侵襲性（浸潤性）がんを含む乳房のがん；および混合型悪性腫瘍を含む乳がん。乳がんのさらなる例には、ルミナルA、ルミナルB、ベーサルA、ベーサルB、およびエストロゲン受容体ネガティブ（ER⁻）、プロゲステロン受容体ネガティブ、およびher2ネガティブ（her2⁻）であるトリプルネガティブ乳がんが含まれる。いくつかの態様において、乳がんは高リスクのOncotypeスコアを有する。

2) 例えば、肉腫、例えば、血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、および脂肪肉腫；粘液腫；横紋筋腫；線維腫；脂肪腫および奇形腫を含む心臓がん。

3) 例えば、気管支原性がん、例えば、扁平上皮がん、未分化小細胞がん、未分化大細胞がん、および腺がん；肺胞および細気管支がん；気管支腺腫；肉腫；リンパ腫；軟骨腫様

10

20

30

40

50

過誤腫；ならびに中皮腫を含む肺がん。

4) 例えば、食道のがん、例えば、扁平上皮がん、腺がん、平滑筋肉腫、およびリンパ腫；胃のがん、例えば、がん腫、リンパ腫、および平滑筋肉腫；膵臓のがん、例えば、膵管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類がん腫、およびビポーマ；小腸のがん、例えば、腺がん、リンパ腫、類がん腫、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、および線維腫；大腸のがん、例えば、腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、および平滑筋腫を含む胃腸がん。

5) 例えば、腎臓のがん、例えば、腺がん、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫、および白血病；膀胱および尿道のがん、例えば、扁平上皮がん、移行上皮がん、および腺がん；前立腺のがん、例えば、腺がん、および肉腫；精巣のがん、例えば、精上皮腫、奇形腫、胎生期がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間細胞がん、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、および脂肪腫を含む尿生殖器管がん。

6) 例えば、肝がん、例えば、肝細胞がん；胆管がん；胚芽腫；血管肉腫；間細胞腺腫；および血管腫を含む肝臓がん。

7) 例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、オステオクロンドローム（osteochondroma）（骨軟骨外骨腫症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫および巨細胞腫瘍を含む骨がん。

8) 例えば、頭蓋のがん、例えば、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、および変形性骨炎；髄膜のがん、例えば、髄膜腫、髄膜肉腫、および神経膠腫症；脳のがん、例えば、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形膠芽腫、乏突起膠腫、乏突起膠細胞腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、および先天性腫瘍；ならびに脊髄のがん、例えば、神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、および肉腫を含む神経系がん。

9) 例えば、子宮のがん、例えば、子宮内膜がん；子宮頸のがん、例えば、子宮頸がん、および腫瘍前子宮頸部異形成；卵巣のがん、例えば、漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、未分類のがん、顆粒層卵胞膜細胞腫、セルトリ－ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、および悪性奇形腫を含む卵巣がん；外陰のがん、例えば、扁平上皮がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、および黒色腫；膣のがん、例えば、明細胞がん、扁平上皮がん、ブドウ状肉腫、および胎児性横紋筋肉腫；ならびにファロピウス管のがん、例えば、がん腫を含む婦人科のがん。

10) 例えば、血液のがん、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、および骨髄異形成症候群、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、（悪性リンパ腫）およびヴァルデンストレームマクログロブリン血症を含む血液がん。

11) 例えば、悪性黒色腫および転移性悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カボジ肉腫、異形成性母斑（moles dysplastic nevi）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、および強皮症を含む皮膚がんおよび皮膚障害。

12) 例えば、神経芽腫を含む副腎がん。

【0392】

より具体的には、本明細書に記載の化合物、組成物、および方法によって処置可能な中枢神経系腫瘍としては以下が挙げられる：

1) 星細胞性腫瘍、例えばびまん性星細胞腫（線維性、原形質性、大円形細胞性、混合性）、退形成性（悪性）星細胞腫、多形神経膠芽腫（巨細胞膠芽腫および神経膠肉腫）、毛様細胞性星細胞腫（毛様類粘液性星細胞腫）、多形黄色星細胞腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、ならびに大脳神経膠腫症。

2) 乏突起膠細胞性腫瘍、例えば乏突起膠腫および退形成性乏突起膠腫。

3) 乏突起星細胞性腫瘍、例えば乏突起星細胞腫および退形成性乏突起星細胞腫。

4) 上衣性腫瘍、例えば上衣下腫、粘液乳頭状上衣腫、上衣腫（細胞性、乳頭状、明細胞、伸長細胞性）、および退形成性（悪性）上衣腫。

5) 脈絡叢腫瘍、例えば脈絡叢乳頭腫、非定型脈絡叢乳頭腫、および脈絡叢がん。

6) 神経細胞性腫瘍および混合性神経細胞・グリア細胞性腫瘍、例えば神経節細胞腫、神経節膠腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍(DNET)、小脳異形成性神経節細胞腫(レルミット・デューク口病)、線維形成性乳児星細胞腫/神経節膠腫、中枢性神経細胞腫、退形成性神経節膠腫、脳室外神経細胞腫、小脳脂肪神経細胞腫、乳頭状グリア神経細胞性腫瘍、第四脳室口ゼット形成性グリア神経細胞性腫瘍、および終系傍神経節腫。

7) 松果体腫瘍、例えば松果体細胞腫、松果体芽腫、松果体部乳頭状腫瘍、および中間型松果体実質腫瘍。

8) 胚芽腫、例えば髄芽腫(広範な小結節形成を伴う髄芽腫、退形成性髄芽腫、線維形成性、大細胞、色素性、髄筋芽腫)、髄上皮腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、ならびに原始神経外胚葉性腫瘍(PNET)、例えば神経芽腫、神経節芽腫、上衣芽腫、および非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍。

9) 神経芽細胞性腫瘍、例えば嗅神経芽腫(嗅覚神経芽腫)、嗅神経上皮腫、および副腎・交感神経系の神経芽腫。

10) グリア細胞性腫瘍、例えば星芽腫、第三脳室脊索腫様膠腫、および血管中心性膠腫。

11) 脳神経・傍脊柱神経の腫瘍、例えばシュワン腫、神経線維腫・神経周膜腫、および悪性末梢神経鞘腫。

12) 髄膜腫瘍、例えば、髄膜細胞腫瘍、例えば髄膜腫(非定型髄膜腫および退形成性髄膜腫); 間葉性腫瘍、例えば脂肪腫、血管脂肪腫、褐色脂肪腫、脂肪肉腫、孤立性線維性腫瘍、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、軟骨腫、軟骨肉腫、骨腫、骨肉腫、骨軟骨腫、血管腫、類上皮血管内皮腫、血管周皮腫、退形成性血管周皮腫、血管肉腫、カボジ肉腫、およびユーイング肉腫; 原発性色素細胞性病変、例えばびまん性メラニン細胞増殖症、黒色細胞腫、悪性黒色腫、髄膜黒色腫症; ならびに血管芽腫。

13) 造血系腫瘍、例えば悪性リンパ腫、形質細胞腫、および顆粒球肉腫。

14) 胚細胞腫瘍、例えば胚細胞腫、胎児性がん、卵黄嚢腫瘍、絨毛がん、奇形腫、および混合性胚細胞腫瘍。

15) トルコ鞍部腫瘍、例えば頭蓋咽頭腫、顆粒細胞腫、下垂体細胞腫、および腺性下垂体紡錘形細胞オンコサイトーマ。

【0393】

がんは、転移性であることもあれば、転移性でないこともある、固形腫瘍でありうる。がんは、白血病のように、散在組織として起こることもある。したがって、本明細書において提供する「腫瘍細胞」なる用語は、前述の障害の任意の1つに罹っている細胞を含む。

【0394】

本明細書に記載の化合物または組成物を用いてのがんの治療法は、例えば、化学療法、放射線照射、または手術(例えば、卵巣摘出術)による、がんの既存の治療法と組み合わせてもよい。いくつかの態様において、化合物または組成物を、別の抗がん剤または治療の前、最中、または後に投与することができる。

【0395】

本明細書に記載の化合物および組成物を、抗血管形成剤として、ならびにタンパク質キナーゼの活性を調節および/または阻害する薬剤として用い、したがってがんおよびタンパク質キナーゼによって仲介される細胞増殖に関連する他の疾患の治療を提供することができる。例えば、本明細書に記載の化合物は、1種または複数種のキナーゼ活性を阻害することができる。したがって、本明細書において提供するものは、キナーゼ阻害を通して、がんを治療する、または血管形成を防止もしくは低減する方法である。

【0396】

加えて、およびがんの治療を含めて、本明細書に記載の化合物および組成物は、患者の増殖性障害を治療するための細胞周期制御剤として機能することができる。過剰な増殖に関連する障害には、例えば、がん、強皮症、白血球の望まれない増殖に関連する免疫障害、ならびに再狭窄および他の平滑筋障害が含まれる。さらに、そのような化合物は、有糸分裂後の組織および/または細胞の脱分化を防止するために用いてもよい。

10

20

30

40

50

【0397】

無制御のまたは異常な細胞増殖に関連する疾患または障害には、下記が含まれるが、それらに限定されるわけではない:

- ・がん腫、リンパ系統の造血腫瘍、骨髄系統の造血腫瘍、間葉起源の腫瘍、中枢および末梢神経系の腫瘍、ならびに黒色腫、精上皮腫およびカポジ肉腫を含む他の腫瘍を含むが、それらに限定されるわけではない、様々ながん。

- ・異常な細胞増殖を特徴とする疾患プロセス、例えば、良性前立腺過形成、家族性大腸ポリポーシス、神経線維腫症、アテローム性動脈硬化症、関節炎、糸球体腎炎、血管形成術または血管手術後の再狭窄、炎症性腸疾患、移植拒絶、内毒素性ショック、および真菌感染。線維性障害、例えば、皮膚線維症；強皮症；進行性全身性線維症；肺線維症（lung fibrosis）；筋線維症；腎線維症（kidney fibrosis）；糸球体硬化症；糸球体腎炎；肥厚性瘢痕形成；子宮線維症；腎線維症（renal fibrosis）；肝硬変、肝線維症；脂肪肝疾患（FLD）；癒着、例えば、腹部、骨盤、脊椎または腱において生じるもの；慢性閉塞性肺疾患；心筋梗塞後の線維症；肺線維症（pulmonary fibrosis）；びまん性／間質性肺疾患に関連する線維症および癒着化；中枢神経系線維症、例えば、脳卒中後の線維症；アルツハイマー病または多発性硬化症などの神経変性障害に関連する線維症；増殖性硝子体網膜症（PVR）に関連する線維症；再狭窄；子宮内膜症；虚血性疾患および放射線線維症。

- ・がん（本明細書において記載した型を含むが、それらに限定されるわけではない）、ウイルス感染症（ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタイン-バーウイルス、シンドビスウイルスおよびアデノウイルスを含むが、それらに限定されるわけではない）、HIV感染した個人におけるAIDS発症の防止、自己免疫疾患（全身性紅斑性狼瘡、関節リウマチ、敗血症、強直性脊椎炎、乾癬、強皮症、自己免疫仲介性糸球体腎炎、炎症性腸疾患および自己免疫糖尿病を含むが、それらに限定されるわけではない）、神経変性障害（アルツハイマー病、肺疾患、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、パーキンソン病、AIDS関連認知症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性を含むが、それらに限定されるわけではない）、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、心筋梗塞に関連する虚血性傷害、脳卒中および再灌流傷害、不整脈、アテローム性動脈硬化症、毒素誘導性またはアルコール関連肝疾患、血液疾患（慢性貧血および再生不良性貧血を含むが、それらに限定されるわけではない）、筋骨格系の変性疾患（骨粗鬆症および関節炎を含むが、それらに限定されるわけではない）、腱障害、例えば腱炎、および腱症、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎臓疾患ならびにがん性疼痛などの、不完全なアポトーシス関連の状態。

- ・大腸ポリポーシス、骨密度および眼中血管欠損症（骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、OPPG）、家族性滲出性硝子体網膜症、網膜血管新生、早期冠動脈疾患、無四肢症、ミューラー管退行および男性化、SERKAL症候群、2型糖尿病、Fuhrmann症候群、Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzelアザラシ肢症候群、歯-爪-皮膚異形成、肥満、裂手/足奇形、尾部重複体、歯無形成、ウィルムス腫瘍、骨格異形成、巣状皮膚低形成、常染色体劣性無爪症、神経管欠損、αサラセミア（ATRX）症候群、脆弱X染色体症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、プラダー-ウィリ症候群、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群、ノリエ病、およびレット症候群などの、Wntシグナル伝達成分の突然変異による遺伝疾患。

【0398】

本明細書において提供する化合物および組成物は、免疫調節活性を有することが明らかにされており、先天性免疫系および適応免疫系（例えば、マクロファージ、ミクログリア、樹状細胞、B細胞およびT細胞）を制御し、多様な疾患領域における慢性炎症に関与することが周知の炎症誘発性サイトカイン放出（例えば、TNF、IL-6、IL-1、IFN γ ）を抑制すると予想される。したがって、本明細書において提供する化合物および組成物を用いて、眼障害、関節痛、関節炎（リウマチ性、骨、乾癬性、痛風性）、がん（結腸、乳房、肺、膵臓など）、胃腸障害（潰瘍性結腸炎および炎症性腸疾患）、肺障害（慢性閉塞性肺障害および喘息）、アレルギー、皮膚障害（アトピー性皮膚炎および乾癬）、糖尿病、膵炎、腱炎、肝炎、心疾患、心筋炎、脳卒中、狼瘡、ならびに多発性硬化症、パーキンソン病およびアルツハイマー病を含む認知症などの神経学的障害を含むが、それらに限定されるわ

けではない、障害および疾患に関連する慢性炎症を処置することができる。

【0399】

本明細書において提供される化合物および組成物を、酵素DYRK1Aの阻害剤および/または調節剤として使用することができ、したがって、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ダウン症候群、第17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴うFTD(FTDP-17)、行動型前頭側頭型認知症(bvFTD)、運動神経細胞疾患(MND)(通常は筋萎縮性側索硬化症)の患者におけるFTD(FTD-ALSとも呼ばれる)を含む、前頭側頭型認知症(FTD)、大脳皮質基底核変性症(CBD)(大脳皮質基底核神経節変性症とも呼ばれる)、進行性核上性麻痺、原発性進行性失語(PPA)、球状グリア細胞性タウオパチー(GGT)、筋強直性ジストロフィー1型(DM1)(シュタイナート病とも呼ばれる)、筋強直性ジストロフィー2型(DM2)(近位型筋強直性ミオパチーとも呼ばれる)、グアム複合、嗜銀顆粒性疾患、ボクサー認知症、脳炎後パーキンソニズム、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、ならびに、顕著な神経変性を伴うさらなる疾患、例えば自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、多発性硬化症;後天性脳損傷に関連する疾患および障害、例えば慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、腫瘍、および脳卒中を含むがそれに限定されない、タウタンパク質、アミロイド、 α -シヌクレイン、TDP-43、またはFUS病態に関連する種々の障害および疾患を処置するために使用することができる。

【0400】

本明細書に提供される化合物および組成物で治療することができる神経学的障害(例えば神経学的状態および神経学的疾患)の非限定的な例には、アルツハイマー病、失語症、失行症、クモ膜炎、毛細血管拡張運動失調症、注意欠陥多動性障害、聴覚処理障害、自閉症、アルコール症、ベル麻痺、双極性障害、腕神経叢損傷、カナバン病、手根管症候群、カウザルギー、中枢性疼痛症候群、橋中央ミエリン溶解、中心核ミオパシー、頭部障害、脳動脈瘤、脳動脈硬化症、脳萎縮症、脳性巨人症、脳性麻痺、脳血管炎、頸椎脊椎管狭窄症、シャルコー・マリー・トゥース病、キアリ奇形、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)、慢性疼痛、コフィン-ローリー症候群、複合性局所疼痛症候群、圧迫性神経障害、先天性両側顔面神経麻痺、大脳皮質基底核変性症、頭蓋動脈炎、頭蓋骨癒合症、クロイツフェルト・ヤコブ病、蓄積外傷疾患、クッシング症候群、巨細胞性封入体病(CIBD)、ダンディ・ウォーカー症候群、ドーソン病、ド・モルシェ症候群、ドウジュリーヌ・クルンプケ麻痺、ドウジュリーヌ・ソッタ病、睡眠相後退症候群、認知症、皮膚筋炎、発達性統合運動障害、糖尿病性神経障害、広汎性硬化症、ドラベ症候群、自律神経障害、失算症、書字障害、失読症、ジストニー、エンブティセラ症候群、脳炎、脳ヘルニア、脳三叉神経領域血管腫症、大便失禁、てんかん、エルブ麻痺、皮膚紅痛症、本態性振戦、ファブリー病、ファール症候群、家族性痙攣性麻痺、熱性痙攣、フィッシャー症候群、フリートライヒ運動失調、線維筋痛症、フォヴィル症候群、ゴーシェ病、ゲルストマン症候群、巨細胞性動脈炎、巨細胞性封入体病(giant cell inclusion disease)、球様細胞白質萎縮症、異所性灰白質、ギラン・バレー症候群、HTLV-1関連脊髄障害、ハーラーフォルデン・シュパッツ病、片側顔面痙攣、遺伝性痙攣性対麻痺、遺伝性多発神経炎性失調、耳帯状疱疹、帯状疱疹、平山症候群、全前脳症、ハンチントン病、水無脳症、水頭症、高コルチゾール血症、低酸素症、免疫介在性脳脊髄炎、封入体筋炎、色素失調症、乳児フィタン酸蓄積症、乳児レフサム病、點頭てんかん、炎症性ミオパチー、頭蓋内嚢胞、頭蓋内圧亢進、ジュベール症候群、Karak症候群、カーンズ・セイヤー症候群、ケネディ病、Kinsbourne症候群、クリッペル・ファイル症候群、クラッペ病、クーゲルバーク・ウェランダー病、クーラー、ラフォラ病、ランバート-イトン無筋力症候群、ランドロー・クレッフナー症候群、延髄外側(ヴァレンベルク)症候群、リー病、レノックス・ガストー症候群、レッシュ・ナイハン症候群、白質ジストロフィー、レビー小体型認知症、脳回欠損、閉込め症候群、ルー・ゲーリグ病、腰部椎間板疾患、腰部脊柱管狭窄症、ライム病、マチャド・ジョセフ病(脊髄小脳失調症3型)、巨脳症、大視症、巨大脳症、メルカーソン-ローゼンタール症候群、メニエール病、髄膜炎、メンケス病、異染性白質ジストロフィー、小頭症、小視症、ミラー・フィッシャー症候群、ミソフォニア(misophonia)

、ミトコンドリアミオパチー、メビウス症候群、単肢筋萎縮症、運動ニューロン疾患、運動能力障害、もやもや病、ムコ多糖症、多発脳梗塞性認知症、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、多系統萎縮症、筋ジストロフィー、筋痛性脳脊髄炎、重症筋無力症、ミエリン破壊性びまん性硬化症 (myelinoclastic diffuse sclerosis)、乳児ミオクロオヌス性脳症 (myoclonic Encephalopathy of infants)、ミオクロオヌス、ミオパチー、筋細管ミオパチー、先天性筋緊張症、ナルコレプシー、神経線維腫症、神経弛緩薬性悪性症候群、エリテマトーデス、神経性筋強直症、神経セロイドリポフスチノーシス、ニーマン・ピック病、オサリバン・マクラウド症候群、後頭神経痛、潜在性脊椎癒合不全続発 (occult Spinal Dysraphism Sequence)、大田原症候群、オリブ橋小脳萎縮症、オブソクロオヌス・ミオクロオヌス症候群、視神経炎、起立性低血圧症、反復視、感覚異常症、パーキンソン病、先天性パラミオトニア、腫瘍随伴性疾患、発作性発作、パリー・ロンベルク症候群、ペリツェウス・メルツバッヘル病、周期性麻痺、末梢神経障害、光くしゃみ反射、フィタン酸蓄積症、ピック病、多小脳回 (PMG)、多発性筋炎、脳空洞症、ボリオ後症候群、帯状疱疹後神経痛 (PHN)、体位性低血圧症、プラダー-ウィリ症候群、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性顔面片側萎縮症、進行性多病巣性白質脳症、進行性核上性麻痺、偽脳腫瘍、ラムゼイ・ハント症候群I型、ラムゼイ・ハント症候群II型、ラムゼイ・ハント症候群III型、ラスムッセン脳炎、反射神経血管ジストロフィー、レフサム病、不穏下肢症候群、レトロウイルス関連ミエロパチー、レット症候群、ライ症候群、律動障害、ロンベルク症候群、舞蹈病 (Saint Vitus dance)、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、裂脳症、感覚統合機能障害、中隔視覚異形成症、シャイ・ドレーガー症候群、シェーグレン症候群、スナチエーション (snatiation)、ソトス症候群、痙縮、二分脊椎、脊髄腫瘍、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳失調症、スティール-リチャードソン-オルスゼフスキー症候群、スティッフパーソン症候群、脳卒中、スタージ-ウェーバー症候群、亜急性硬化性汎脳炎、皮質下動脈硬化性脳症、脳表ヘモジデリン沈着症、シドナム舞蹈病、失神、共感覚、脊髄空洞症、足根管症候群、遅発性ジスキネジア、遅発性ディスフレンシア (tardive dysphrenia)、ターロヴ嚢胞、テイ・サックス病、側頭動脈炎、破傷風、係留脊髄症候群、トムゼン病、胸郭出口症候群、疼痛性チック、トッド麻痺、トゥーレット症候群、中毒性脳症、一過性脳虚血発作、伝達性海綿状脳症、横断性脊髄炎、振戦、三叉神経痛、熱帯性瘧疾不全対麻痺、トリパノソーマ症、結節硬化症、ユビシノシス (ubisiosis)、フォン・ヒッペル-リンダウ病 (VHL)、Viliuisk脳脊髄炎 (VE)、ヴァレンベルク症候群、ウェルドニヒ・ホフマン病、ウェスト症候群、ウィリアムス症候群、ウィルソン病およびツェルウェガー症候群が含まれる。

【0401】

化合物および組成物は、浸潤がん、腫瘍血管新生および転移の発生の阻害においても有用でありうる。

【0402】

いくつかの態様において、本開示は、異常な細胞増殖に関連する疾患または障害を治療する方法であって、少なくとも1つの他の薬剤と組み合わせて（同時にまたは連続して）1つまたは複数の式(I)の化合物の治療上有効な量をこのような治療を必要としている患者に投与する段階を含む方法を提供する。

【0403】

いくつかの態様において、本開示は患者において、がん、肺線維症、特発性肺線維症(IPF)、変形椎間板症、骨折/骨粗鬆症による骨折、骨または軟骨の疾患、および変形性関節症からなる群より選択される障害または疾患を処置するまたは改善する方法を提供し、本方法は、治療上有効な量請求項1の化合物またはその薬学的に許容される塩を患者に投与する段階を含む。

【0404】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量と薬学的に許容される賦形剤とを含む。

【0405】

いくつかの態様において、本方法は、患者において異常なWntシグナル伝達に関係すると見なされる障害または疾患を治療する。本方法は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を患者に投与する段階を含む。

【0406】

いくつかの態様において、障害または疾患はガンに関連する疼痛および炎症である。

【0407】

いくつかの態様において、障害または疾患は関節に関連する疼痛および炎症である。

【0408】

いくつかの態様において、障害または疾患は膝に関連する疼痛および炎症である。

【0409】

いくつかの態様において、障害または疾患は股関節に関連する疼痛および炎症である。

【0410】

いくつかの態様において、障害または疾患は肩に関連する疼痛および炎症である。

【0411】

いくつかの態様において、障害または疾患は関節炎に関連する疼痛および炎症である。

【0412】

いくつかの態様において、障害または疾患は胃腸障害に関連する疼痛および炎症である。

【0413】

いくつかの態様において、障害または疾患は肺障害に関連する疼痛および炎症である。

【0414】

いくつかの態様において、障害または疾患はアレルギーに関連する疼痛および炎症である。

【0415】

いくつかの態様において、障害または疾患は皮膚障害に関連する疼痛および炎症である。

【0416】

いくつかの態様において、障害または疾患は糖尿病に関連する疼痛および炎症である。

【0417】

いくつかの態様において、障害または疾患は膵炎に関連する疼痛および炎症である。

【0418】

いくつかの態様において、障害または疾患は腱炎に関連する疼痛および炎症である。

【0419】

いくつかの態様において、障害または疾患は心疾患に関連する疼痛および炎症である。

【0420】

いくつかの態様において、障害または疾患は狼瘡に関連する疼痛および炎症である。

【0421】

いくつかの態様において、障害または疾患は神経学的障害に関連する疼痛および炎症である。

【0422】

いくつかの態様において、障害または疾患は多発性硬化症に関連する疼痛および炎症である。

【0423】

いくつかの態様において、障害または疾患はパーキンソン病に関連する疼痛および炎症である。

【0424】

いくつかの態様において、障害または疾患はがんである。

【0425】

いくつかの態様において、障害または疾患は全身性炎症である。

【0426】

いくつかの態様において、障害または疾患は転移性黒色腫である。

【0427】

いくつかの態様において、障害または疾患は脂肪肝疾患である。

10

20

30

40

50

【0428】

いくつかの態様において、障害または疾患は肝線維症である。

【0429】

いくつかの態様において、障害または疾患は腱再生である。

【0430】

いくつかの態様において、障害または疾患は糖尿病である。

【0431】

いくつかの態様において、障害または疾患は変性椎間板症である。

【0432】

いくつかの態様において、障害または疾患は変形性関節症である。

10

【0433】

いくつかの態様において、障害または疾患は糖尿病性網膜症である。

【0434】

いくつかの態様において、障害または疾患は肺線維症である。

【0435】

いくつかの態様において、障害または疾患は特発性肺線維症(IPF)である。

【0436】

いくつかの態様において、障害または疾患は変性椎間板症である。

【0437】

いくつかの態様において、障害または疾患は関節リウマチである。

20

【0438】

いくつかの態様において、障害または疾患は強皮症である。

【0439】

いくつかの態様において、障害または疾患は真菌またはウイルス感染症である。

【0440】

いくつかの態様において、障害または疾患は骨または軟骨の疾患である。

【0441】

いくつかの態様において、障害または疾患は神経学的疾患である。

【0442】

いくつかの態様において、障害または疾患はアルツハイマー病である。

30

【0443】

いくつかの態様において、障害または疾患は骨関節症である。

【0444】

いくつかの態様において、障害または疾患は肺疾患である。

【0445】

いくつかの態様において、障害または疾患は、Wntシグナル伝達成分の突然変異によって引き起こされる遺伝疾患であり、ここで、遺伝疾患は、大腸ポリポーシス、骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、家族性滲出性硝子体網膜症、網膜血管新生、早期冠動脈疾患、無四肢症候群、ミューラー管退行および男性化、SERKAL症候群、2型糖尿病、Fuhrmann症候群、Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzalアザラシ肢症候群、歯-爪-皮膚異形成、肥満、裂手/足奇形、尾部重複体症候群、歯無形成、ウィルムス腫瘍、骨格異形成、巣状皮膚低形成、常染色体劣性無爪症、神経管欠損、αサラセミア(ATRX)症候群、脆弱X染色体症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、ブラダー-ウィリ症候群、バックウィズ-ヴィーデマン症候群、ノリエ病およびレット症候群より選択される。

40

【0446】

いくつかの態様において、患者はヒトである。

【0447】

いくつかの態様において、がんは、肝細胞がん、結腸がん、乳がん、膵臓がん、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、リンパ腫、肉腫および卵巣がんより選択

50

される。

【0448】

いくつかの態様において、がんは、肺がん－非小細胞、肺がん－小細胞、多発性骨髄腫、鼻咽腔がん、神経芽腫、骨肉腫、陰茎がん、下垂体腫瘍、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、皮膚がん－基底および扁平上皮細胞、皮膚がん－黒色腫、小腸がん、胃がん (stomach cancer) (胃がん (gastric cancer))、精巣がん、胸腺がん、甲状腺がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、喉頭または下咽頭がん、腎臓がん、カポジ肉腫、妊娠性絨毛性疾患、消化管間質腫瘍、消化管カルチノイド腫瘍、胆嚢がん、眼がん (黒色腫およびリンパ腫)、ユーイング腫瘍、食道がん、子宮内膜がん、結腸直腸がん、子宮頸がん、脳または脊髄腫瘍、骨転移、骨がん、膀胱がん、胆管がん、肛門がんおよび副腎皮質がんより選択される。

10

【0449】

いくつかの態様において、がんは肝細胞がんである。

【0450】

いくつかの態様において、がんは結腸がんである。

【0451】

いくつかの態様において、がんは結腸直腸がんである。

【0452】

いくつかの態様において、がんは乳がんである。

【0453】

いくつかの態様において、がんは脾臓がんである。

20

【0454】

いくつかの態様において、がんは慢性骨髄性白血病 (CML) である。

【0455】

いくつかの態様において、がんは慢性骨髄単球性白血病である。

【0456】

いくつかの態様において、がんは慢性リンパ性白血病 (CLL) である。

【0457】

いくつかの態様において、がんは急性骨髄性白血病である。

【0458】

いくつかの態様において、がんは急性リンパ性白血病である。

30

【0459】

いくつかの態様において、がんはホジキンリンパ腫である。

【0460】

いくつかの態様において、がんはリンパ腫である。

【0461】

いくつかの態様において、がんは肉腫である。

【0462】

いくつかの態様において、がんは卵巣がんである。

【0463】

いくつかの態様において、がんは肺がん－非小細胞である。

40

【0464】

いくつかの態様において、がんは肺がん－小細胞である。

【0465】

いくつかの態様において、がんは多発性骨髄腫である。

【0466】

いくつかの態様において、がんは鼻咽腔がんである。

【0467】

いくつかの態様において、がんは神経芽腫である。

【0468】

50

いくつかの態様において、がんは骨肉腫である。

【0469】

いくつかの態様において、がんは陰茎がんである。

【0470】

いくつかの態様において、がんは下垂体腫瘍である。

【0471】

いくつかの態様において、がんは前立腺がんである。

【0472】

いくつかの態様において、がんは網膜芽細胞腫である。

【0473】

いくつかの態様において、がんは横紋筋肉腫である。

【0474】

いくつかの態様において、がんは唾液腺がんである。

【0475】

いくつかの態様において、がんは皮膚がん－基底および扁平上皮細胞である。

【0476】

いくつかの態様において、がんは皮膚がん－黒色腫である。

【0477】

いくつかの態様において、がんは小腸がんである。

【0478】

いくつかの態様において、がんは胃がん (stomach cancer) (胃がん (gastric cancer)) である。

【0479】

いくつかの態様において、がんは精巣がんである。

【0480】

いくつかの態様において、がんは胸腺がんである。

【0481】

いくつかの態様において、がんは甲状腺がんである。

【0482】

いくつかの態様において、がんは子宮肉腫である。

【0483】

いくつかの態様において、がんは膣がんである。

【0484】

いくつかの態様において、がんは外陰がんである。

【0485】

いくつかの態様において、がんはウィルムス腫瘍である。

【0486】

いくつかの態様において、がんは喉頭または下咽頭がんである。

【0487】

いくつかの態様において、がんは腎臓がんである。

【0488】

いくつかの態様において、がんはカポジ肉腫である。

【0489】

いくつかの態様において、がんは妊娠性絨毛性疾患である。

【0490】

いくつかの態様において、がんは消化管間質腫瘍である。

【0491】

いくつかの態様において、がんは消化管カルチノイド腫瘍である。

【0492】

いくつかの態様において、がんは胆嚢がんである。

10

20

30

40

50

【0493】

いくつかの態様において、がんは眼がん（黒色腫およびリンパ腫）である。

【0494】

いくつかの態様において、がんはユーイング腫瘍である。

【0495】

いくつかの態様において、がんは食道がんである。

【0496】

いくつかの態様において、がんは子宮内膜がんである。

【0497】

いくつかの態様において、がんは結腸直腸がんである。

10

【0498】

いくつかの態様において、がんは子宮頸がんである。

【0499】

いくつかの態様において、がんは脳または脊髄腫瘍である。

【0500】

いくつかの態様において、がんは骨転移である。

【0501】

いくつかの態様において、がんは骨がんである。

【0502】

いくつかの態様において、がんは膀胱がんである。

20

【0503】

いくつかの態様において、がんは胆管がんである。

【0504】

いくつかの態様において、がんは肛門がんである。

【0505】

いくつかの態様において、がんは副腎皮質がんである。

【0506】

いくつかの態様において、障害または疾患は神経学的状態、障害または疾患であり、ここで、神経学的状態／障害／疾患は、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、プリオン病、パーキンソン病、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症（multiple system atrophy）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、封入体筋炎、自閉症、変性筋障害、糖尿病性神経障害、他の代謝性神経障害、内分泌神経障害、起立性低血圧症、多発性硬化症およびシャルコー・マリー・トゥース病より選択される。

30

【0507】

いくつかの態様において、障害または疾患はタウタンパク質、アミロイド、 α シヌクレイン病理学、43KDaのTau DNA結合タンパク質（TDP-43）、プリオンタンパク質PrP、またはfused in sarcoma（FUS）に関連する神経疾患または障害である。

【0508】

いくつかの態様において、障害または疾患は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（FTDP-17）、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、および自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、多発性硬化症などの明白な神経変性を伴うさらなる疾患；慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、腫瘍、および脳卒中などの後天性脳損傷に関連する疾患および障害からなる群より選択される。

40

【0509】

いくつかの態様において、式(I)の化合物はDYRK1Aを阻害する。

【0510】

いくつかの態様において、式(I)の化合物はGSK3を阻害する。

【0511】

50

いくつかの態様において、式(I)の化合物はGSK3 β を阻害する。

【0512】

いくつかの態様において、式(I)の化合物はDYRK1AおよびGSK3 β を阻害する。

【0513】

いくつかの態様において、式(I)の化合物は、Wnt経路における1つまたは複数のタンパク質を阻害する。

【0514】

いくつかの態様において、式(I)の化合物は、1つまたは複数のWntタンパク質によって誘導されるシグナル伝達を阻害する。

【0515】

いくつかの態様において、Wntタンパク質は、WNT1、WNT2、WNT2B、WNT3、WNT3A、WNT4、WNT5A、WNT5B、WNT6、WNT7A、WNT7B、WNT8A、WNT8B、WNT9A、WNT9B、WNT10A、WNT10B、WNT11、およびWNT16より選択される。

【0516】

いくつかの態様において、式(I)の化合物は、キナーゼ活性を阻害する。

【0517】

いくつかの態様において、本方法は、患者におけるWnt経路によって仲介される疾患または障害を治療し、この方法は、式(I)の化合物（もしくは複数の化合物）またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を患者に投与する段階を含む。

【0518】

いくつかの態様において、式(I)の化合物は、1つまたは複数のWntタンパク質を阻害する。

【0519】

いくつかの態様において、本方法は、患者におけるキナーゼ活性によって仲介される疾患または障害を治療し、この方法は、式(I)の化合物（もしくは複数の化合物）またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を患者に投与する段階を含む。

【0520】

いくつかの態様において、疾患または障害は、腫瘍成長、細胞増殖、または血管新生を含む。

【0521】

いくつかの態様において、方法は、タンパク質キナーゼ受容体の活性を阻害し、方法は、受容体を式(I)の化合物（もしくは複数の化合物）またはその薬学的に許容される塩の有効な量と接触させる段階を含む。

【0522】

いくつかの態様において、本方法は、患者における異常な細胞増殖に関連する疾患または障害を治療し、この方法は、式(I)の1つの化合物（もしくは複数の化合物）またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を患者に投与する段階を含む。

【0523】

いくつかの態様において、方法は、患者における血管新生を防止または低減し；方法は、式(I)の化合物（もしくは複数の化合物）またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を患者に投与する段階を含む。

【0524】

いくつかの態様において、方法は、患者における異常な細胞増殖を防止または低減し；方法は、式(I)の化合物（もしくは複数の化合物）またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を患者に投与する段階を含む。

【0525】

いくつかの態様において、本方法は、患者における異常な細胞増殖に関連する疾患または障害を治療し、この方法は、薬学的に許容される担体および1つまたは複数の他の薬剤と組み合わせて請求項1に記載の1つまたは複数の化合物を含む薬学的組成物を患者に投与する段階を含む。

【0526】

10

20

30

40

50

さらに、例えば、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）の阻害剤としての化合物および組成物は、細胞RNAおよびDNA合成のレベルを調節することができ、したがって、HIV、ヒト乳頭腫ウイルス、ヘルペスウイルス、エプスタイン-バーウイルス、アデノウイルス、シンドビスウイルス、ポックスウイルスなどのウイルス感染の治療において有用であると予想される。

【0527】

本明細書に記載の化合物および組成物は、例えば、細胞周期のG₀またはG₁期において活性なものなどのCDK/サイクリン複合体、例えば、CDK2、CDK4、および/またはCDK6複合体のキナーゼ活性を阻害することができる。

【0528】

生物活性の評価

本明細書に記載の化合物の生物活性を、当業者に公知の任意の適切なアッセイを用いて試験することができ、例えば、国際公開公報第2001/053268号および国際公開公報第2005/009997号を参照されたい。例えば、化合物の活性を、以下に概略を示す試験法の1つまたは複数を用いて試験してもよい。

【0529】

一例において、腫瘍細胞をWntに無関係の成長についてスクリーニングしてもよい。そのような方法において、関心対象の腫瘍細胞に関心対象の化合物（すなわち阻害剤）と接触させ、細胞の増殖を、例えば、トリチウム化したチミジンの取り込みによりモニターする。いくつかの態様において、Wntシグナル伝達経路の突然変異に関連するがんの存在についてスクリーニングした候補患者から腫瘍細胞を単離してもよい。候補のがんには、上に挙げたものが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0530】

別の例において、Wnt生物活性、例えば、β-カテニンの安定化および幹細胞の成長促進についてインビトロアッセイを利用してもよい。Wntの生物活性についてのアッセイには、β-カテニンの安定化が含まれ、これは、例えば、候補阻害剤組成物の連続希釈により測定することができる。Wnt生物活性の例示的アッセイは、候補阻害剤を、恒常的に活性なWnt/β-カテニンシグナリングを含む細胞と接触させる。細胞を、β-カテニンを安定化させるのに十分な期間、通常は少なくとも約1時間培養し、溶解する。細胞溶解産物をSDS PAGEにより分離し、次いでニトロセルロースに転写し、β-カテニンに特異的な抗体をプローブに用いて調べる。

【0531】

さらなる例において、候補化合物の活性をアフリカツメガエル副軸生物アッセイ [Leyns, L. et al. Cell (1997), 88(6), 747-756] において測定することができる。

【0532】

別の例において、DYRK1A生物活性、例えば、ヒトSH-SY5Y神経芽細胞腫細胞株などのニューロン細胞株における微小管関連タンパク質タウ（MAPT/タウ）リン酸化の調節についてのインビトロアッセイを用いてもよい。リン酸化のDYRK1a調節レベルについてのアッセイは、基礎的pSer396タウのレベルをモニターすることを含み得、これは例えば、10マイクロモルの最高濃度を用いて候補阻害剤組成物を連続希釈しELISAまたはウェスタンブロットティングで検出することにより測定することができる。DYRK-1a調節リン酸化についての例示的アッセイは、96穴プレート様式で、微小管およびタウリン酸化を安定させるのに十分な期間、通常は少なくとも2日間培養し、次いで化合物の1/3連続希釈物で終夜処理して、溶解させた、SH-SY5Y細胞を用いる。細胞溶解物をSDS PAGEで分離し、次いでニトロセルロースに転写し、pSer396タウに特異的な抗体で調べる。ウェスタンブロットティングで用いたHRP連結抗体の化学発光シグナルをCarestream Image Stationを用いて検出し、pSer396およびβ-アクチンのプロット濃度測定をImageJ (NIH) を用いて分析する。

【0533】

さらなる例において、候補化合物の活性は、前述の溶解物を全タウコーティングプレート

10

20

30

40

50

に添加して特異的pSer396抗体で検出することにより、ELISAによって測定することができる。ELISAシグナルの比色検出を、Cytation3プレート読み取り器（Biotek）により実施する。

【0534】

本開示をさらに例示するために、以下の実施例が含まれる。実施例は、当然のことながら、本開示を具体的に限定すると解釈されるべきではない。添付の特許請求の範囲の領域内のこれらの実施例の変種は、当業者の技術の範囲内であり、本明細書において記載し、特許請求する、本発明の範囲内に入ると考えられる。読者は、本開示および当分野の技術を与えられた当業者であれば、徹底的な実施例なしに本発明を調製および使用しうることを理解するであろう。

【実施例】

【0535】

化合物調製

本開示の化合物を調製する際に用いる出発原料は、公知であるか、公知の方法により作成されるか、または市販されている。当業者には、本明細書において特許請求する化合物に関係する前駆体および官能基を調製するための方法は、全般的に文献に記載されていることが明らかであろう。文献および本開示を与えられた当業者は、任意の化合物を調製するための十分な技術が備わっている。

【0536】

有機化学の技術者であれば、詳細な指示なしに容易に操作を行うことができる、すなわち、これらの操作を行うことは十分に当業者の領域および技量の範囲内であることが理解される。これらには、カルボニル化合物のそれらの対応するアルコールへの還元、酸化、アシル化、求電子および求核の両方の芳香族置換、エーテル化、エステル化およびけん化などが含まれる。これらの操作は、（その全体が本明細書に組み入れられる）March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 7th Ed., John Wiley & Sons (2013)、Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry: 5th Ed., Springer (2007)、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations, 2nd Ed., John Wiley & Sons (1999)などの標準の教科書において議論されている。

【0537】

当業者であれば、特定の反応は、分子内の他の官能基をマスクまたは保護し、したがって任意の望ましくない副反応を避ける、および/または反応の収率を上げる場合に、最もうまく実施されることを容易に理解するであろう。多くの場合、当業者は、そのような収率の上昇を達成するため、または望ましくない反応を避けるために、保護基を利用する。これらの反応は文献において見いだされ、これらもまた十分に当業者の領域の範囲内である。これらの操作の多くの例は、例えば、P. Wuts Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Ed., John Wiley & Sons (2014)において見いだすことができ、その全体が本明細書に組み入れられる。

【0538】

本明細書において用いる商標は例にすぎず、開示の時に用いられた例示的材料を表している。当業者であれば、ロット、製造工程などの変動が予想されることを理解するであろう。したがって、実施例、およびその中で用いる商標は非限定的であり、これらは限定されることを意図せず、当業者が本開示の態様の1つまたは複数を実施するためにどのように選択しうるかを単に例示するものである。

【0539】

(¹H) 核磁気共鳴スペクトル (NMR) は、Bruker NMR分光計 (Avance TM DRX300、¹H用300MHzまたはAvance TM DRX500、¹H用500MHz) またはVarian NMR分光計 (Mercury 400BB、¹H用400MHz) で示した溶媒中で測定した。ピークの位置はテトラメチルシランから低磁場への百万分率 (ppm) で表す。ピーク多重度は以下のとおりを示す: s、一重線; d、二重線; t、三重線; q、四重線; ABq、AB四重線; quin、五重

10

20

30

40

50

線；sex、六重線；sep、七重線；non、九重線；dd、二重線の二重線；ddd、二重線の二重線の二重線；d/ABq、AB四重線の二重線；dt、三重線の二重線；td、二重線の三重線；dq、四重線の二重線；m、多重線。

【0540】

以下の略語は示される意味を有する。

ブライン = 飽和塩化ナトリウム水溶液

CDCl₃ = 重水素化クロロホルム

DCE = ジクロロエタン

DCM = ジクロロメタン

DIPEA = N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAP = 4-ジメチルアミノピリジン

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO-d₆ = 重水素化ジメチルスルホキシド

ESIMS = 電子スプレー質量分析

EtOAc = 酢酸エチル

HATU = 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム
3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート

HCl = 塩酸

HOAc = 酢酸

ISCO = Teledyne ISCO, IncのブランドCombiFlash(登録商標)Rf 200

KOAc = 酢酸カリウム

LAH = 水素化アルミニウムリチウム

LC/MS = 液体クロマトグラフィー質量分析

MeCN = アセトニトリル

MeOH = メタノール

MgSO₄ = 硫酸マグネシウム

MsCl = 塩化メシルまたは塩化メタンスルホニル

MTBE = メチルtert-ブチルエーテル

MW = マイクロ波照射

NaBH₃CN = シアノ水素化ホウ素ナトリウム

NaHCO₃ = 炭酸水素ナトリウム

Na(OAc)₃BH = トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

NMR = 核磁気共鳴

ON = 終夜

Pd(dppf)Cl₂ = 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II) ジクロリド

Pd(PPh₃)₄ = テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

r.t. = 室温

SPhos Pd G3 = [(2-ジ-シクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) メタンスルホネート メタンスルホネート

SPhos Pd G4 = メタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-メチルアミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)

TBAF = フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム

TEA = トリエチルアミン

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

TLC = 薄層クロマトグラフィー

【0541】

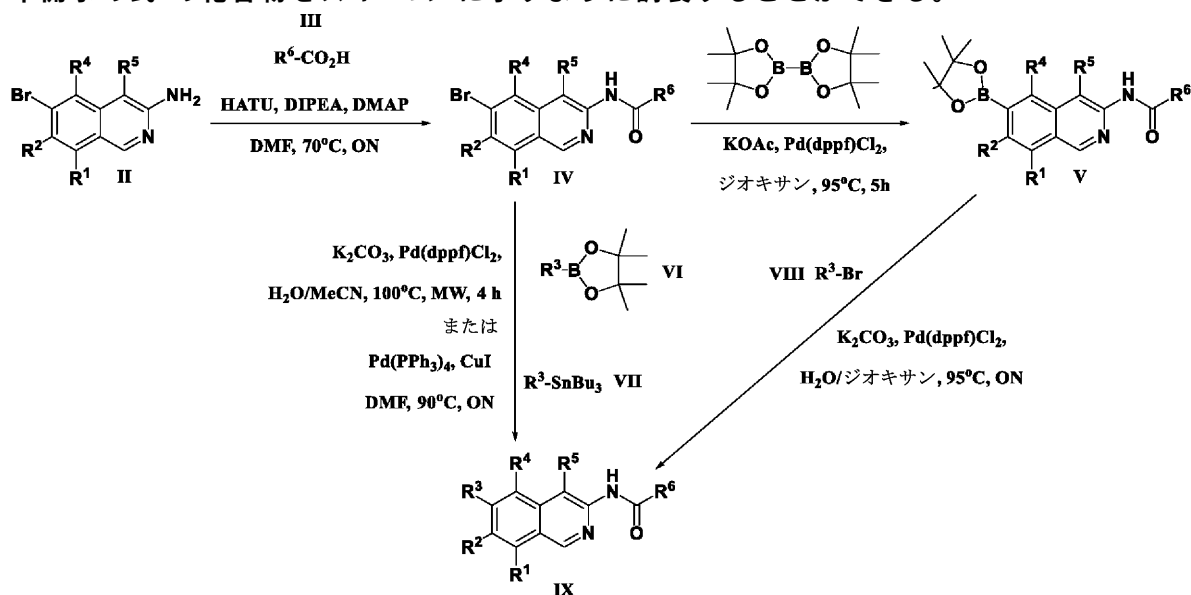
以下の例示的スキームは読者の指標のために提供し、本明細書において提供する化合物の

例示的作成法をひとまとめに表す。さらに、本開示の化合物の他の調製法は、当業者であれば、以下の反応スキームおよび実施例に照らして容易に明らかになるであろう。当業者であれば、文献および本開示を考慮して、これらの化合物をそれらの方法によって調製するのに十分な備えがある。以下に示す合成スキームにおいて用いる化合物番号は、それらの特定のスキームだけのためであり、明細書の他の部分における同じ番号と解釈または混同されるべきではない。特に記載がないかぎり、すべての変数は上で規定するとおりである。

【0542】

一般的手順

本開示の式Iの化合物をスキーム1に示すように調製することができる。



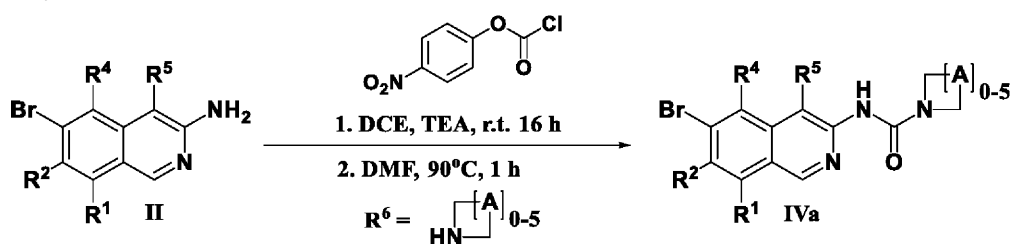
スキーム1

【0543】

スキーム1は、最初にアミンを種々の酸(III)とカップリングしてアミドIVを生成することによる、イソキノリン-3-カルボキサミド誘導体(IX)の調製のための方法を記述する。次にブromo誘導体IVをビス(ピナコラト)ジボロンと反応させてピナコールエステル(V)を得る。種々の5員ヘテロアリールブロミド(VIII)との鈴木カップリングにより所望のR³置換イソキノリンIXを得る。あるいは、ブromo誘導体IVを種々の5員ヘテロアリールピナコールエステル(VI)と鈴木カップリングするかまたは種々の5員ヘテロアリールスタナン(VII)とカップリングすることで最終R³置換イソキノリンIXを生成する。

【0544】

いくつかの態様では、本開示の式Iの化合物をスキーム2に示すように調製することができる。



A = C、N、O、またはS、
ここでCまたはNは本明細書中で
R⁶について定義のように置換されていてもよい

スキーム2

【0545】

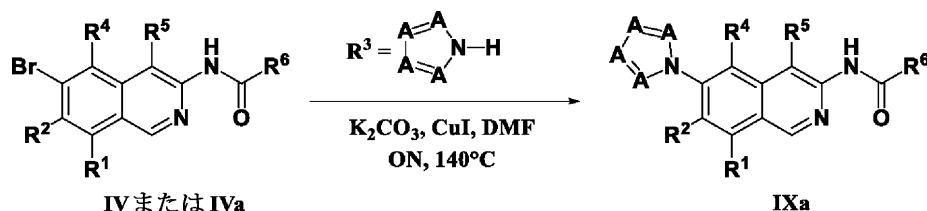
スキーム2は、最初にアミンをカルボクロリジン酸4-ニトロフェニルとカップリングした後、種々のR⁶ NHヘテロシクリルとカップリングすることによる、イソキノリン-3-カルボキサミド中間体(IVa)の調製のための方法を記述する。次に中間体IVaをスキーム1または3においてIVの代わりに使用することができる。

【0546】

他の態様では、本開示の式Iの化合物をスキーム3に示すように調製することができる。

A = NまたはC、ここでNまたはCは本明細書中で

R³について定義のように置換されていてもよい



スキーム3

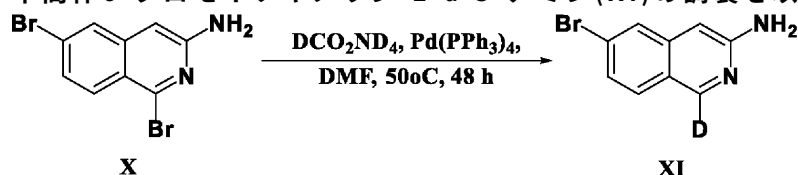
【0547】

スキーム3は、ブロモ中間体IVまたはIVaで出発し、種々のR³ NHヘテロアリアルルの窒素とカップリングすることで最終R³置換イソキノリンIXaを生成する、イソキノリン-3-カルボキサミド誘導体(IXa)の調製のための方法を記述する。

【0548】

例示的な化合物の実施例

中間体6-ブロモイソキノリン-1-d-3-アミン(XI)の調製を以下のスキーム4に示す。



スキーム4

【0549】

工程1

1,6-ジブロモイソキノリン-3-アミン(X)(0.5g、1.66mmol)、ギ酸アンモニウム-d₅(0.56g、8.28mmol)、およびPd(PPh₃)₄(191.3mg、0.170mmol)のDMF(5mL)中混合物を50°Cに48時間加熱した。溶媒を濃縮し、残渣をクロロホルムに懸濁させた。固体を濾取し、水およびEtOAcで洗浄した。固体を高真空乾燥させて6-ブロモ-1-ジウテリオ-イソキノリン-3-アミン(XI)(115mg、0.513mmol、収率31.0%)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.11 (2 H, s),

6.55 (1 H, s), 7.22 (1 H, dd, J=8.78, 1.92 Hz), 7.73 (1 H, d, J=8.51 Hz), 7.79 (1 H, d, J=1.92 Hz);

ESIMS found for C₉H₆DBrN₂ m/z 224.0 (⁷⁹BrM+H)

【0550】

中間体6-ブロモ-4-クロロイソキノリン-3-アミン(XIII)の調製を以下のスキーム5に示す。

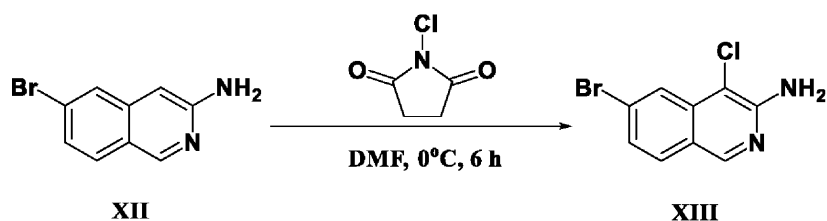
10

20

30

40

50



スキーム5

【0551】

10

工程1

6-ブロモイソキノリン-3-アミン(XII)(1.0g、4.48mmol)のDMF(15mL)中攪拌懸濁液に0°Cで1-クロロピロリジン-2,5-ジオン(598.6mg、4.48mmol)を数回に分けて加えた。混合物を0°Cで6時間攪拌した。反応混合物を水(150mL)に加え、1時間攪拌し、得られた固体を濾取し、終夜風乾させて6-ブロモ-4-クロロ-イソキノリン-3-アミン(XIII)(922mg、3.58mmol、収率79.9%)をベージュ色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

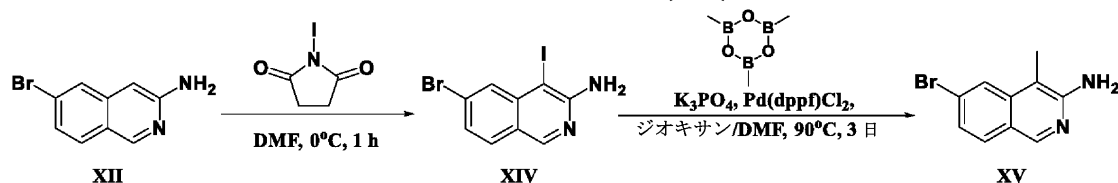
6.55 (2 H, s), 7.40 (1 H, dd, $J=8.64$, 1.78 Hz), 7.88 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 7.90 (1 H, d, $J=1.10$

20

Hz), 8.86 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrClN}_2$ m/z 256.9 ($^{79}\text{BrM}+\text{H}$)

【0552】

中間体6-ブロモ-4-メチルイソキノリン-3-アミン(XV)の調製を以下のスキーム6に示す。



スキーム6

30

【0553】

工程1

6-ブロモイソキノリン-3-アミン(XII)(2.g、8.97mmol)のDMF(25.1mL)中攪拌懸濁液に0°Cで1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン(2.02g、8.97mmol)を数回に分けて加えた。混合物を0°Cで1時間攪拌した。混合物のLC-MSは反応完了および所望の生成物を示した。溶媒を減圧除去し、残渣をC18シリカゲル(240g)[0→100% $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (0.1%ギ酸)]で精製して6-ブロモ-4-ヨード-イソキノリン-3-アミン(XIV)(1.95g、5.58mmol、収率62.2%)を褐色固体として生成した。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.41 (2 H, br s), 7.40 (1 H, dd, $J=8.64$, 1.78 Hz), 7.76

40

- 7.81 (1 H, m), 7.82 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.81 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrIN}_2$ m/z 348.9

($^{79}\text{BrM}+\text{H}$)

【0554】

工程2

6-ブロモ-4-ヨード-イソキノリン-3-アミン(XIV)(1.0g、2.87mmol)、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリラン(0.72g、2.87mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (0.23g、0.29mmol)、および K_3PO_4 (5.73mL、5.73mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)中攪拌溶液を9

50

0℃で3日間加熱した。溶媒を高真空除去し、残渣をC18シリカゲル(240g)[0→20% H₂O / MeCN(0.1%ギ酸)]で精製して6-ブロモ-4-メチル-イソキノリン-3-アミン(XV)(74mg、0.312mmol、収率10.9%)を帯黄白色固体として生成した。

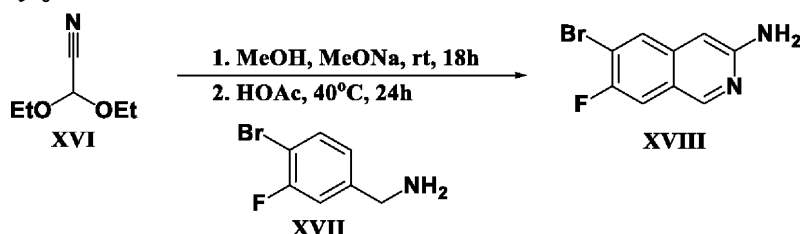
¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 2.23 (3 H, br s), 5.91 (2 H, br s), 7.27 (1 H, br d, *J*=2.20 Hz), 7.71 - 7.82 (1 H, m), 7.92 (1 H,

br s), 8.72 (1 H, br s); ESIMS found for C₁₀H₉BrN₂ *m/z* 239.0 (⁸¹BrM+H)

【0555】

中間体6-ブロモ-7-フルオロイソキノリン-3-アミン(XVIII)の調製を以下のスキーム7に示す。



スキーム7

【0556】

工程1

バイアルに2,2-ジエトキシアセトニトリル(XVI)(1.0g、7.74mmol)のMeOH(7.74mL)溶液を加えた後、MeONa/MeOH(0.18mL、0.77mmol)を滴下した。反応液を室温で20時間攪拌した。HOAc(44.3μL、0.77mmol)をpH=7~8まで加えた(pHストリップを使用して)。(4-ブロモ-3-フルオロ-フェニル)メタンアミン塩酸塩(XVII)(1.86g、7.74mmol)を加え、40℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧除去した。硫酸(12.6mL、232.3mmol)を加え、40℃で16時間攪拌した。NH₄OH(30.8mL、240.0mmol)を0℃で滴下した。溶媒を減圧除去し、残渣をC18シリカゲル(240g)[0→50% H₂O / MeCN(0.1%ギ酸)]で精製して6-ブロモ-7-フルオロ-イソキノリン-3-アミン(XVIII)(1.33g、5.50mmol、収率71.1%)を帯黄白色固体として生成した。

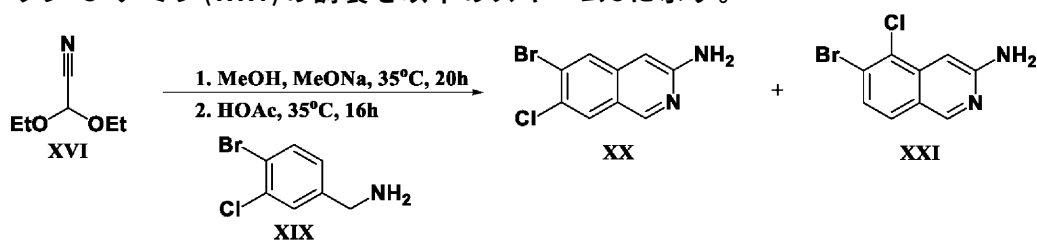
¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.07 (2 H, s), 6.61 (1 H, s), 7.76 (1

H, d, *J*=9.33 Hz), 8.01 (1 H, d, *J*=6.86 Hz), 8.80 (1 H, s); ESIMS found for C₉H₆BrFN₂ *m/z*

242.9 (⁸¹BrM+H)

【0557】

中間体6-ブロモ-7-クロロイソキノリン-3-アミン(XX)および6-ブロモ-5-クロロイソキノリン-3-アミン(XXI)の調製を以下のスキーム8に示す。



スキーム8

【0558】

工程1

MeOH(4.57mL)を収容するバイアル中の2,2-ジエトキシアセトニトリル(XVI)(0.59g、4.57mmol)の攪拌溶液にMeONa(0.1mL、0.46mmol)を滴下した。反応液を35℃で20時間攪拌した。HOAcを加えた(26.1μL、0.46mmol)(pHストリップを使用してpHが7~8であることを確認した)後、(4-ブromo-3-クロロ-フェニル)メタンアミン(XIX)(1.01g、4.57mmol)を加えた。混合物を35℃で40時間攪拌した。溶媒を減圧除去した。硫酸(7.43mL、137.0mmol)を加えた後、35℃で16時間攪拌した。NH₄OH(60.6mL、141.6mmol)を0℃で加えた。反応液をセライトを通じて濾過し、C18シリカゲル(240g)[0→30% H₂O/MeCN(0.1%ギ酸)]で精製して6-ブromo-7-クロロ-イソキノリン-3-アミン(XX)および6-ブromo-5-クロロイソキノリン-3-アミン(XXI)の1:1混合物(NMRによる)(633.7mg、2.46mmol、収率53.9%)を生成した。

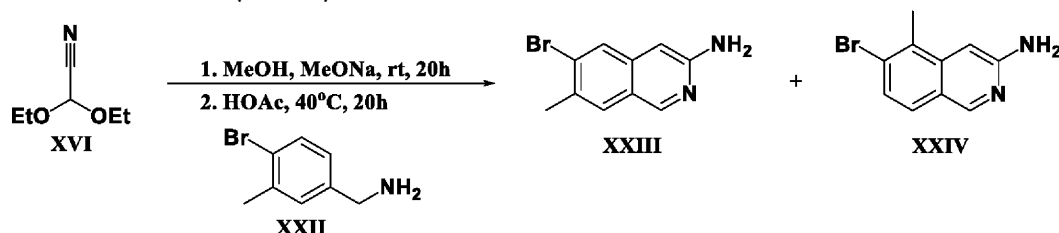
¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.23 (2 H, s), 6.46 (2 H, s), 6.57

(1 H, s), 6.83 (1 H, s), 7.40 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.05 (1 H, s),

8.09 (1 H, s), 8.81 (1 H, s), 8.88 (1 H, s); ESIMS found for C₉H₆BrClN₂ *m/z* 256.9 (⁷⁹BrM+H)

【0559】

中間体6-ブromo-7-メチルイソキノリン-3-アミン(XXIII)および6-ブromo-5-メチルイソキノリン-3-アミン(XXIV)の調製を以下のスキーム9に示す。



スキーム9

【0560】

工程1

MeOH(2.52mL)を収容するバイアル中の2,2-ジエトキシアセトニトリル(XVI)(0.33g、2.52mmol)の攪拌溶液にMeONa(0.23mL、0.25mmol)を滴下した。反応液を22℃で20時間攪拌した。HOAcを加えた(14.4μL、0.25mmol)(pHストリップを使用してpHが7~8であることを確認した)後、(4-ブromo-3-メチル-フェニル)メタンアミン(XXII)(0.5g、2.52mmol)を加えた。混合物を40℃で40時間攪拌した。溶媒を減圧除去した。硫酸(4.09mL、75.49mmol)を加えた後、40℃で16時間攪拌した。NH₄OH(33.4mL、78mmol)を0℃で加えた。反応液をセライトを通じて濾過し、C18シリカゲル(240g)[0→30% H₂O/MeCN(0.1%ギ酸)]で精製して6-ブromo-7-メチルイソキノリン-3-アミン(XXIII)および6-ブromo-5-メチルイソキノリン-3-アミン(XXIV)の1:1混合物(NMRによる)(378mg、1.59mmol、収率63.4%)を生成した。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.40 (3 H, s), 2.52 (3

H, s), 5.96 (2 H, s), 6.12 (1 H, s), 6.54 (1 H, s), 6.71 (1 H, s), 7.27 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 7.58

(1 H, d, *J*=8.78 Hz), 7.73 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 8.74 (1 H, s), 8.79 (1 H, s); ESIMS found

for C₁₀H₉BrN₂ *m/z* 237.0 (⁷⁹BrM+H)

【0561】

中間体1-(ブromoメチル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン(XXVII)の調製を以下のスキーム10に示す。

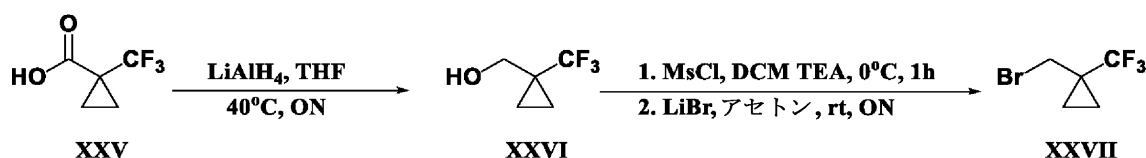
10

20

30

40

50



スキーム10

【0562】

工程1

1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(XXV)(3.7334g、24.23mmol)をTHF(162mL)に溶解させ、0°Cに冷却した。次にLAH(1.1614g、29.07mmol)を加え、反応液を40°Cに終夜加熱した。反応液を0°Cに冷却した。水(2mL)を加えて反応液を反応停止させた後、2N NaOH(0.3mL)を加えた。反応液を攪拌して形成された析出物を濾去し、エーテルで洗浄した。水相を除去し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、慎重に濃縮して1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メタノール(XXVI)(1.5376g、10.98mmol、収率45.3%)を透明揮発性液体として得た。

【0563】

工程2

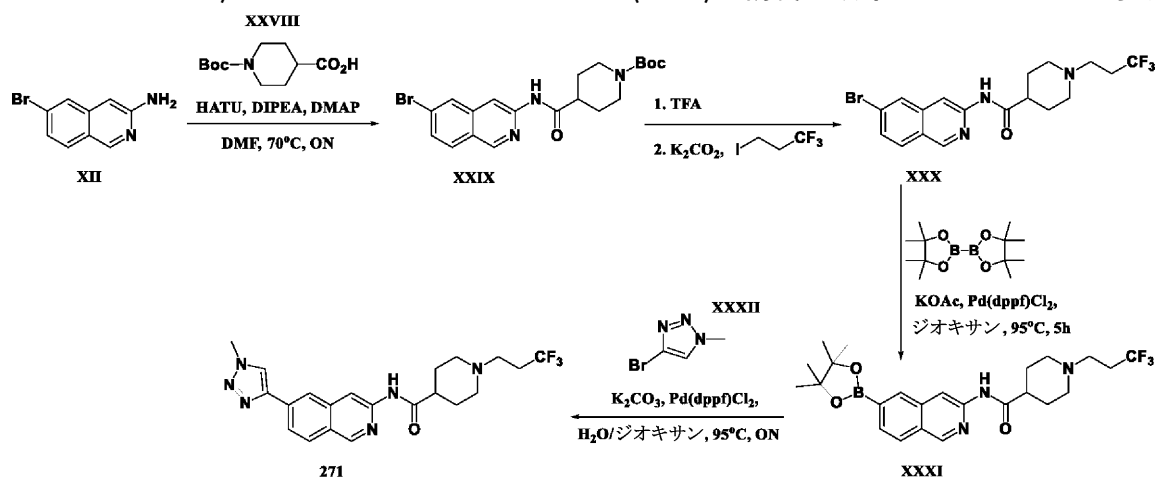
1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メタノール(XXVI)(1.6g、11.42mmol)のDCM(23mL)溶液にEt₃N(1.9mL、13.7mmol)を加えた。反応液を0°Cに冷却し、MsClを滴下した。反応液を0°Cで1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、DCMで抽出した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。次に粗生成物メシレートのアセトン(22mL)に溶解させた。LiBr(4.96g、57.1mmol)を加え、反応液を室温で終夜攪拌した。アセトンを慎重に除去し、残渣を水とエーテルとの間で分配した。水相を分離し、エーテルで再抽出した。有機相を一緒にし、ブラインで洗浄し、乾燥させ、慎重に濃縮して1-(ブromoメチル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン(XXVII)(1.2867g、6.34mmol、収率55.5%)を、残留量のアセトンを伴う金色液体として得た。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.04 (2 H, tquin, *J*=5.17, 5.17, 1.74, 1.74, 1.74, 1.74 Hz), 1.23 - 1.27 (2 H, m), 3.77 (2 H, s)

【0564】

実施例1

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド(271)の調製を以下のスキーム11に示す。



スキーム11

10

20

30

40

50

【0565】

工程1

1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(XXVIII)(1.542g、6.72mmol)およびHATU(2.56g、6.72mmol)の攪拌溶液にDIPEA(2.349mL、13.45mmol)を加えた。10分後、6-ブロモイソキノリン-3-アミン(XII)(1g、4.48mmol)を加えた後、DMAP(0.110g、0.897mmol)を加え、混合物を70℃に終夜加熱した。混合物のLC/MSはアミンから生成物への変換完了を示した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をEtOAcに取り込み、水、飽和NaHCO₃水溶液、およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧除去し、残渣を高真空乾燥させて粗生成物tert-ブチル 4-((6-ブロモイソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(XXIX)を褐色ゴム状固体(2.29g、5.27mmol、収率11.8%)として得た。精製せずに次の工程に使用した。

10

【0566】

工程2

tert-ブチル 4-((6-ブロモイソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(XXIX)(1.0g、2.302mmol)のDCM(4.0mL)中攪拌溶液にTFA(4.0mL、51.9mmol)を滴下し、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧蒸発させ、残渣を7N NH₃/MeOHで中和し、濃縮し、高真空乾燥させてN-(6-ブロモイソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドを濃褐色固体(0.769g、2.302mmol、収率100%)として得た。精製せずに次の工程に使用した。ESIMS C₁₅H₁₆BrN₃Oの実測値m/z 336.1 (⁸¹BrM+H)。

20

【0567】

工程3

N-(6-ブロモイソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(0.769g、2.30mmol)および炭酸カリウム(1.271g、9.20mmol)のMeCN(10ml)中攪拌懸濁液に1,1,1-トリフルオロ-3-ヨードプロパン(0.270mL、2.300mmol)を加えた。次に混合物を90℃に終夜加熱した。別の等量の1,1,1-トリフルオロ-3-ヨードプロパン(0.270mL、2.300mmol)を加え、加熱を2日目の夜にわたって90℃で続けた。反応混合物をシリカに吸収させ、EtOAc/ヘキサン(0→100%)、次にCHCl₃/MeOH(0→100%、これにより未反応出発原料を回収)を使用するISCOで精製した。純粋画分を一緒にし、濃縮し、残渣をジエチルエーテルに懸濁させ、超音波処理し、固体を濾取し、高真空乾燥させてN-(6-ブロモイソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド(XXX)を帯黄白色固体(0.31g、0.720mmol、収率31.3%)として得た。

30

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1.57 - 1.71 (m, 2 H), 1.79 (br d, *J*=11.80 Hz, 2 H),

1.89 - 2.01 (m, 2 H), 2.41 - 2.60 (m, 5 H), 2.88 - 2.98 (m, 2 H), 7.63 (dd, *J*=8.78, 1.92 Hz, 1 H),

8.00 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J*=1.37 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 10.61 (s, 1 H);

ESIMS found for C₁₈H₁₉BrF₃N₃O *m/z* 432.3 (⁸¹BrM+H)

【0568】

工程4

N-(6-ブロモイソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド(XXX)(0.170g、0.395mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.150g、0.593mmol)、酢酸カリウム(0.116g、1.185mmol)、およびPd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂付加体(0.032g、0.040mmol)の溶液をジオキサン(2.5mL)に取り込んだ。N₂ガスを混合物に10分間吹き込んだ後、混合物を95℃に5時間加熱してN-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド(XXXI)を生成した。ESIMS C₂₄H₃₁BF₃N₃O₃の実測値m/z 478.1 (M+1)。ワークアップまたはさらなる精製なしに次の工程に使用した。

40

【0569】

工程5

上記溶液に4-ブロモ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール(XXXII)(0.064g、0.395mmol)

50

、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂付加体(0.032g、0.040mmol)、および2M炭酸カリウム水溶液(0.395mL、0.790mmol)を加えた。反応混合物を95℃で終夜加熱した。反応混合物をシリカに吸収させ、CHCl₃/MeOH中7N NH₃(0→5%)を使用するISCOで、続いて分取TLCで精製してN-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド(271)をベージュ色固体(0.011g、0.025mmol、収率6.44%)として得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1.60 - 1.73

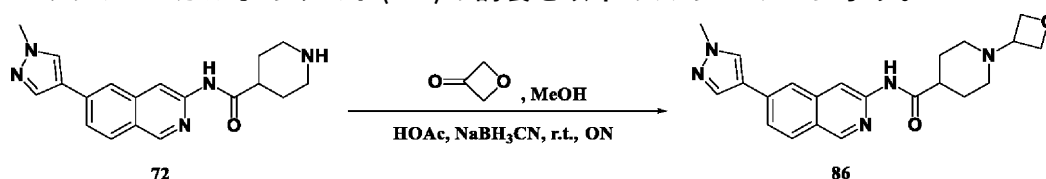
(m, 2 H), 1.76 - 1.84 (m, 2 H), 1.92 - 2.01 (m, 2 H), 2.41 - 2.60 (m, 5 H), 2.94 (br d, *J*=11.25 Hz, 2 H), 4.14 (s, 3 H), 8.01 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₃N₆O *m/z* 433.2 (M+1)

10

【0570】

実施例2

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキシタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(86)の調製を以下のスキーム12に示す。



20

スキーム12

【0571】

工程1

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(72)(0.095g、0.283mmol)のMeOH(1.5mL)溶液にオキシタン-3-オン(0.027mL、0.425mmol)を加えた後、HOAc(0.081mL、1.416mmol)を加えた。混合物を20分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.027g、0.425mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をEtOAc/飽和NaHCO₃水溶液の間で分配し、有機層を分離し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧除去し、粗生成物をISCO(0→5% CHCl₃/MeOH中7N NH₃)で精製した。純粋画分を一緒にし、濃縮し、残渣をDCMに懸濁させ、超音波処理し、固体を濾取してN-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキシタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(86)を帯黄白色固体(62.0mg、0.158mmol、収率56.0%)として得た。

30

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 1.74 - 1.86 (m, 4 H), 2.52 - 2.60 (m, 1 H), 2.71 - 2.80 (m, 2 H), 3.38 (quin, *J*=6.45 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.43 (t, *J*=6.17 Hz, 2 H), 4.53 (t, *J*=6.59 Hz, 2 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.48 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₅N₅O₂ *m/z* 392.2 (M+1)

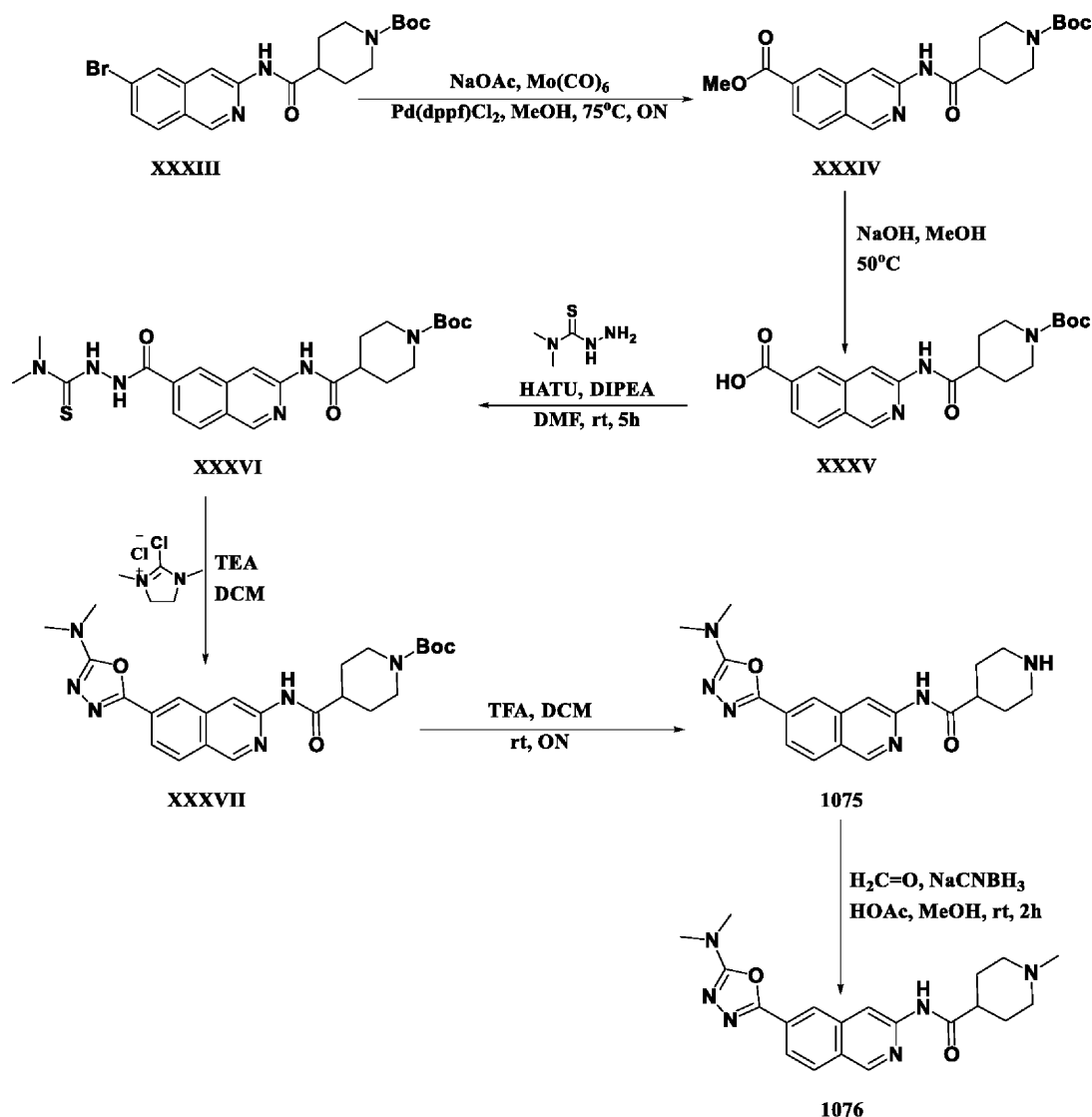
40

【0572】

実施例3

N-(6-(5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(1075)およびN-(6-(5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド(1076)の調製を以下のスキーム13に示す。

50



スキーム13

【0573】

工程1

tert-ブチル 4-[(6-ブロモ-3-イソキノリル)カルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート (XXXIII) (1g、2.3mmol)、NaOAc (566.6mg、6.91mmol)、モリブデンヘキサカルボニル (953mg、3.45mmol)、および Pd(dppf)Cl₂ (376mg、0.46mmol) の MeOH (20mL) 中混合物を 75°C で終夜加熱した。反応混合物をシリカゲルに吸収させ、(25%→100% EtOAc/ヘキサン) を使用するカラムクロマトグラフィーで精製してメチル 3-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボニル)アミノ]イソキノリン-6-カルボキシレート (XXXIV) (950mg、2.30mmol、収率99.8%) を灰色固体として得た。ESIMS C₂₂H₂₇N₃O₅ の実測値 m/z 414.2 (M+1)。

【0574】

工程2

メチル 3-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボニル)アミノ]イソキノリン-6-カルボキシレート (XXXIV) (950mg、2.3mmol) の MeOH (15mL) 中攪拌溶液に 2N NaOH 水溶液 (2.3mL、4.6mmol) を加え、混合物を 50°C に加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を水に取り込み、1N HCl で酸性化し、得られた固体を濾取し、水で洗浄し、高真空乾燥させて 3-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボニル)アミノ]イソキノリン-6-カルボン酸 (XXXV) (900mg、2.25mmol、収率98.1%) を褐色固体として得た。ESIMS

C₂₁H₂₅N₃O₅の実測値 m/z 400.2 (M+1)。

【0575】

工程3

3-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボニル)アミノ]イソキノリン-6-カルボン酸(XXXV)(0.5g、1.26mmol)、HATU(0.48g、1.26mmol)、およびN-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン(0.66mL、3.77mmol)のDMF(10mL)中混合物を10分間攪拌した。次に3-アミノ-1,1-ジメチルチオ尿素(0.18g、1.51mmol)を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をCHCl₃に取り込み、飽和NaHCO₃、H₂O、およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、次に濃縮乾固させてtert-ブチル 4-[[6-[(ジメチルカルバモチオイルアミノ)カルバモイル]-3-イソキノリル]カルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート(XXXVI)(600mg、1.20mmol、収率95.4%)を褐色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。ESIMS C₂₄H₃₂N₆O₄Sの実測値 m/z 501.2 (M+1)。

【0576】

工程4

tert-ブチル 4-[[6-[(ジメチルカルバモチオイルアミノ)カルバモイル]-3-イソキノリル]カルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート(XXXVI)(600mg、1.2mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチル-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イウムクロリド(405.2mg、2.4mmol)、およびN,N-ジエチルエタンアミン(0.5mL、3.6mmol)のDCM(10mL)中混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(0→10% 7N-NH₃-MeOH/CHCl₃)で精製してtert-ブチル 4-[[6-[5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-イソキノリル]カルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート(XXXVII)(60mg、0.129mmol、収率10.7%)を褐色固体として得た。ESIMS C₂₄H₃₀N₆O₄の実測値 m/z 467.2 (M+1)。

【0577】

工程5

tert-ブチル 4-[[6-[5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-イソキノリル]カルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート(XXXVII)(60mg、0.130mmol)のDCM(2mL)中攪拌溶液にTFA(0.2mL、2.57mmol)を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルに吸収させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(0→10% 7N-NH₃-MeOH/CHCl₃)で精製してN-[6-[5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-イソキノリル]ピペリジン-4-カルボキサミド(1075)(32mg、0.087mmol、収率67.9%)を白色固体として得た。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.54 (2 H, qd, $J=12.17, 4.12$ Hz),

1.71 (2 H, br d, $J=10.43$ Hz), 2.44 - 2.49 (2 H, m), 2.65 (1 H, tt, $J=11.49, 3.60$ Hz), 2.98 (2 H, br d, $J=12.08$ Hz), 3.13 (6 H, s), 7.96 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.15 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.35 (1 H, s), 8.59 (1 H, s), 9.17 (1 H, s), 10.55 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₂N₆O₂ m/z 367.2 (M+1)

【0578】

工程6

N-[6-[5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-イソキノリル]ピペリジン-4-カルボキサミド(1075)(27mg、0.070mmol)、NaBH₃CN(14.03mg、0.070mmol)、および触媒量のHOAcにMeOH(2mL)中混合物を30分間攪拌し、ホルムアルデヒド(2.21mg、0.070mmol)を加え、攪拌を2時間続けた。反応混合物を最小量の飽和NH₄Cl水溶液で反応停止させ、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルに吸着させ、クロマトグラフィー(0→20% 7N-NH₃-MeOH/CHCl₃)で精製してN-[6-[5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-イソキノリル]-1-メチル-ピペリジン-4-カルボキサミド(1076)(25mg、0.066mmol、収率89.2%)を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

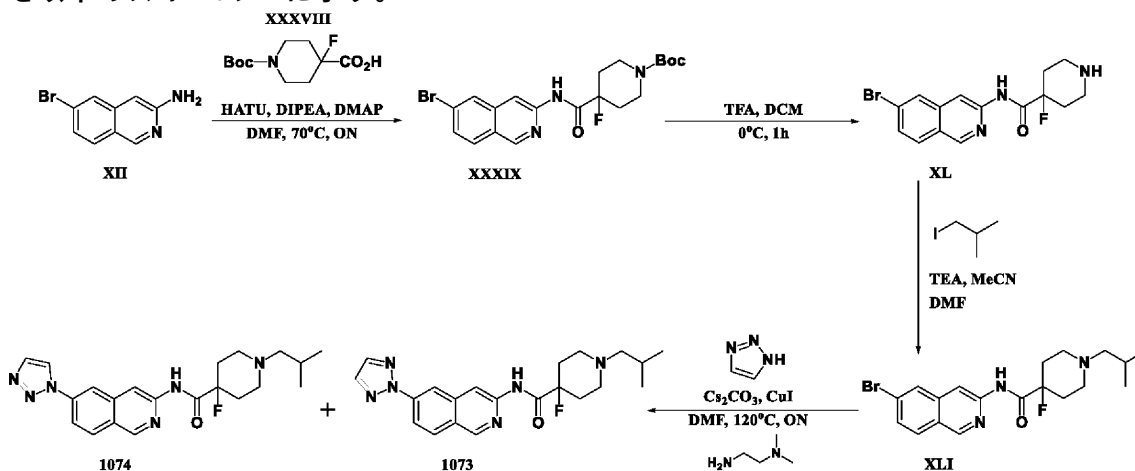
^1H NMR (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

1.62 - 1.74 (2 H, m), 1.74 - 1.81 (2 H, m), 1.87 (2 H, td, $J=11.66, 2.20$ Hz), 2.16 (3 H, s), 2.51 - 2.56 (1 H, m), 2.77 - 2.85 (2 H, m), 3.13 (6 H, s), 7.96 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.15 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.35 (1 H, s), 8.59 (1 H, s), 9.18 (1 H, s), 10.61 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 381.2 (M+1)

【0579】

実施例4

N-(6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド(1074)およびN-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド(1075)の調製を以下のスキーム14に示す。



スキーム14

【0580】

工程1

1-tert-ブトキシカルボニル-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボン酸(XXXVIII)(1.07mL、13.99mmol)、HATU(7.09g、18.65mmol)、およびDIPEA(4.87mL、27.97mmol)のDMF(40mL)中混合物を10分間攪拌した。次に、6-ブロモイソキノリン-3-アミン(XII)(2.08g、9.32mmol)およびDMAP(0.23g、1.86mmol)を加えた後、混合物を80°Cに終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAc/飽和 NaHCO_3 の間で分配し、有機層を分離し、水およびブラインで洗浄した。次に有機物を分離し、乾燥させ(MgSO_4)、次に濃縮乾固させた。次に粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(0→40% EtOAc/ヘキサン)で精製した。所望の画分を減圧下で濃縮乾固させ、ヘキサンで再結晶してtert-ブチル4-[(6-ブロモ-3-イソキノリル)カルバモイル]-4-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート(XXXIX)(2.94g、6.50mmol、収率69.7%)を白色固体として得た。ESIMS $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrFN}_3\text{O}_3$ の実測値 m/z 452.1 ($^{79}\text{BrM}+1$)。

【0581】

工程2

tert-ブチル 4-[(6-ブロモ-3-イソキノリル)カルバモイル]-4-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート(XXXIX)(1.92g、4.24mmol)のDCM(8mL)懸濁液にTFA(8mL、103.84mmol)を0°Cで加え、混合物を1時間攪拌した。溶媒を濃縮し、 CHCl_3 (3X)でトリチュレートし、得られた固体を高真空乾燥させてN-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボキサミド(XL)(1.979g、4.24mmol、収率100%)を帯黄白色固体として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESIMS $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrFN}_3\text{O}$ の実測値 m

/z 352.0 ($^{79}\text{BrM}+1$).

【0582】

工程3

N-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボキサミド(XL)(1.98g、4.24mmol)のMeCN(20mL)懸濁液に1-ヨード-2-メチル-プロパン(0.98mL、8.48mmol)を加え、混合物を30分間攪拌した。溶媒を濃縮し、7N NH_3 /MeOHで処理し、シリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(0→30% CHCl_3 /10% 7N NH_3 MeOH)で精製してN-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-4-フルオロ-1-イソブチル-ピペリジン-4-カルボキサミド(XLI)(1.4g、3.43mmol、収率80.9%)をベージュ色固体として得た。ESIMS $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrFN}_3\text{O}$ の実測値m/z 408.1 ($^{79}\text{BrM}+1$)。 10

【0583】

工程4

N-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-4-フルオロ-1-イソブチル-ピペリジン-4-カルボキサミド(XLI)(150mg、0.370mmol)、1H-トリアゾール(0.04mL、0.730mmol)、 Cs_2CO_3 (239mg、0.730mmol)、N,N-ジメチルエチレンジアミン(6.48mg、0.070mmol)、およびCuI(0.04mL、0.040mmol)のDMF(2mL)中混合物を N_2 ガスで10分間掃流した。次に混合物を120℃に終夜加熱した。反応混合物をセライトを通じて濾過し、濾液に水を加え、EtOAcで抽出した。有機物を分離し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をRP-HPLCで精製した。純粋画分を一緒にし、減圧乾燥させてN-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド(1073)(3.5mg、0.008mmol、収率2.2%)を帯黄白色固体として； 20

^1H NMR (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.88 (6 H, d, $J=6.59$ Hz),

1.79 (1 H, dquin, $J=13.55$, 6.84, 6.84, 6.84, 6.84 Hz), 1.92 - 2.02 (2 H, m), 2.05 - 2.21 (6 H, m),

2.75 - 2.82 (2 H, m), 8.25 (2 H, s), 8.26 - 8.29 (1 H, m), 8.29 - 8.33 (1 H, m), 8.52 (1 H, d, $J=1.37$

Hz), 8.56 (1 H, s), 9.25 (1 H, s), 10.02 (1 H, br d, $J=3.29$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}$ m/z

397.0 (M+1)

；また、N-(6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)イソキノリン-3-イル)-4-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド(1074)(2mg、0.005mmol、収率1.2%)を帯黄白色固体として得た； 30

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.88 (6 H, d, $J=6.59$ Hz), 1.79 (1 H, dquin, $J=13.46$, 6.79, 6.79, 6.79, 6.79 Hz),

1.92 - 2.02 (2 H, m), 2.06 - 2.12 (2 H, m), 2.12 - 2.21 (4 H, m), 2.73 - 2.83 (2 H, m), 8.06 (1 H, d,

$J=1.10$ Hz), 8.19 (1 H, dd, $J=8.92$, 2.06 Hz), 8.34 (1 H, d, $J=9.06$ Hz), 8.53 (1 H, d, $J=1.92$ Hz),

8.58 (1 H, s), 9.03 (1 H, d, $J=1.10$ Hz), 9.28 (1 H, s), 10.07 (1 H, br d, $J=3.84$ Hz); ESIMS found

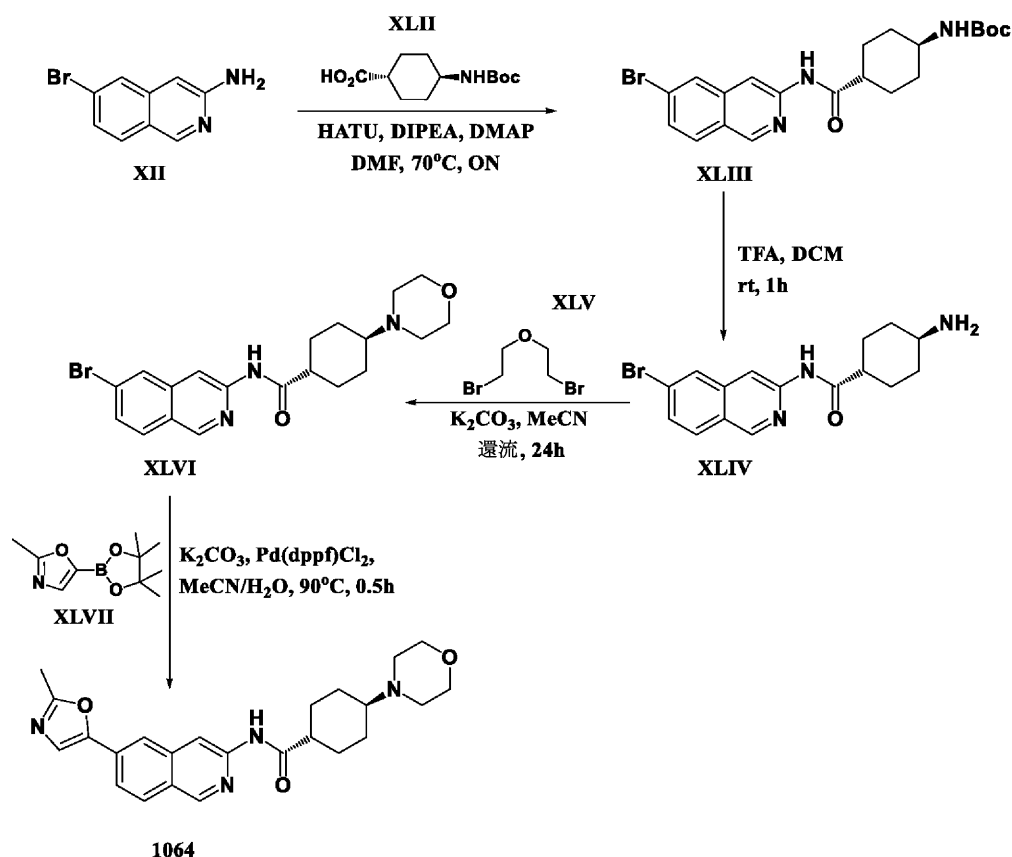
for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 397.0 (M+1) 40

。

【0584】

実施例5

trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド(1064)の調製を以下のスキーム15に示す。



【0585】

工程1

trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸(XLII)(1.15mL、56.04mmol)、HATU(21.31g、56.04mmol)、6-ブロモイソキノリン-3-アミン(XII)(10.g、44.83mmol)、およびDMAP(1.1g、8.97mmol)のDMF(100mL)中混合物にDIPEA(23.4mL、134.49mmol)を加えた。混合物を70℃で終夜撹拌した。反応混合物を冷却した後、水(800mL)を加え、約2時間撹拌した。固体を濾取し、飽和NH₄Cl水溶液、水、および飽和NaHCO₃水溶液で順次洗浄した。固体を高真空乾燥させてtert-ブチル trans-N-[4-[(6-ブロモ-3-イソキノリル)カルバモイル]シクロヘキシル]カルバメート(XLIII)(17.87g、39.86mmol、収率88.9%)を灰色固体として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESIMS C₂₁H₂₆BrN₃O₃の実測値m/z 448.1 (79BrM+1)。

【0586】

工程2

tert-ブチル trans-N-[4-[(6-ブロモ-3-イソキノリル)カルバモイル]シクロヘキシル]カルバメート(XLIII)(5.g、11.15mmol)のDCM(20mL)中撹拌溶液にTFA(10mL、129.8mmol)を加えた。混合物を25℃で1時間撹拌した。溶媒を濃縮し、残渣を7N NH₃/MeOHで処理した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(25→100% CHCl₃/CHCl₃中10% 7N NH₃ MeOH)で精製した。純粋画分を一緒にし、濃縮し、残渣をEtOAcに懸濁させ、超音波処理し、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空乾燥させてtrans-4-アミノ-N-((6-ブロモ-3-イソキノリル)シクロヘキサンカルボキサミド(XLIV)(3g、8.61mmol、収率77.2%)をベージュ色固体として得た。ESIMS C₁₆H₁₈BrN₃Oの実測値m/z 348.1 (79BrM+1)。

【0587】

工程3

trans-4-アミノ-N-((6-ブロモ-3-イソキノリル)シクロヘキサンカルボキサミド(XLIV)(55

0mg、1.58mmol)、1-ブromo-2-(2-ブromoエトキシ)エタン(XLV)(439.53mg、1.9mmol)、および K_2CO_3 (654.8mg、4.74mmol)のMeCN(8mL)中混合物を還流温度に24時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をDCMに取り込み、水およびブラインで洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ($MgSO_4$)、次に濃縮乾固させた。粗生成物をEtOAcに溶解させ、超音波処理し、固体を濾取し、高真空乾燥させて所望の生成物trans-N-(6-ブromo-3-イソキノリル)-4-モルホリノ-シクロヘキサンカルボキサミド(XLVI)(320mg、0.765mmol、収率48.4%)を帯黄白色固体として得た。ESIMS $C_{20}H_{24}BrN_3O_2$ の実測値 m/z 418.1 ($^{79}BrM+1$)。

【0588】

工程4

2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)オキサゾール(XLVI I)(62.5mg、0.300mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 付加体(9.76mg、0.010mmol)、およびtrans-N-(6-ブromo-3-イソキノリル)-4-モルホリノ-シクロヘキサンカルボキサミド(XLVI)(100mg、0.240mmol)のMeCN(1mL)中混合物に2M K_2CO_3 水溶液(0.3mL、0.600mmol)を加えた。 N_2 ガスを混合物に10分間吹き込んだ後、溶液を90℃に0.5時間加熱した。有機層を慎重に分離し、シリカゲルに吸収させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(0→40% $CHCl_3/MeOH$ 中10% 7N NH_3)、続いて分取TLCで精製した。精製物をEtOAcに懸濁させ、超音波処理し、固体を濾取し、高真空乾燥させてtrans-N-[6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)-3-イソキノリル]-4-モルホリノ-シクロヘキサンカルボキサミド(1064)(18mg、0.043mmol、収率17.9%)を帯黄白色固体として得た。

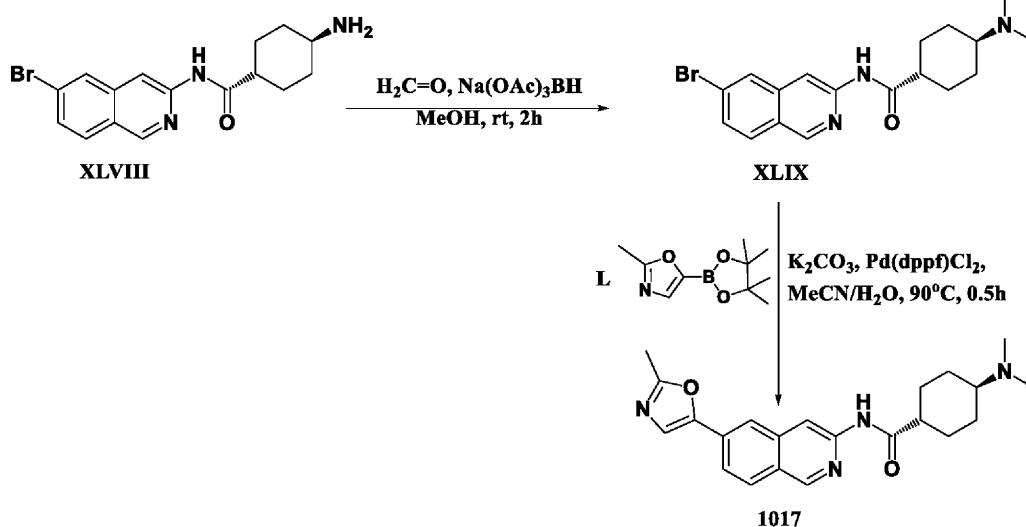
^1H NMR

(499 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.16 - 1.27 (2 H, m), 1.42 - 1.56 (2 H, m), 1.91 (4 H, br t, $J=11.80$ Hz), 2.17 - 2.27 (1 H, m), 2.44 - 2.49 (4 H, m), 2.53 (3 H, s), 3.26 - 3.30 (1 H, m), 3.54 - 3.58 (4 H, m), 7.78 (1 H, s), 7.79 - 7.83 (1 H, m), 8.09 (2 H, dd, $J=4.80, 3.98$ Hz), 8.50 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 10.51 (1 H, s); ESIMS found for $C_{24}H_{28}N_4O_3$ m/z 421.2 (M+1)

【0589】

実施例6

trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド(1017)の調製を以下のスキーム16に示す。



スキーム 16

【0590】

工程1

trans-4-アミノ-N-(6-ブロモ-3-イソキノリル)シクロヘキサンカルボキサミド(XLVIII)(3 g、8.61mmol)のMeOH(50mL)中攪拌溶液にホルムアルデヒド(8.64mL、42.93mmol)を加えた。15分後、Na(OAc)₃BH(9.1g、42.93mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を水に取り込み、1N NaOH溶液で塩基性化し、CHCl₃で抽出した。有機層を分離し、水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を濃縮し、粗生成物をジエチルエーテルに懸濁させ、超音波処理し、固体を濾取し、高真空乾燥させて所望の生成物trans-N-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサンカルボキサミド(XLIX)(2.28g、6.06mmol、収率70.3%)をベージュ色固体として得た。ESIMS C₁₈H₂₂BrN₃Oの実測値m/z 376.1 (79BrM+1)。

10

【0591】

工程2

2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)オキサゾール(L)(138.9mg、0.660mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂付加体(43.4mg、0.050mmol)、2M K₂CO₃水溶液(0.66mL、1.33mmol)、およびtrans-N-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサンカルボキサミド(XLIX)(200mg、0.530mmol)のMeCN(2.5mL)中混合物に。N₂ガスを混合物に10分間吹き込んだ後、溶液をマイクロ波で110℃に30分間加熱した。有機層を慎重に分離し、シリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(0→50% CHCl₃/CHCl₃中10% 7N NH₃ MeOH)で精製した。純粋画分を一緒にし、濃縮し、生成物をEtOAcに懸濁させ、超音波処理し、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空乾燥させてtrans-4-(ジメチルアミノ)-N-[6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)-3-イソキノリル]シクロヘキサンカルボキサミド(1017)(92mg、0.243mmol、収率45.7%)をベージュ色固体として得た。

20

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 - 1.23

(2 H, m), 1.43 - 1.54 (2 H, m), 1.83 - 1.95 (4 H, m), 2.10 - 2.16 (1 H, m), 2.18 (6 H, s), 2.44 - 2.49

(1 H, m), 2.53 (3 H, s), 7.78 (1 H, s), 7.79 - 7.84 (1 H, m), 8.06 - 8.13 (2 H, m), 8.50 (1 H, s), 9.10

(1 H, s), 10.49 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₆N₄O₂ m/z 379.2 (M+1)

【0592】

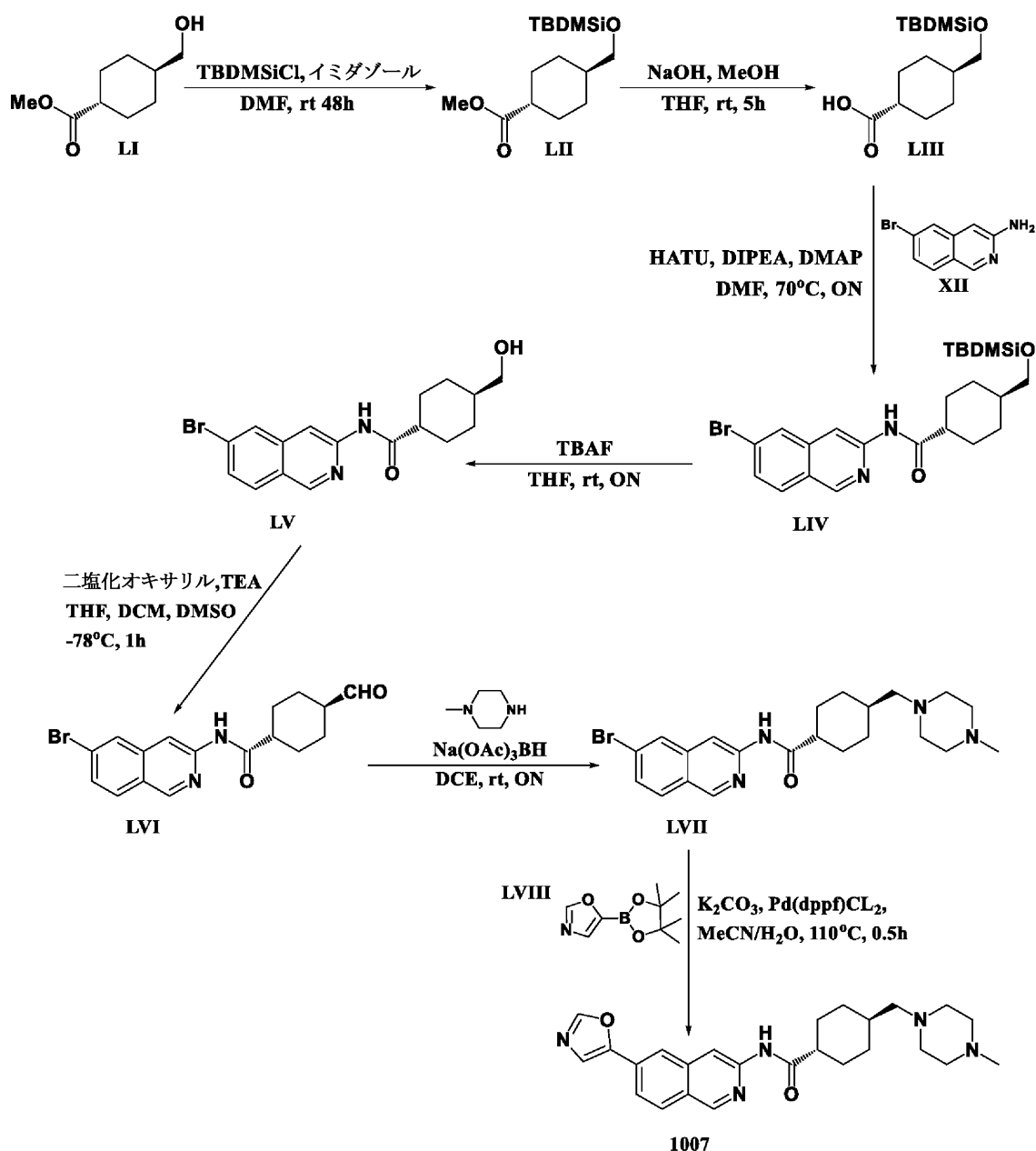
30

実施例7

trans-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド(1007)の調製を以下のスキーム17に示す。

40

50



スキーム17

【0593】

工程1

メチル trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボキシレート(LI)(5.0g、29.03 mmol)、イミダゾール(3.95g、58.07mmol)、およびtert-ブチル-クロロ-ジメチル-シラン(4.81g、31.94mmol)のDMF(50mL)中混合物を室温で48時間攪拌した。溶媒を1/2量に濃縮し、水(200mL)を加え、MTBEで抽出した。有機層を分離し、1N HCl、H₂O、およびブラインで洗浄した。有機物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を濃縮乾固させてメチル trans-4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]シクロヘキサンカルボキシレート(LII)(8.09g、28.24mmol、収率97.3%)を無色油状物として得た。ESIMS C₁₅H₃₀O₃Siの実測値m/z 287.1 (M+1)。

【0594】

工程2

THF(20mL)およびMeOH(20mL)の混合物中のメチル trans-4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]シクロヘキサンカルボキシレート(LII)(8.05g、28.1mmol)の攪拌

溶液に2M NaOH溶液(28.1mL、56.2mmol)を加えた。混合物を室温で5時間攪拌した。溶媒を1/3量に減少させ、1N HClで酸性化し、得られた固体を濾過し、水で洗浄し、高真空乾燥させて所望の生成物5グラムを得た。濾液をEtOAc(2x)で抽出し、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、減圧乾燥させてさらに1.1gのtrans-4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]シクロヘキサンカルボン酸(LIII)(合計6.1g、22.39mmol、収率79.7%)を白色固体として得た。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.01 (6 H, s), 0.83 - 0.87 (8

H, m), 0.88 - 0.96 (2 H, m), 1.19 - 1.32 (2 H, m), 1.32 - 1.43 (1 H, m), 1.74 (2 H, br dd, *J*=13.31, 3.16 Hz), 1.84 - 1.94 (2 H, m), 2.09 (1 H, tt, *J*=12.18, 3.46 Hz), 3.38 (2 H, d, *J*=6.31 Hz), 11.98 (1 H, br s); ESIMS found for C₁₄H₂₈O₃Si *m/z* 273.1 (M+1)

10

【 0 5 9 5 】

工程3

DIPEA(5.86mL、33.62mmol)、DMAP(0.27g、2.24mmol)、およびHATU(5.11g、13.45mmol)のDMF(30mL)中混合物を10分間攪拌した。次に6-ブロモイソキノリン-3-アミン(XII)(2.5g、11.21mmol)を加えた後、trans-4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]シクロヘキサンカルボン酸(LIII)(3.66g、13.45mmol)を加えた。混合物を70°Cに終夜加熱した。さらなる0.5当量のHATUを加え、混合をさらに6時間続けた。溶媒を濃縮し、残渣をEtOAcに取り込み、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。次に有機層を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(0→30% EtOAc/ヘキサン)で精製した。純粋画分を一緒にし、濃縮してtrans-N-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]シクロヘキサンカルボキサミド(LIV)(2.25g、4.71mmol、収率42.0%)を結晶性帯黄白色固体として得た。

20

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.03 (6 H, s), 0.87 (9 H, s), 0.98 (2 H, qd, *J*=12.72, 3.29 Hz), 1.38 - 1.51 (3 H, m), 1.73 - 1.82 (2 H, m), 1.85 - 1.92 (2 H, m), 2.46 - 2.55 (1 H, m), 3.41 (2 H, d, *J*=6.04 Hz), 7.62 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.78 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.16 (1 H, d, *J*=1.65 Hz), 8.44 (1 H, s), 9.13 (1 H, s), 10.53 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₃₃BrN₂O₂Si *m/z* 477.2 (⁷⁹BrM+1)

30

【 0 5 9 6 】

工程4

trans-N-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]シクロヘキサンカルボキサミド(LIV)(2.24g、4.69mmol)のTHF(10mL)中攪拌溶液にTBAFのTHF中1M溶液(7.04mL、7.04mmol)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した(LCMSによりモニタリング)。水を反応混合物に加え、EtOAc(2x)で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を濃縮し、粗生成物をEtOAcに懸濁させ、超音波処理し、固体を濾取し、高真空乾燥させてtrans-N-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボキサミド(LV)(1.437g、3.96mmol、収率84.3%)を明ベージュ色固体として得た。ESIMS C₁₇H₁₉BrN₂O₂の実測値*m/z* 363.1 (⁷⁹BrM+1)。

40

【 0 5 9 7 】

工程5

DMSO(0.59mL、8.26mmol)のDCM(3mL)中攪拌溶液にAr下、-78°CでDCM(1mL)中二塩化オキサリル(0.36mL、4.13mmol)を滴下した。15分後、THF(12mL)およびDMSO(0.5mL)の混合物中trans-N-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボキサミド(LV)(1.0g、2.75mmol)を加え、混合物を-78°Cで1時間攪拌した。次にTEA(1.15mL、8.26mmol)を加え、混合物を1時間攪拌し続け、室温に1時間昇温さ

50

せた。反応混合物をH₂OおよびDCMで希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮してtrans-4-ホルミル-N-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-イソキノリル]シクロヘキサンカルボキサミド(LVI)(215mg、0.593mmol、収率108.1%)を白色固体として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESIMS C₁₇H₁₇BrN₂O₂の実測値m/z 361.05 (⁷⁹BrM+1)。

【0598】

工程6

1-メチルピペラジン(0.23mL、2.03mmol)、trans-N-(6-ブromo-3-イソキノリル)-4-ホルミル-シクロヘキサンカルボキサミド(LVI)(490mg、1.36mmol)のDCE (6 mL)中混合物を20分間攪拌した。次にNa(OAc)₃BH(431.2mg、2.03mmol)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃、H₂O、およびブラインで洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、次に濃縮乾固させてtrans-N-(6-ブromo-3-イソキノリル)-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]シクロヘキサンカルボキサミド(LVII)(610mg、1.37mmol、収率100%)をベージュ色固体として得た。ESIMS C₂₂H₂₉BrN₄Oの実測値m/z 445.1 (⁷⁹BrM+1)。

【0599】

工程7

5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)オキサゾール(LVIII)(54.7mg、0.280mmol)、Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂付加体(18.3mg、0.020mmol)、およびtrans-N-(6-ブromo-3-イソキノリル)-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]シクロヘキサンカルボキサミド(LVII)(100mg、0.220mmol)の混合物をMeCN(1mL)に取り込み、2M K₂CO₃水溶液(0.28mL、0.560mmol)を加えた。N₂ガスを混合物に10分間吹き込んだ後、110℃に0.5時間加熱した。有機層を分離し、シリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(10→80% CHCl₃/CHCl₃中10% 7N NH₃ MeOH)で精製した。純粋画分を一緒にし、濃縮し、残渣をEtOAc/ジエチルエーテル混合物に懸濁させ、超音波処理し、得られた固体を濾取し、減圧乾燥させてtrans-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-N-(6-オキサゾール-5-イル-3-イソキノリル)シクロヘキサンカルボキサミド(1007)(25mg、0.058mmol、収率25.7%)を明褐色固体として得た。

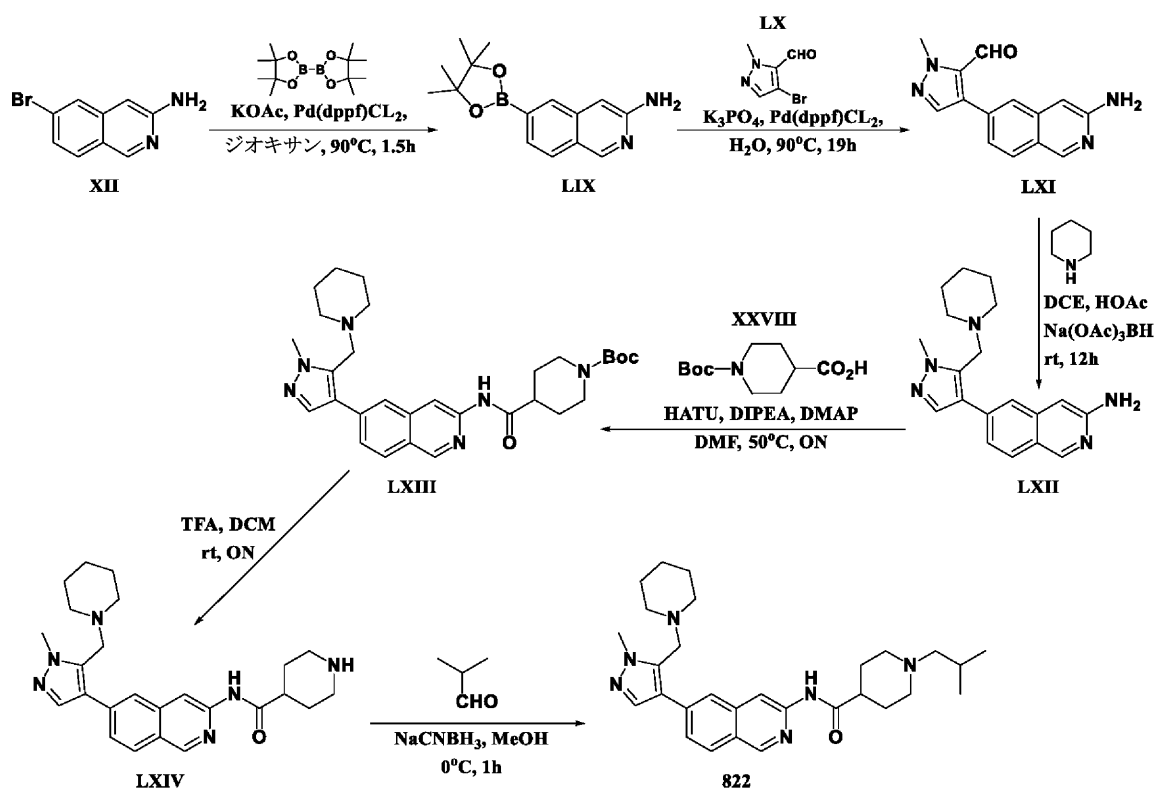
¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

0.83 - 0.96 (2 H, m), 1.41 - 1.54 (3 H, m), 1.79 - 1.92 (4 H, m), 2.08 (2 H, d, *J*=7.41 Hz), 2.14 (3 H, s), 2.31 (8 H, br s), 2.52 - 2.56 (1 H, m), 7.86 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.12 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.18 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.57 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.50 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₃₁N₅O₂ *m/z* 434.2 (M+1)

【0600】

実施例8

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(822)の調製を以下のスキーム18に示す。



スキーム18

【0601】

工程1~2

6-ブロモイソキノリン-3-アミン(XII)(4.0g、17.93mmol)、Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂付加体(1.03g、1.26mmol)、KOAc(4.39g、44.83mmol)、および4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(5.01g、19.72mmol)の1,4-ジオキサン(50mL)中混合物にN₂を2分間吹き込んだ。反応混合物を密封し、90℃で1.5時間加熱した。反応液を室温に冷却し、濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をジオキサン(50mL)に取り込んだ。懸濁液に4-ブromo-2-メチル-ピラゾール-3-カルボアルデヒド(LX)(3.39g、17.93mmol)、続いてK₃PO₄(9.52g、44.83mmol)、Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂付加体(1.03g、1.26mmol)、および水(15mL)を加えた。混合物をN₂で1分間掃流し、密封し、再度90℃で19時間加熱した。混合物を室温に冷却し、約20mLに濃縮した。濃縮物をEtOAcで希釈し、セライトパッドを通じて濾過した。濾液を水で希釈し、有機層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をエーテル中でトリチュレートし、得られた固体を濾過して4-(3-アミノ-6-イソキノリル)-2-メチル-ピラゾール-3-カルボアルデヒド(LXI)(4.1g、16.2mmol、収率90.6%)を褐色固体として得た。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.01 (6 H, s), 0.86 (9 H, s), 0.88 - 1.00 (2 H, m), 1.23 - 1.35 (2 H, m), 1.35 - 1.46 (1 H, m), 1.69 - 1.79 (2 H, m), 1.85 - 1.95 (2 H, m), 2.21 (1 H, tt, *J*=12.21, 3.57 Hz), 3.38 (2 H, d, *J*=6.31 Hz), 3.57 (3 H, s) ESIMS found for C₁₄H₁₂N₄O *m/z* 252.95 (M+1)

【0602】

工程3

4-(3-アミノ-6-イソキノリル)-2-メチル-ピラゾール-3-カルボアルデヒド(LXI)(1.07g、4.25mmol)、ピペリジン(0.84mL、8.51mmol)、および触媒量のHOAcのDCE(10mL)中混合物を30分間攪拌した。Na(OAc)₃BH(1.8g、8.51mmol)を加え、攪拌を室温で12時

間続けた。反応混合物を最小量の飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、クロマトグラフィー(0→20% 7N NH₃-MeOH/CHCl₃)で精製して6-[1-メチル-5-(1-ピペリジルメチル)ピラゾール-4-イル]イソキノリン-3-アミン(LXII)(800mg、2.49mmol、収率58.5%)を白色固体として得た。ESIMS C₁₉H₂₃N₅の実測値m/z 322.2 (M+1)。

【0603】

工程4

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸(XXVIII)(1.15mL、1.63mmol)、HATU(703.87mg、1.85mmol)、およびDIPEA(0.57mL、3.27mmol)のDMF(5mL)中混合物を10分間攪拌した。この混合物に6-[1-メチル-5-(1-ピペリジルメチル)ピラゾール-4-イル]イソキノリン-3-アミン(LXII)(350mg、1.09mmol)およびDMAP(26.61mg、0.220mmol)を加え、混合物を50℃で終夜攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣をEtOAcに取り込み、飽和NaHCO₃、水、およびブラインで洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、次に濃縮乾固させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(25%→100% EtOAc/ヘキサン)で精製した。純粋画分を一緒にし、濃縮し、残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、超音波処理し、固体を濾取し、高真空乾燥させてtert-ブチル 4-[[6-[1-メチル-5-(1-ピペリジルメチル)ピラゾール-4-イル]-3-イソキノリル]カルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート(LXIII)(550mg、1.03mmol、収率94.8%)を濃ベージュ色固体として得た。ESIMS C₃₀H₄₀N₆O₃の実測値m/z 533.3 (M+1)。

【0604】

工程5

tert-ブチル 4-[[6-[1-メチル-5-(1-ピペリジルメチル)ピラゾール-4-イル]-3-イソキノリル]カルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート(LXIII)(300mg、0.560mmol)のDCM(5mL)中攪拌溶液にTFA(1.23mL、15.91mmol)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルに吸着させ、カラムクロマトグラフィー(0→10% 7N.NH₄-MeOH/CHCl₃)で精製し、純粋画分を濃縮し、固体をMeOHでトリチュレートし、濾過し、乾燥させてN-[6-[1-メチル-5-(1-ピペリジルメチル)ピラゾール-4-イル]-3-イソキノリル]ピペリジン-4-カルボキサミド(LXIV)(191mg、0.441mmol、収率78.4%)を白色固体として得た。ESIMS C₂₅H₃₂N₆Oの実測値m/z 433.3 (M+1)。

【0605】

工程6

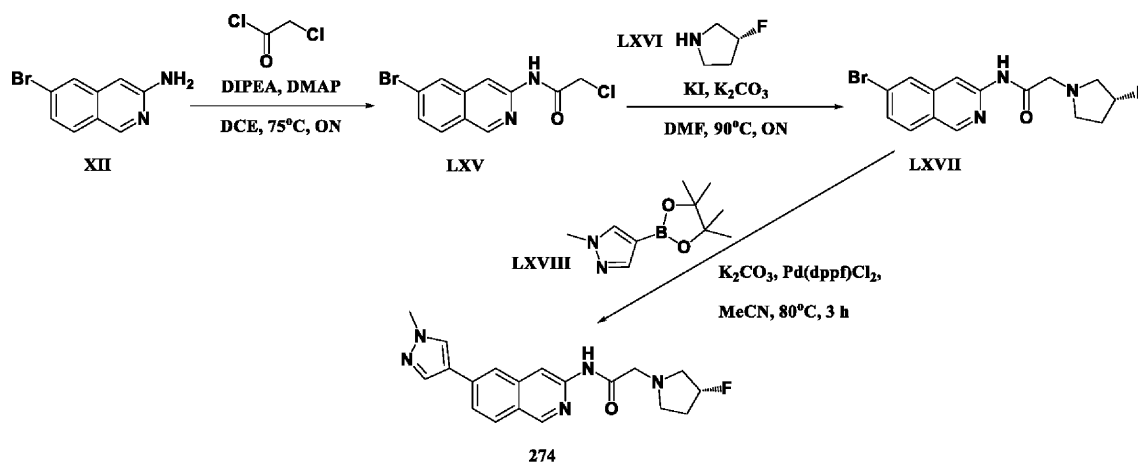
N-[6-[1-メチル-5-(1-ピペリジルメチル)ピラゾール-4-イル]-3-イソキノリル]ピペリジン-4-カルボキサミド(LXIV)(95mg、0.220mmol)および2-メチルプロパナール(0.06mL、0.660mmol)のMeOH(2mL)中攪拌混合物にNaCNBH₃(27.6mg、0.440mmol)を0℃で加えた。混合物を室温で30分間～1時間攪拌した。反応混合物を最小量の飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止させ、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルに吸着させ、クロマトグラフィー(0→10% 7N.NH₃-MeOH/CHCl₃)で精製して1-イソブチル-N-[6-[1-メチル-5-(1-ピペリジルメチル)ピラゾール-4-イル]-3-イソキノリル]ピペリジン-4-カルボキサミド(822)(30mg、0.061mmol、収率28.0%)をベージュ色固体として得た。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.86 (6 H, d, *J*=6.59 Hz), 1.33 - 1.42 (2 H, m), 1.45 - 1.53 (4 H, m), 1.61 - 1.72 (2 H, m), 1.72 - 1.81 (3 H, m), 1.86 (2 H, td, *J*=11.60, 1.78 Hz), 2.02 (2 H, d, *J*=7.41 Hz), 2.36 (4 H, br s), 2.52 - 2.59 (1 H, m), 2.86 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 3.65 (2 H, s), 3.91 (3 H, s), 7.68 (1 H, dd, *J*=8.37, 1.51 Hz), 7.79 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, *J*=9.33 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.46 (1 H, s), 9.07 (1 H, s), 10.46 (1 H, s); ESIMS found for C₂₉H₄₀N₆O *m/z* 489.3 (M+1)

【0606】

実施例9

2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-イソキノリル]アセトアミド(274)の調製を以下のスキーム19に示す。



スキーム 19

【0607】

工程1

6-ブロモイソキノリン-3-アミン(XII)(1.0g、4.48mmol)およびDMAP(109.5mg、0.90mmol)のDCE(35mL)中撹拌懸濁液にDIPEA(3.12mL、17.93mmol)を加えた後、2-クロロアセチルクロリド(1.07mL、13.45mmol)を加えた。混合物を75℃に終夜加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、DCMで希釈し、H₂Oおよびブラインで洗浄した後、有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、次に濃縮乾固させた。次に、粗生成物をEtOAc/ヘキサン(0→100%)を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してN-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-2-クロロ-アセトアミド(LXV)を明黄色固体(350mg、1.16mmol、収率26.1%)として得た。ESIMS C₁₁H₈BrClN₂Oの実測値m/z 298.9 (⁷⁹BrM+H)。

【0608】

工程2

N-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-2-クロロ-アセトアミド(LXV)(100mg、0.33mmol)、(3R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩(LXVI)(209.6mg、1.67mmol)、KI(0.02mL、0.33mmol)、およびK₂CO₃(461.4mg、3.34mmol)のDMF(2mL)溶液を90℃に終夜加熱した。次に反応液を濃縮乾固させ、残渣をEtOAcに取り込み、有機層を水、次にブラインで洗浄した。次に有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させた後、濃縮乾固させてN-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]アセトアミド(LXVII)を濃褐色高粘度ゴム状物(110mg、0.312mmol、収率94.6%)として得た。精製せずに次の工程に使用した。ESIMS C₁₅H₁₅BrFN₃Oの実測値m/z 352.2 (⁷⁹BrM+H)。

【0609】

工程3

N-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]アセトアミド(LXVII)(116.2mg、0.33mmol)、1-メチル-4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ(LXVIII)(103mg、0.50mmol)、Pd(dppf)Cl₂(27mg、0.03mmol)のMeCN(1.5mL)溶液に2M K₂CO₃水溶液(0.5mL、0.99mmol)を加えた。N₂ガスを混合物に10分間吹き込んだ後、80℃に3時間加熱した。有機層を慎重に分離し、シリカゲルに吸収させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(0→30% CHCl₃/MeOH中10% 7N NH₃)で精製した。純粋画分を濃縮し、残渣を最小量のEtOAcに懸濁させ、超音波処理し、得られた固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-イソキノリル]アセトアミド(274)を白色固体(58.0mg、0.164mmol、収率49.7%)として得た。

10

20

30

40

50

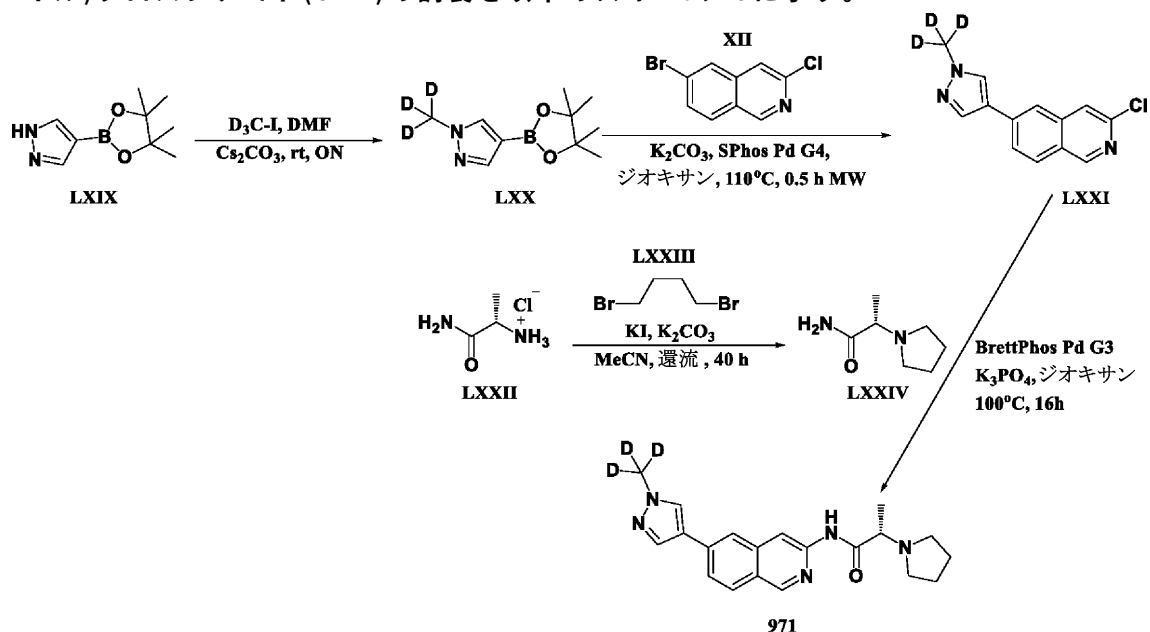
¹H NMR

(DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1.88 - 2.03 (m, 1 H), 2.12 - 2.28 (m, 1 H), 2.53 - 2.61 (m, 1 H), 2.86 (ddd, *J*=32.40, 11.80, 4.95 Hz, 1 H), 2.95 - 3.04 (m, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 5.26 (ddd, *J*=55.80, 6.05, 4.95 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H); ESIMS found for C₁₉H₂₀FN₅O *m/z* 354.1 (M+1)

【0610】

実施例10

(S)-N-(6-(1-(メチル-*d*₃)-1*H*-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド(971)の調製を以下のスキーム20に示す。



【0611】

工程1

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)-1*H*-ピラゾール(LXIX)(1.43 g、7.4 mmol)およびCs₂CO₃(2.89 g、8.87 mmol)のDMF(15 mL)中攪拌懸濁液にトリジュウテリオ(ヨード)メタン(0.51 mL、8.13 mmol)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、高真空乾燥させて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)-1-(トリジュウテリオメチル)ピラゾール(LXX)(3.9 g、18.48 mmol、収率249.8%)を白色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。ESIMS C₁₀H₁₄[²H₃]BN₂O₂の実測値*m/z* 212. (M+1)。

【0612】

工程2

6-ブromo-3-クロロ-イソキノリン(XII)(0.5 g、2.06 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(トリジュウテリオメチル)ピラゾール(LXX)(1.305 g、6.19 mmol)、およびSPhos Pd G4(81.9 mg、0.100 mmol)の1,4-ジオキサン(10 mL)中混合物に2M K₂CO₃水溶液(3.88 mL、7.77 mmol)を加えた。N₂ガスを混合物に10分間吹き込んだ後、混合物をマイクロ波で110℃に0.5時間加熱した。有機層を慎重に分離し、シリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(0→100% ヘキサン/EtOAc)で精製して3-クロロ-6-[1-(トリジュウテリオメチル)ピラゾール-4-イル]イソキノリン(LXXI)(4

00mg、1.62mmol、収率78.6%)を帯黄白色固体として得た。ESIMS $C_{13}H_7[{}^2H_3]ClN_3$ の実測値 m/z 246.9 (M+1)。

【0613】

工程3

(S)-2-アミノプロパンアミドHCl(LXXII)(100mg、0.330mmol)、1,4-ジブロモブタン(LXXIII)(1.9mL、16.06mmol)、 K_2CO_3 (4.437g、32.11mmol)、およびKI(266.5mg、1.61mmol)のMeCN(80mL)中混合物を還流温度に40時間加熱した。1N塩酸(100mL)およびDCM(100mL)を反応混合物に加えた。有機層を分離して取り除き、廃棄した。水相をNaOH溶液で塩基性にし、 $CHCl_3$ (3x80ml)で抽出した。有機層を一緒にし、高真空乾燥させて(2S)-2-ピロリジン-1-イルプロパンアミド(LXXIV)(1.10g、7.45mmol、収率46.4%)を白色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。

${}^1H$ NMR (499 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.15 (3 H, d, $J=6.86$ Hz),

1.63 - 1.72 (4 H, m), 2.44 - 2.49 (4 H, m), 2.72 (1 H, q, $J=6.68$ Hz), 6.88 (1 H, br s), 7.07 (1 H, br

s) ESIMS found for $C_7H_{14}N_2O$ m/z 143.1 (M+1)

【0614】

工程4

(2S)-2-ピロリジン-1-イルプロパンアミド(LXXIV)(420.1mg、2.95mmol)、BrettPhos Pd G3(223.2mg、0.250mmol)、3-クロロ-6-[1-(トリジュウテリオメチル)ピラゾール-4-イル]イソキノリン(LXXI)(200mg、0.810mmol)、および K_3PO_4 (1.045g、4.92mmol)の混合物を1,4-ジオキサン(5mL)に取り込んだ。 N_2 ガスを混合物に10分間吹き込んだ後、混合物を100°Cに16時間加熱した。反応混合物をセライトを通じて濾過し、EtOAcで洗浄し、濾液を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー、続いて分取TLC(50% $CHCl_3$ /MeOH中10% 7N NH_3)で精製して(2S)-2-ピロリジン-1-イル-N-[6-[1-(トリジュウテリオメチル)ピラゾール-4-イル]-3-イソキノリル]プロパンアミド(971)(150.0mg、0.426mmol、収率50.6%)をベージュ色固体として得た。

${}^1H$ NMR (499 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.30 (3 H, d, $J=6.86$ Hz), 1.75 (4 H,

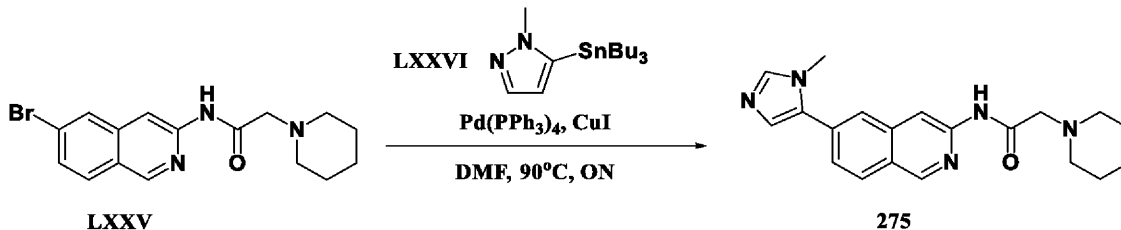
br s), 2.59 - 2.69 (4 H, m), 3.29 - 3.32 (1 H, m), 7.76 (1 H, dd, $J=8.51$, 1.65 Hz), 8.02 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.08 (2 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 9.91 (1 H, s); ESIMS found for

$C_{20}H_{20}[{}^2H_3]N_5O$ m/z 353.0 (M+1)

【0615】

実施例11

N-[6-(3-メチルイミダゾール-4-イル)-3-イソキノリル]-2-(1-ピペリジル)アセトアミド(275)の調製を以下のスキーム21に示す。



【0616】

工程1

N-(6-ブromo-3-イソキノリル)-2-(1-ピペリジル)アセトアミド(LXXV)(100mg、0.29mmol)、トリブチル-(3-メチルイミダゾール-4-イル)スタナン(LXXVI)(117.24mg、0.32

mmol)、Pd(PPh₃)₄(33.2mg、0.03mmol)、およびヨウ化第一銅(5.47mg、0.03mmol)のDMF(2mL)中攪拌混合物にN₂ガスを10分間吹き込んだ後、90℃に終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルに吸収させ、CHCl₃/MeOH中10% 7N NH₃(0→40%)を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。純粋画分を濃縮し、残渣をジエチルエーテルに懸濁させ、超音波処理し、得られた固体を濾取し、乾燥させてN-[6-(3-メチルイミダゾール-4-イル)-3-イソキノリル]-2-(1-ピペリジル)アセトアミド(275)を白色固体(53.0mg、0.152mmol、収率52.3%)として得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1.43 (br d, *J*=4.94

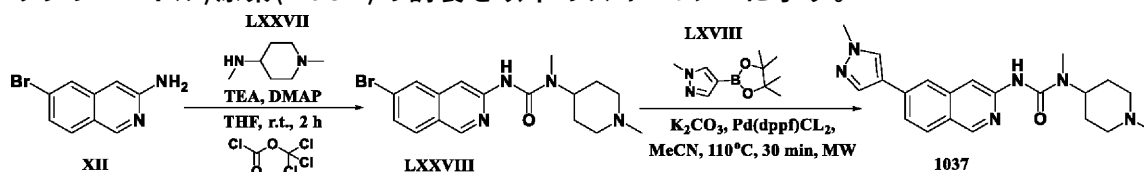
Hz, 2 H), 1.59 (quin, *J*=5.63 Hz, 4 H), 2.52 (br d, *J*=5.21 Hz, 4 H), 3.18 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 7.33 (br s, 1 H), 7.70 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 7.81 (br s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.11 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O *m/z* 350.2 (M+1)

10

【0617】

実施例12

1-メチル-3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)尿素(1037)の調製を以下のスキーム22に示す。



スキーム22

20

【0618】

工程1

6-ブロモイソキノリン-3-アミン(XII)(200mg、0.900mmol)、DMAP(11mg、0.090mmol)、およびTEA(0.5mL、3.59mmol)のTHF(40mL)中攪拌懸濁液にカルボノクロリジン酸トリクロロメチル(0.11mL、0.900mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。次にN,1-ジメチルピペリジン-4-アミン(LXXVII)(115mg、0.900mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をDCMに取り込み、水、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(0→10% CHCl₃/MeOH中7N NH₃)で精製して3-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-1-メチル-1-(1-メチル-4-ピペリジル)尿素(LXXVIII)(98mg、0.260mmol、収率29.0%)をベージュ色固体として得た。ESIMS C₁₇H₂₁BrN₄Oの実測値 *m/z* 377.1 (⁷⁹BrM+H)。

30

【0619】

工程2

Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂付加体(19.6mg、0.020mmol)、1-(6-ブロモ-3-イソキノリル)-3-(1-メチル-4-ピペリジル)尿素(LXXVIII)(87mg、0.240mmol)、および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(LXVIII)(59.8mg、0.290mmol)のMeCN(5mL)中混合物に2M K₂CO₃水溶液(0.24mL、0.480mmol)を加えた。N₂ガスを混合物に10分間吹き込んだ後、マイクロ波で110℃にて30分間加熱した。有機層を慎重に分離し、シリカゲルに吸収させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(0→10% MeOH中7N NH₃/CHCl₃)で精製した。純粋画分を一緒にし、濃縮し、残渣をDCM/ヘキサンからトリチュレートした。固体を濾取し、高真空乾燥させて1-(1-メチル-4-ピペリジル)-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-イソキノリル]尿素(1037)(35mg、0.096mmol、収率40.1%)をベージュ色固体として得た。

40

50

¹H NMR (499

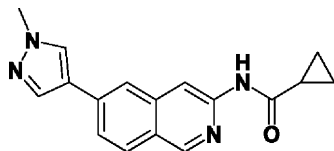
MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.52 (2 H, br d, *J*=10.15 Hz), 1.74 (2 H, qd, *J*=12.12, 3.70 Hz), 1.93 - 2.02 (2 H, m), 2.17 (3 H, s), 2.82 (2 H, br d, *J*=11.25 Hz), 2.88 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 4.09 (1 H, tt, *J*=12.01, 3.91 Hz), 7.65 - 7.72 (1 H, m), 7.93 - 7.99 (2 H, m), 8.06 (1 H, s), 8.15 (1 H, s), 8.33 (1 H, s), 8.76 (1 H, s), 8.97 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₆N₆O *m/z* 379.2 (M+1)

【 0 6 2 0 】

以下の化合物を上記実施例1～12に記載の手順に従って調製した。

10

【 0 6 2 1 】



1

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド1。

20

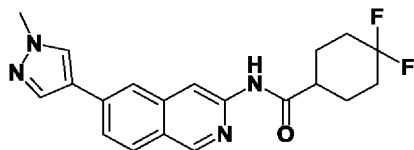
ベージュ色固体(32.0mg、0.109mmol、収率31.9%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 0.77 - 0.90 (m, 4 H), 2.03 - 2.12 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 7.96 - 8.03 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 10.83 (s, 1 H);

ESIMS found for C₁₇H₁₆N₄O *m/z* 293.1 (M+1)

【 0 6 2 2 】



3

30

4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド3。

ベージュ色固体(41.6mg、0.112mmol、収率56.2%)。

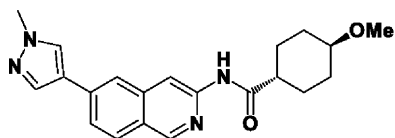
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.66 - 1.90 (m, 4 H), 1.91 - 2.00 (m, 2 H), 2.06 - 2.18 (m, 2 H), 2.66 - 2.76 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 7.75 (dd, *J*=8.64, 1.51 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 10.57 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₀H₂₀F₂N₄O *m/z* 371.2 (M+1)

40

【 0 6 2 3 】

50



4

trans-4-メトキシ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド4。

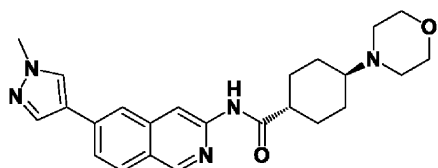
白色固体(101mg、0.277mmol、収率62.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.07 - 1.17 (2 H, m), 1.43 - 1.56 (2 H, m), 1.84 - 1.95 (2 H, m), 2.03 - 2.11 (2 H, m), 2.51 - 2.57 (1 H, m), 3.12 (1 H, tt, *J*=10.67, 4.15 Hz), 3.25 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.42 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₄N₄O₂ *m/z* 365.2 (M+1)

10

【 0 6 2 4 】



6

trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-モルホリノシクロヘキサン-1-カルボキサミド6。

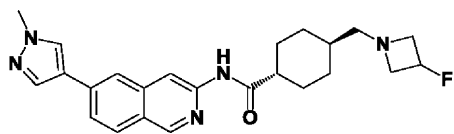
白色固体(36mg、0.086mmol、収率30.0%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.15 - 1.30 (2 H, m), 1.41 - 1.56 (2 H, m), 1.91 (4 H, br t, *J*=11.11 Hz), 2.17 - 2.28 (1 H, m), 3.28 (4 H, br s), 3.50 - 3.60 (4 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.41 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₉N₅O₂ *m/z* 420.2 (M+1)

30

【 0 6 2 5 】



10

trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド10。

白色固体(42.0mg、0.100mmol、収率36.1%)。

40

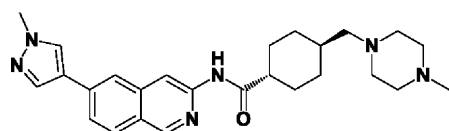
50

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.91 (2 H, qd, *J*=12.67, 3.16 Hz), 1.20 - 1.33 (1 H, m), 1.37 - 1.51 (2 H, m), 1.51 - 1.61 (1 H, m), 1.75 - 1.90 (4 H, m), 2.29 (2 H, d, *J*=6.86 Hz), 2.96 - 3.08 (2 H, m), 3.48 - 3.60 (2 H, m), 3.90 (3 H, s), 5.02 - 5.22 (1 H, m), 7.73 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 9.01 (1 H, s), 10.38 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₈FN₅O *m/z* 422.0 (M+1)

【 0 6 2 6 】

10



14

trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド 14。

白色固体(35.0mg、0.078mmol、収率28.4%)。

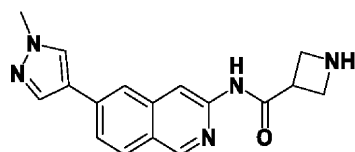
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

20

*d*₆) δ ppm 0.82 - 0.95 (2 H, m), 1.40 - 1.54 (4 H, m), 1.79 - 1.91 (4 H, m), 2.08 (2 H, d, *J*=7.14 Hz), 2.14 (3 H, s), 2.23 - 2.41 (8 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.73 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.01 (1 H, s), 10.37 (1 H, s); ESIMS found for C₂₆H₃₄N₆O *m/z* 447.0 (M+1)

【 0 6 2 7 】

30



16

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド 16。

黄色固体(10.8mg、0.035mmol、収率62.4%)。

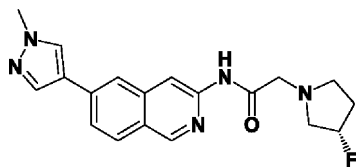
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

40

MHz) δ ppm 3.50 (br s, 2 H), 3.76 (br s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 7.75 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H); ESIMS found for C₁₇H₁₇N₅O *m/z* 308.1 (M+1)

【 0 6 2 8 】

50



69

(S)-2-(3-(1-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド69。

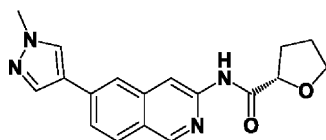
帯黄白色固体(70.0mg、0.198mmol、収率41.0%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.87 - 2.04 (m, 1 H), 2.12 - 2.29 (m, 1 H), 2.55 - 2.62 (m, 1 H), 2.81 - 2.94 (m, 1 H), 2.96 - 3.06 (m, 2 H), 3.42 (s, 2 H), 5.17 - 5.35 (m, 1 H), 7.77 (dd, *J*=8.64, 1.51 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J*=0.82 Hz, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H);

ESIMS found for C₁₉H₂₀FN₅O *m/z* 354.2 (M+1)

【 0 6 2 9 】



71

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド71。

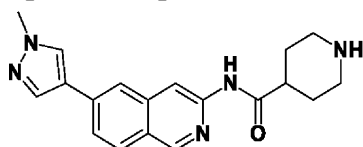
帯黄白色固体(30.0mg、0.093mmol、収率59.8%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.83 - 1.96 (m, 2 H), 1.97 - 2.07 (m, 1 H), 2.19 - 2.30 (m, 1 H), 3.83 - 3.88 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.99 - 4.07 (m, 1 H), 4.53 (dd, *J*=8.23, 5.76 Hz, 1 H), 7.78 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.75 (s, 1 H);

ESIMS found for C₁₈H₁₈N₄O₂ *m/z* 323.2 (M+1)

【 0 6 3 0 】



72

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド72。

白色固体(75.0mg、0.224mmol、収率92.2%)。

10

20

30

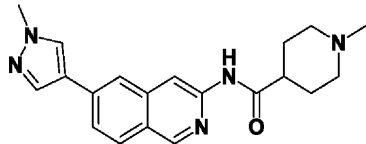
40

50

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.65 (qd, *J*=12.30, 3.70 Hz, 2 H), 1.81 (br d, *J*=10.70 Hz, 2 H), 2.64 (td, *J*=12.28, 2.33 Hz, 2 H), 2.71 (ddt, *J*=11.32, 7.62, 3.84, 3.84 Hz, 1 H), 3.12 (br d, *J*=12.35 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.75 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₅O *m/z* 336.1 (M+1)

【 0 6 3 1 】



73

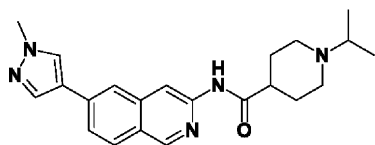
1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド73。

白色固体(114.0mg、0.326mmol、収率42.1%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.60 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 1.80 (m, 2 H), 1.86 (td, *J*=11.66, 2.20 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.45 - 2.55 (m, 1 H), 2.81 (br d, *J*=11.53 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O *m/z* 350.2 (M+1)

【 0 6 3 2 】



75

1-イソプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド75。

帯黄白色固体(43.0mg、0.114mmol、収率40.22%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆,

500 MHz) δ ppm 0.97 (d, *J*=6.31 Hz, 6 H), 1.63 (qd, *J*=11.98, 3.57 Hz, 2 H), 1.78 (br d, *J*=10.15 Hz, 2 H), 2.11 (br t, *J*=11.11 Hz, 2 H), 2.45 - 2.55 (m, 1 H), 2.62 - 2.73 (m, 1 H), 2.83 (br d, *J*=10.98 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=0.82 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₇N₅O *m/z* 378.3 (M+1)

【 0 6 3 3 】

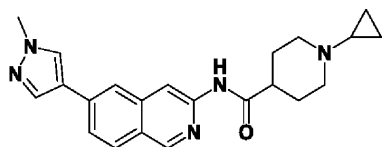
10

20

30

40

50



76

1-シクロプロピル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド76。

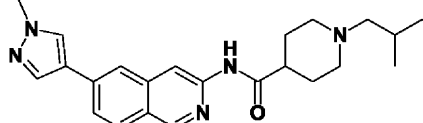
白色固体(42.0mg、0.112mmol、収率24.6%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

10

MHz) δ ppm 0.25 - 0.33 (m, 2 H), 0.38 - 0.46 (m, 2 H), 1.53 - 1.65 (m, 3 H), 1.76 (br d, *J*=10.98 Hz, 2 H), 2.11 - 2.22 (m, 2 H), 2.51 - 2.60 (m, 1 H), 2.98 (br d, *J*=11.25 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₅N₅O *m/z* 376.2 (M+1)

【 0 6 3 4 】



77

20

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド77。

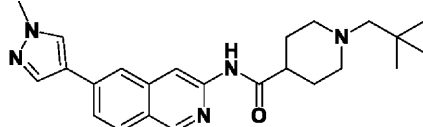
白色固体(128.0mg、0.327mmol、収率60.3%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

30

MHz) δ ppm 0.85 (d, *J*=6.59 Hz, 6 H), 1.60 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 1.80 (m, 3 H), 1.82 - 1.90 (m, 2 H), 2.01 (d, *J*=7.41 Hz, 2 H), 2.51 - 2.57 (m, 1 H), 2.86 (br d, *J*=11.53 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₃H₂₉N₅O *m/z* 392.2 (M+1)

【 0 6 3 5 】



78

40

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-ネオペンチルピペリジン-4-カルボキサミド78。

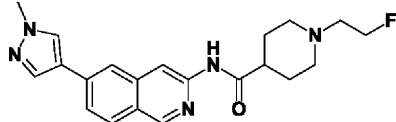
白色固体(16.5mg、0.041mmol、収率13.7%)。

50

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 0.85 (s, 9 H), 1.67 - 1.76 (m, 4 H), 2.04 (s, 2 H), 2.16 - 2.26 (m, 2 H), 2.81 (br d, *J*=11.25 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₄H₃₁N₅O *m/z* 406.3 (M+1)

【 0 6 3 6 】



81

10

1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 81。

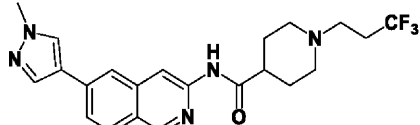
白色固体(257.0mg、0.674mmol、収率62.1%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.68 (qd, *J*=12.12, 3.70 Hz, 2 H), 1.75 - 1.83 (m, 2 H), 2.03 (td, *J*=11.66, 2.20 Hz, 2 H), 2.51 - 2.56 (m, 1 H), 2.61 (dt, *J*=28.30, 4.90 Hz, 2 H), 2.91 - 2.99 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.53 (dt, *J*=47.75, 4.95 Hz, 2 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₁H₂₄FN₅O *m/z* 382.2 (M+1)

20

【 0 6 3 7 】



82

30

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド 82。

白色固体(137.0mg、0.318mmol、収率54.9%)。

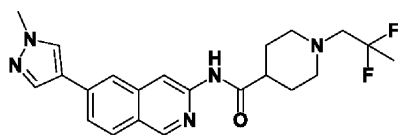
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.58 - 1.74 (m, 2 H), 1.79 (br d, *J*=10.70 Hz, 2 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.40 - 2.60 (m, 5 H), 2.93 (br d, *J*=11.25 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.48 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₄F₃N₅O *m/z* 432.2 (M+1)

40

【 0 6 3 8 】

50



83

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド83。

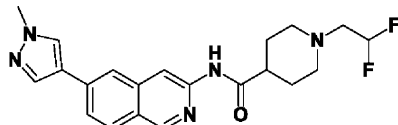
帯黄白色固体(29.0mg、0.070mmol、収率23.5%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.62 (t, *J*=19.21 Hz, 3 H), 1.66 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 1.81 (m, 2 H), 2.21 (td, *J*=11.66, 2.47 Hz, 2 H), 2.50 - 2.57 (m, 1 H), 2.70 (t, *J*=14.00 Hz, 2 H), 2.94 (br d, *J*=11.53 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.07 (d, *J*=0.82 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 10.48 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₅F₂N₅O *m/z* 414.2 (M+1)

10

【 0 6 3 9 】



84

1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド84。

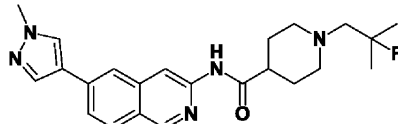
白色固体(147.0mg、0.368mmol、収率7.71%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.68 (qd, *J*=12.12, 3.70 Hz, 2 H), 1.74 - 1.83 (m, 2 H), 2.14 - 2.23 (m, 2 H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H), 2.72 (td, *J*=15.57, 4.25 Hz, 2 H), 2.96 (br d, *J*=11.53 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 6.13 (tt, *J*=55.75, 4.15 Hz, 1 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₂N₅O *m/z* 400.2 (M+1)

30

【 0 6 4 0 】



85

1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド85。

帯黄白色固体(110.0mg、0.269mmol、収率47.4%)。

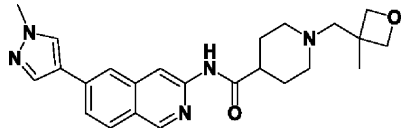
40

50

¹H NMR (DMSO-*d*₆,

500 MHz) δ ppm 1.31 (d, *J*=21.45 Hz, 6 H), 1.64 - 1.81 (m, 4 H), 2.10 (td, *J*=11.53, 2.74 Hz, 2 H), 2.45 (t, *J*=22.85 Hz, 2 H), 2.51 - 2.57 (m, 1 H), 2.95 (br d, *J*=11.53 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₃H₂₈FN₅O *m/z* 410.2 (M+1)

【 0 6 4 1 】



87

10

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド 87。

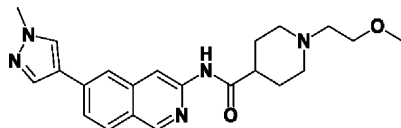
白色固体(58.0mg、0.138mmol、収率57.8%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.31 (s, 3 H), 1.59 - 1.70 (m, 2 H), 1.71 - 1.79 (m, 2 H), 1.97 (td, *J*=11.53, 2.47 Hz, 2 H), 2.48 (s, 2 H), 2.51 - 2.57 (m, 1 H), 2.62 (br d, *J*=11.25 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.19 (d, *J*=5.49 Hz, 2 H), 4.36 (d, *J*=5.76 Hz, 2 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₄H₂₉N₅O₂ *m/z* 420.3 (M+1)

20

【 0 6 4 2 】



89

30

1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 89。

白色固体(32.0mg、0.081mmol、収率28.7%)。

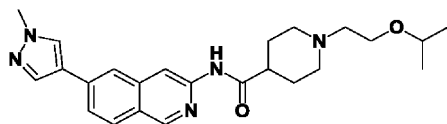
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.59 - 1.71 (m, 2 H), 1.73 - 1.81 (m, 2 H), 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 2.46 (t, *J*=5.90 Hz, 2 H), 2.51 - 2.58 (m, 1 H), 2.92 (br d, *J*=11.25 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.43 (t, *J*=6.04 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=0.82 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₇N₅O₂ *m/z* 394.2 (M+1)

40

【 0 6 4 3 】

50



90

1-(2-イソプロポキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド90。

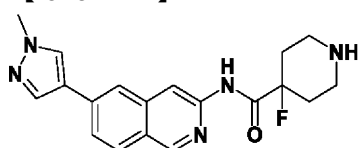
帯黄白色固体(71.0mg、0.168mmol、収率56.5%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

10

MHz) δ ppm 1.08 (d, *J*=6.04 Hz, 7 H), 1.59 - 1.71 (m, 2 H), 1.73 - 1.82 (m, 2 H), 1.98 (td, *J*=11.60, 2.06 Hz, 2 H), 2.44 (t, *J*=6.17 Hz, 2 H), 2.51 - 2.58 (m, 1 H), 2.92 (br d, *J*=11.53 Hz, 2 H), 3.46 (t, *J*=6.31 Hz, 2 H), 3.53 (dt, *J*=12.14, 6.14 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.64, 1.51 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₄H₃₁N₅O₂ *m/z* 422.2 (M+1)

【 0 6 4 4 】



91

20

4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド91。

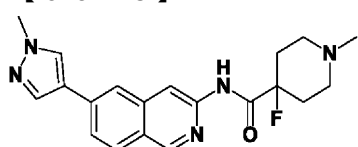
白色固体(54.0mg、0.153mmol)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm

30

1.79 - 1.90 (m, 2 H), 1.93 - 2.12 (m, 2 H), 2.74 (td, *J*=12.28, 2.33 Hz, 2 H), 2.86 - 2.94 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.81 (dd, *J*=8.64, 1.51 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 9.78 (d, *J*=4.39 Hz, 1 H); ESIMS found for C₁₉H₂₀FN₅O *m/z* 354.2 (M+1)

【 0 6 4 5 】



92

40

4-フルオロ-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド92。

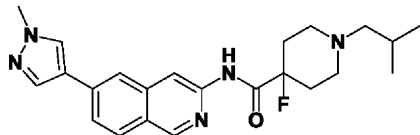
白色固体(57.0mg、0.155mmol、収率68.5%)。

50

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.89 - 2.01 (m, 2 H), 2.05 - 2.20 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.69 - 2.77 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 7.81 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 9.87 (d, *J*=4.12 Hz, 1 H); ESIMS found for C₂₀H₂₂FN₅O *m/z* 368.2 (M+1)

【 0 6 4 6 】



96

10

4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド96。

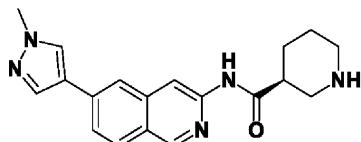
白色固体(37.0mg、0.090mmol、収率39.9%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 0.88 (d, *J*=6.59 Hz, 6 H), 1.74 - 1.85 (m, 1 H), 1.91 - 2.01 (m, 2 H), 2.09 (d, *J*=7.41 Hz, 2 H), 2.11 - 2.21 (m, 4 H), 2.78 (br d, *J*=8.23 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.81 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 9.86 (d, *J*=4.39 Hz, 1 H); ESIMS found for C₂₃H₂₈FN₅O *m/z* 410.2 (M+1)

20

【 0 6 4 7 】



110

30

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド110。

白色固体(37.7 mg、0.112 mmol、収率47.0%)。

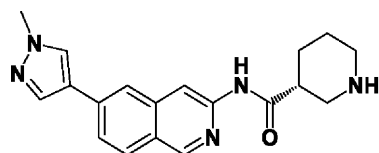
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.34 - 1.48 (m, 1 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.64 - 1.73 (m, 1 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H), 2.52 - 2.67 (m, 2 H), 2.71 - 2.85 (m, 2 H), 2.98 (dd, *J*=11.94, 3.16 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₅O *m/z* 336.1 (M+1)

40

【 0 6 4 8 】

50



111

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド111。

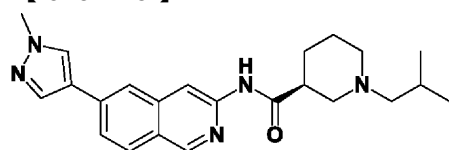
白色固体(6.5mg、0.019mmol、収率44.8%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.33 - 1.49 (m, 1 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.64 - 1.74 (m, 1 H), 1.81 - 1.93 (m, 1 H), 2.52 - 2.66 (m, 2 H), 2.71 - 2.86 (m, 2 H), 2.98 (dd, *J*=11.80, 2.74 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.64, 1.51 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₅O *m/z* 336.2 (M+1)

10

【0649】



112

(S)-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド112。

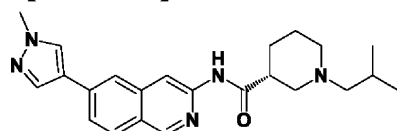
ベージュ色固体(17.8mg、0.045mmol、収率4.7%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 0.88 (d, *J*=6.59 Hz, 3 H), 0.90 (d, *J*=6.59 Hz, 3 H), 1.48 - 1.60 (m, 2 H), 1.64 - 1.73 (m, 1 H), 1.77 - 1.86 (m, 2 H), 2.07 (d, *J*=7.41 Hz, 2 H), 2.10 (br dd, *J*=4.25, 3.16 Hz, 1 H), 2.30 (br d, *J*=7.14 Hz, 1 H), 2.55 - 2.63 (m, 1 H), 2.76 (br d, *J*=7.68 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₃H₂₉N₅O *m/z* 392.2 (M+1)

30

【0650】



113

(R)-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド113。

ベージュ色固体(110mg、0.281mmol、収率26.8%)。

40

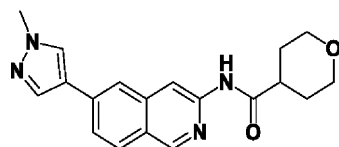
50

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 0.88 (3 H, d, *J*=6.59 Hz), 0.90 (3 H, d, *J*=6.59 Hz), 1.49 - 1.59 (2 H, m), 1.68 (1 H, br dd, *J*=8.23, 3.29 Hz), 1.76 - 1.88 (2 H, m), 2.07 (2 H, d, *J*=7.41 Hz), 2.10 (1 H, br s), 2.30 (1 H, br d, *J*=6.59 Hz), 2.55 - 2.62 (1 H, m), 2.76 (2 H, br d, *J*=7.68 Hz), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 9.01 (1 H, s), 10.68 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₉N₅O *m/z* 392.2 (M+1)

【 0 6 5 1 】

10



114

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド114。

白色固体(95.0mg、0.282mmol、収率63.3%)。

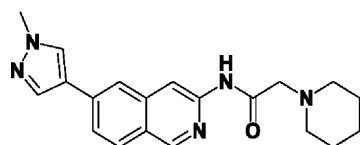
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

20

*d*₆) δ ppm 1.62 - 1.80 (m, 4 H), 2.76 - 2.87 (m, 1 H), 3.32 - 3.38 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.91 - 3.95 (m, 2 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 10.49 (s, 1 H); ESIMS found for C₁₉H₂₀N₄O₂ *m/z* 337.15 (M+1)

【 0 6 5 2 】

30



115

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド115。

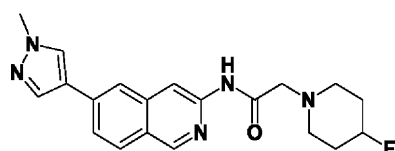
帯黄白色固体(23.0mg、0.066mmol、収率16.5%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

40

MHz) δ ppm 1.43 (2 H, br d, *J*=4.39 Hz), 1.59 (4 H, quin, *J*=5.56 Hz), 2.52 (4 H, br s), 3.17 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.10 (2 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.91 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O *m/z* 350.2 (M+1)

【 0 6 5 3 】



116

50

2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド116。

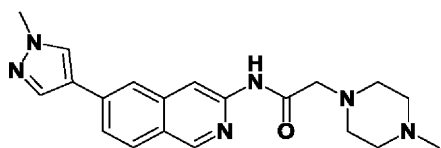
帯黄白色固体(80.0mg、0.218mmol、収率44.3%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.73 - 1.86 (2 H, m), 1.87 - 2.01 (2 H, m), 2.54 (2 H, ddd, *J*=11.39, 7.41, 3.70 Hz), 2.67 - 2.76 (2 H, m), 3.24 (2 H, s), 4.66 - 4.83 (1 H, m), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.10 (2 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.98 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂FN₅O *m/z* 368.2 (M+1)

10

【 0 6 5 4 】



118

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド118。

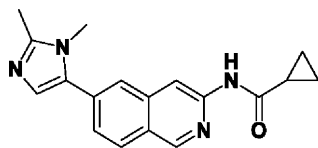
20

ベージュ色固体(18.0mg、0.049mmol、収率59.8%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 2.19 (3 H, s), 2.33 - 2.46 (4 H, m), 2.58 (4 H, br s), 3.22 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.10 (2 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.93 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₄N₆O *m/z* 365.2 (M+1)

【 0 6 5 5 】



119

30

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド119。

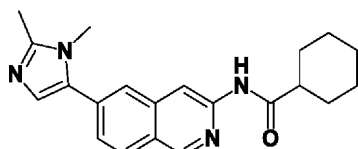
ベージュ色固体(70.0mg、0.228mmol、収率28.9%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 0.78 - 0.91 (4 H, m), 2.02 - 2.13 (1 H, m), 2.39 (3 H, s), 3.65 (3 H, s), 7.11 (1 H, s), 7.59 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.88 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.49 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.89 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₈N₄O *m/z* 307.1 (M+1)

40

【 0 6 5 6 】



120

50

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド120。

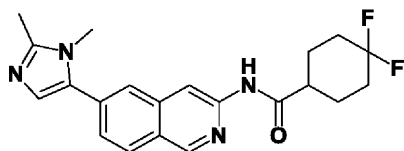
ベージュ色固体(20.0mg、0.056mmol、収率18.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.17 - 1.34 (3 H, m), 1.44 (2 H, qd, *J*=12.21, 2.61 Hz), 1.66 (1 H, br d, *J*=11.53 Hz), 1.71 - 1.79 (2 H, m), 1.83 (2 H, br d, *J*=13.17 Hz), 2.39 (3 H, br s), 2.52 - 2.62 (1 H, m), 3.66 (3 H, s), 7.13 (1 H, br s), 7.58 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.89 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.51 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 10.43 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₄N₄O *m/z* 349.0 (M+1)

10

【 0 6 5 7 】



121

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボキサミド121。

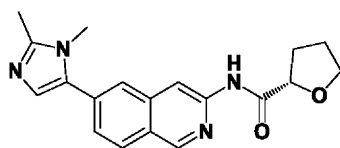
20

帯黄白色固体(40.0mg、0.104mmol、収率38.4%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.66 - 1.76 (2 H, m), 1.77 - 1.91 (2 H, m), 1.92 - 2.01 (2 H, m), 2.08 - 2.21 (2 H, m), 2.39 (3 H, s), 2.71 (1 H, br t, *J*=10.43 Hz), 3.66 (3 H, s), 7.12 (1 H, br s), 7.61 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.91 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.51 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.63 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₂F₂N₄O *m/z* 385.2 (M+1)

【 0 6 5 8 】



188

30

(S)-N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド188。

明黄色固体(60.0mg、0.178mmol、収率57.3%)。

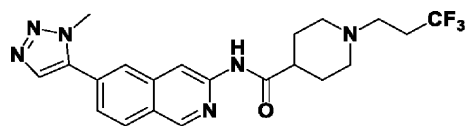
¹H NMR (DMSO-*d*₆,

500 MHz) δ ppm 1.83 - 1.95 (2 H, m), 1.97 - 2.07 (1 H, m), 2.19 - 2.30 (1 H, m), 2.39 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.82 - 3.91 (1 H, m), 3.98 - 4.07 (1 H, m), 4.54 (1 H, dd, *J*=8.23, 5.49 Hz), 7.13 (1 H, s), 7.64 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.96 (1 H, s), 8.11 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.50 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 9.85 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀N₄O₂ *m/z* 337.1 (M+1)

40

【 0 6 5 9 】

50



248

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド248。

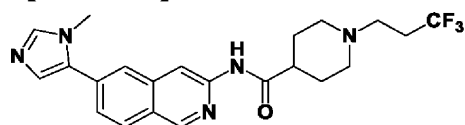
帯黄白色固体(99.0mg、0.229mmol、収率50.3%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

10

MHz) δ ppm 1.61 - 1.74 (m, 2 H), 1.80 (br d, *J*=10.70 Hz, 2 H), 1.97 (br t, *J*=11.11 Hz, 2 H), 2.40 - 2.61 (m, 5 H), 2.89 - 3.00 (m, 2 H), 4.20 (s, 3 H), 7.68 - 7.77 (m, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.17 - 8.21 (m, 2 H), 8.60 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 10.62 (br s, 1 H); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₃N₆O *m/z* 433.2 (M+1)

【 0 6 6 0 】



262

20

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド262。

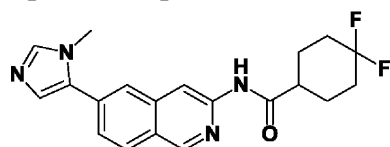
白色固体(82.5mg、0.191mmol、収率82.4%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

30

MHz) δ ppm 1.68 (qd, *J*=12.17, 3.57 Hz, 2 H), 1.81 (br d, *J*=11.25 Hz, 2 H), 1.97 - 2.11 (m, 2 H), 2.50 (dt, *J*=3.64, 1.89 Hz, 2 H), 2.52 - 2.62 (m, 3 H), 2.97 (br d, *J*=10.43 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 7.30 (d, *J*=0.82 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₄F₃N₅O *m/z* 432.2 (M+1)

【 0 6 6 1 】



263

40

4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド263。

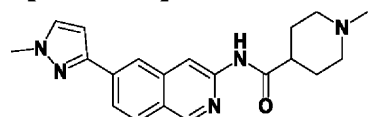
白色固体(60.0mg、0.162mmol、収率46.0%)。

50

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.63 - 1.76 (m, 2 H), 1.76 - 1.91 (m, 2 H), 1.95 (br d, *J*=12.90 Hz, 2 H), 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 2.71 (br t, *J*=10.84 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 7.30 (d, *J*=0.82 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.37, 1.78 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.01 (d, *J*=0.82 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 10.64 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₀H₂₀F₂N₄O *m/z* 371.2 (M+1)

【 0 6 6 2 】



264

10

1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド264。

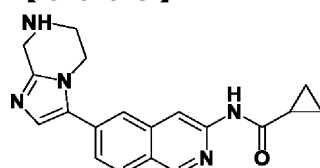
白色固体(36.5mg、0.104mmol、収率48.5%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.60 - 1.72 (m, 2 H), 1.74 - 1.80 (m, 2 H), 1.86 (td, *J*=11.60, 2.06 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.45 - 2.56 (m, 1 H), 2.81 (br d, *J*=11.25 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 6.93 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H), 7.95 - 8.01 (m, 1 H), 8.01 - 8.08 (m, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 10.49 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O *m/z* 350.2 (M+1)

20

【 0 6 6 3 】



265

30

N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド265。

帯黄白色固体(168.0mg、0.504mmol、収率87.3%)。

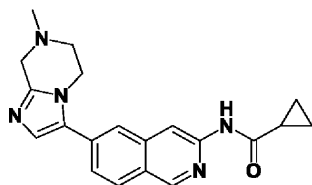
¹H NMR (DMSO-*d*₆,

500 MHz) δ ppm 0.78 - 0.90 (m, 4 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 2.77 (br s, 1 H), 3.07 (t, *J*=5.35 Hz, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 4.10 (t, *J*=5.35 Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.65 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.06 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 10.87 (s, 1 H); ESIMS found for C₁₉H₁₉N₅O *m/z* 334.1 (M+1)

40

【 0 6 6 4 】

50



266

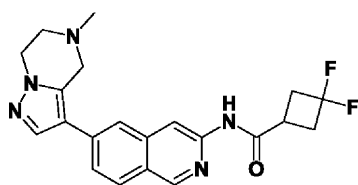
N-(6-(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド266。

白色固体(75.0mg、0.216mmol、収率69.9%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500

MHz) δ ppm 0.77 - 0.90 (m, 4 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.80 (t, $J=5.35$ Hz, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 4.21 (t, $J=5.35$ Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.66 (dd, $J=8.51$, 1.65 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.06 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 10.87 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ m/z 348.2 (M+1)

【0665】



267

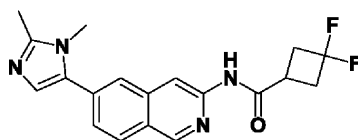
3,3-ジフルオロ-N-(6-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド267。

ベージュ色固体(65.0mg、0.164mmol、収率28.5%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500

MHz) δ ppm 2.55 (br s, 2 H), 2.75 - 2.88 (m, 4 H), 2.93 - 3.10 (m, 1 H), 3.94 - 4.10 (m, 1 H), 4.21 (br s, 2 H), 7.66 (dd, $J=8.51$, 1.65 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.05 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ m/z 398.2 (M+1)

【0666】



268

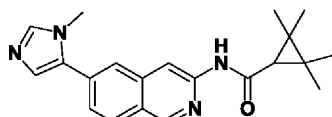
N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタンカルボキサミド268。

白色固体(67.0mg、0.188mmol、収率49.3%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500

MHz) δ ppm 2.39 (s, 3 H), 2.76 - 2.92 (m, 4 H), 3.27 - 3.36 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 7.12 (s, 1 H), 7.62 (dd, $J=8.51$, 1.65 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.09 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 10.80 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ m/z 357.1 (M+1)

【 0 6 6 7 】



269

2,2,3,3-テトラメチル-N-[6-(3-メチルイミダゾール-4-イル)-3-イソキノリル]シクロプロパンカルボキサミド269。

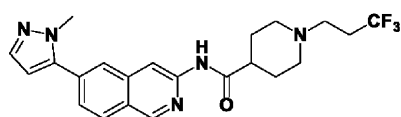
明黄色固体(132.0mg、0.379mmol、収率65.3%)。

¹H NMR (DMSO-

*d*₆, 500 MHz) δ ppm 1.19 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H), 1.63 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 7.26 - 7.40 (m, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 7.75 - 7.87 (m, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.06 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₁H₂₄N₄O *m/z* 349.2 (M+1)

10

【 0 6 6 8 】



270

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド270。

帯黄白色固体(45.0mg、0.104mmol、収率44.9%)。

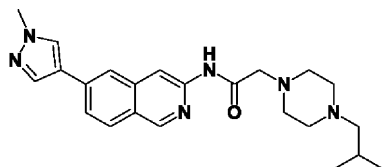
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500

MHz) δ ppm 1.61 - 1.75 (m, 2 H), 1.75 - 1.86 (m, 2 H), 1.98 (br d, *J*=1.92 Hz, 2 H), 2.42 - 2.63 (m, 5 H), 2.95 (br d, *J*=1.10 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 6.60 (d, *J*=1.92 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J*=1.92 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J*=8.37, 1.51 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.14 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 10.60 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₄F₃N₅O *m/z* 432.2 (M+1)

20

30

【 0 6 6 9 】



272

2-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-N-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-イソキノリル]アセトアミド272。

帯黄白色固体(39.0mg、0.096mmol、収率29.1%)。

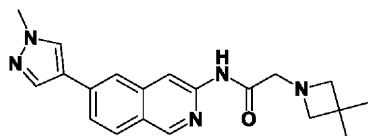
40

50

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500

MHz) δ ppm 0.85 (d, $J=6.59$ Hz, 6 H), 1.76 (dquin, $J=13.64$, 6.81, 6.81, 6.81, 6.81 Hz, 1 H), 2.06 (d, $J=7.41$ Hz, 2 H), 2.41 (br s, 4 H), 2.58 (br s, 4 H), 3.22 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.77 (dd, $J=8.51$, 1.65 Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$ m/z 407.2 (M+1)

【 0 6 7 0 】



273

10

2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)-N-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-イソキノリル]アセトアミド273。

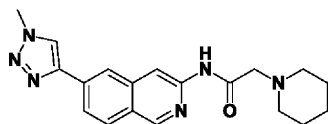
帯黄白色固体(51.0mg、0.146mmol、収率44.2%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500

MHz) δ ppm 1.23 (s, 6 H), 3.10 (s, 4 H), 3.31 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.77 (dd, $J=8.51$, 1.65 Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ m/z 350.2 (M+1)

20

【 0 6 7 1 】



276

30

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド276。

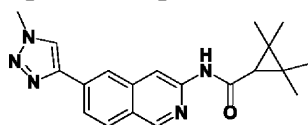
白色固体(61.0mg、0.174mmol、収率51.2%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.44 (br d, $J=5.21$ Hz, 2 H), 1.59 (quin, $J=5.56$ Hz, 4 H), 2.53 (br s, 4 H), 3.18 (s, 2 H), 4.14 (s, 3 H), 8.04 (dd, $J=8.51$, 1.65 Hz, 1 H), 8.13 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 9.97 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ m/z 351.2 (M+1)

40

【 0 6 7 2 】



277

2,2,3,3-テトラメチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド277。

白色固体(6.0mg、0.017mmol、収率6.0%)。

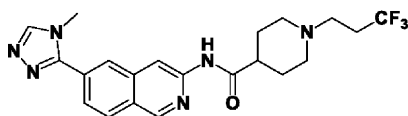
50

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.19 (s, 6 H), 1.29 (s, 6 H), 1.63 (s, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 7.99 (dd, $J=8.51, 1.37$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H);

ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ m/z 350.2 (M+1)

【 0 6 7 3 】



278

10

N-(6-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド278。

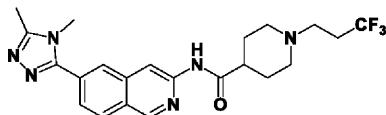
帯黄白色固体(30.0mg、0.069mmol、収率30.2%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.60 - 1.74 (m, 2 H), 1.80 (br d, $J=10.70$ Hz, 2 H), 1.92 - 2.03 (m, 2 H), 2.40 - 2.49 (m, 2 H), 2.51 - 2.62 (m, 3 H), 2.94 (br d, $J=11.25$ Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 7.90 (dd, $J=8.51, 1.65$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 10.63 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ m/z 433.2 (M+1)

20

【 0 6 7 4 】



279

30

N-(6-(4,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド279。

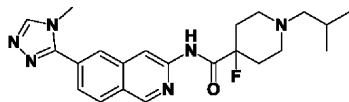
明桃色固体(53.0mg、0.119mmol、収率51.6%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 1.80 (br d, $J=11.53$ Hz, 2 H), 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 2.40 - 2.49 (m, 5 H), 2.51 - 2.61 (m, 3 H), 2.94 (br d, $J=10.98$ Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 7.82 (dd, $J=8.51, 1.65$ Hz, 1 H), 8.14 - 8.22 (m, 2 H), 8.62 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 10.63 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ m/z 447.2 (M+1)

40

【 0 6 7 5 】



280

4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド280。

50

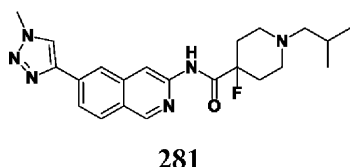
白色固体(38.0mg、0.093mmol、収率25.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.88 (d, *J*=6.59 Hz, 6 H), 1.79 (dquin, *J*=13.46, 6.79, 6.79, 6.79, 6.79 Hz, 1 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.09 (d, *J*=7.41 Hz, 3 H), 2.12 - 2.21 (m, 3 H), 2.74 - 2.83 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 7.97 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.24 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 10.06 (d, *J*=3.84 Hz, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₇FN₆O *m/z* 411.2 (M+1)

【 0 6 7 6 】

10



4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド281。

帯黄白色固体(31.0mg、0.076mmol、収率20.6%)。

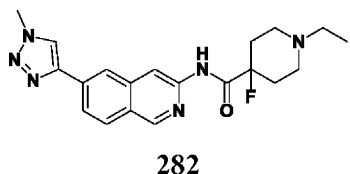
¹H NMR (499 MHz,

20

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (d, *J*=6.59 Hz, 6 H), 1.79 (dquin, *J*=13.52, 6.71, 6.71, 6.71, 6.71 Hz, 1 H), 1.91 - 2.01 (m, 2 H), 2.06 - 2.22 (m, 6 H), 2.78 (br d, *J*=7.96 Hz, 2 H), 4.15 (s, 3 H), 8.07 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 9.95 (d, *J*=4.12 Hz, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₇FN₆O *m/z* 411.2 (M+1)

【 0 6 7 7 】

30



1-エチル-4-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド282。

ベージュ色固体(6.0mg、0.016mmol、収率5.6%)。

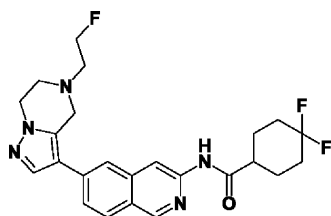
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

40

*d*₆) δ ppm 1.03 (t, *J*=7.14 Hz, 3 H), 1.93 - 2.02 (m, 2 H), 2.05 - 2.13 (m, 1 H), 2.13 - 2.20 (m, 3 H), 2.39 (q, *J*=7.14 Hz, 2 H), 2.80 - 2.88 (m, 2 H), 4.15 (s, 3 H), 8.03 - 8.10 (m, 1 H), 8.16 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 9.94 (d, *J*=4.12 Hz, 1 H); ESIMS found for C₂₀H₂₃FN₆O *m/z* 383.2 (M+1)

【 0 6 7 8 】

50



283

4,4-ジフルオロ-N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド283。

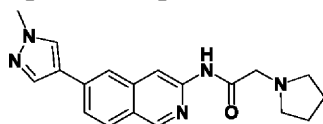
ベージュ色固体(7.7mg、0.017mmol、収率12.4%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.66 - 1.77 (m, 2 H), 1.77 - 1.91 (m, 2 H), 1.92 - 2.01 (m, 2 H), 2.08 - 2.19 (m, 2 H), 2.67 - 2.76 (m, 1 H), 2.96 (t, *J*=4.80 Hz, 1 H), 3.01 (t, *J*=4.80 Hz, 1 H), 3.07 (t, *J*=5.35 Hz, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 4.18 (t, *J*=5.35 Hz, 2 H), 4.66 (dt, *J*=47.85, 4.95 Hz, 2 H), 7.64 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.03 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H);

ESIMS found for C₂₄H₂₆F₃N₅O *m/z* 458.2 (M+1)

【0679】



284

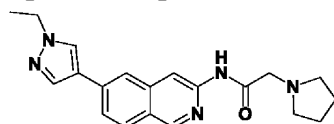
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド284。

白色ゴム状ペースト(53.0mg、0.150mmol、収率45.5%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.78 (dt, *J*=6.52, 3.19 Hz, 4 H), 2.66 (br t, *J*=5.90 Hz, 4 H), 3.35 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.77 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₅O *m/z* 336.2 (M+1)

【0680】



285

N-(6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド285。

濃桃色ペースト状物(42.0mg、0.114mmol、収率63.6%)。

10

20

30

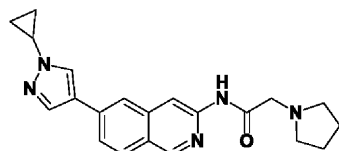
40

50

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.44 (t, $J=7.27$ Hz, 3 H), 1.78 (dt, $J=6.66, 3.12$ Hz, 4 H), 2.62 - 2.69 (m, 4 H), 3.35 (s, 2 H), 4.18 (q, $J=7.41$ Hz, 2 H), 7.78 (dd, $J=8.51, 1.65$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.43 (s, 2 H), 9.03 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ m/z 350.2 (M+1)

【 0 6 8 1 】



286

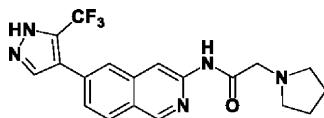
N-(6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド286。

白色ペースト状物(68.0mg、0.179mmol、収率59.7%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 0.98 - 1.05 (m, 2 H), 1.08 - 1.13 (m, 2 H), 1.78 (dt, $J=6.86, 3.16$ Hz, 4 H), 2.62 - 2.69 (m, 4 H), 3.35 (s, 2 H), 3.78 (tt, $J=7.34, 3.77$ Hz, 1 H), 7.79 (dd, $J=8.51, 1.65$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ m/z 362.2 (M+1)

【 0 6 8 2 】



287

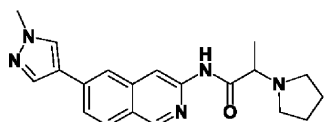
2-(ピロリジン-1-イル)-N-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド287。

白色固体(83.0mg、0.203mmol、収率45.1%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.78 (dt, $J=6.72, 3.22$ Hz, 4 H), 2.61 - 2.70 (m, 4 H), 3.36 (s, 2 H), 7.60 (dd, $J=8.37, 1.24$ Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.12 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ m/z 390.1 (M+1)

【 0 6 8 3 】



288

10

20

30

40

50

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド288。

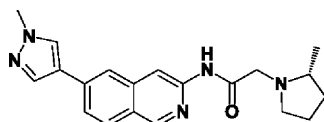
白色固体(58.8mg、0.158mmol、収率50.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.30 (d, *J*=6.86 Hz, 3 H), 1.74 (br s, 4 H), 2.57 - 2.69 (m, 4 H), 3.28 (q, *J*=6.95 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 7.76 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.06 - 8.12 (m, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 9.95 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O *m/z* 350.1 (M+1)

【 0 6 8 4 】

10



289

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド289。

白色ペースト状物(79.5mg、0.216mmol、収率65.5%)。

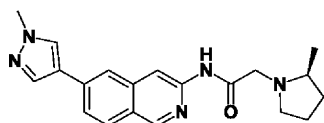
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

20

*d*₆) δ ppm 1.09 (d, *J*=6.04 Hz, 3 H), 1.42 (dddd, *J*=12.25, 10.33, 8.30, 6.45 Hz, 1 H), 1.66 - 1.83 (m, 2 H), 1.91 - 2.02 (m, 1 H), 2.40 (q, *J*=8.78 Hz, 1 H), 2.56 - 2.66 (m, 1 H), 3.12 (d, *J*=16.19 Hz, 1 H), 3.14 - 3.19 (m, 1 H), 3.54 (d, *J*=16.47 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 7.77 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.07 - 8.14 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 9.89 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O *m/z* 350.2 (M+1)

【 0 6 8 5 】

30



290

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド290。

白色固体(77.0mg、0.209mmol、収率66.3%)。

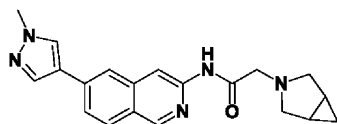
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

40

*d*₆) δ ppm 1.09 (d, *J*=6.04 Hz, 3 H), 1.42 (dddd, *J*=12.32, 10.39, 8.30, 6.31 Hz, 1 H), 1.66 - 1.84 (m, 2 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 2.40 (q, *J*=8.78 Hz, 1 H), 2.57 - 2.66 (m, 1 H), 3.12 (d, *J*=16.47 Hz, 1 H), 3.14 - 3.19 (m, 1 H), 3.54 (d, *J*=16.19 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 7.77 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.08 - 8.13 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O *m/z* 350.2 (M+1)

【 0 6 8 6 】

50



291

2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド291。

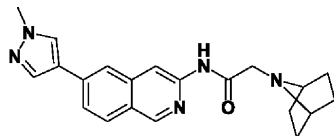
白色固体(72.0mg、0.207mmol、収率62.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.44 (td, *J*=7.55, 4.12 Hz, 1 H), 0.70 (q, *J*=3.84 Hz, 1 H), 1.40 - 1.48 (m, 2 H), 2.57 (br d, *J*=8.23 Hz, 2 H), 3.04 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H), 3.33 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.77 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.09 (s, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₀H₂₁N₅O *m/z* 348.2 (M+1)

10

【 0 6 8 7 】



292

2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド292。

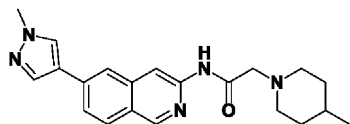
ベージュ色固体(64.0mg、0.177mmol、収率53.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.34 (br d, *J*=6.86 Hz, 4 H), 1.74 (br d, *J*=6.59 Hz, 4 H), 3.19 (s, 2 H), 3.34 - 3.39 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 - 7.83 (m, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₁H₂₃N₅O *m/z* 362.2 (M+1)

30

【 0 6 8 8 】



293

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド293。

白色固体(56.0mg、0.146mmol、収率44.4%)。

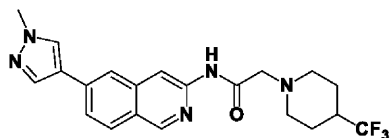
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.93 (d, *J*=6.59 Hz, 3 H), 1.18 - 1.29 (m, 2 H), 1.32 - 1.43 (m, 1 H), 1.64 (br d, *J*=11.25 Hz, 2 H), 2.20 (td, *J*=11.53, 1.92 Hz, 2 H), 2.87 (br d, *J*=11.53 Hz, 2 H), 3.18 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.77 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 9.90 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₁H₂₅N₅O *m/z* 364.2 (M+1)

40

50

【 0 6 8 9 】



294

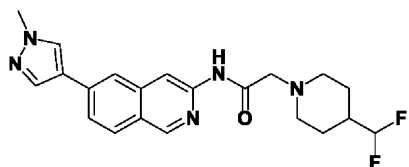
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド294。

帯黄白色固体(92.0mg、0.209mmol、収率63.4%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.56 (qd, *J*=12.44, 3.84 Hz, 2 H), 1.83 (br d, *J*=12.62 Hz, 2 H), 2.28 (td, *J*=11.94, 1.92 Hz, 2 H), 2.30 - 2.39 (m, 1 H), 3.00 (br d, *J*=11.53 Hz, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.77 (dd, *J*=8.64, 1.51 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₁H₂₂F₃N₅O *m/z* 418.2 (M+1)

【 0 6 9 0 】



295

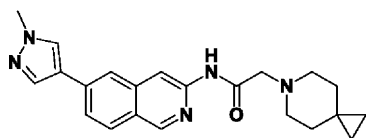
2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド295。

ベージュ色固体(70.0mg、0.167mmol、収率62.4%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.47 (qd, *J*=12.44, 3.84 Hz, 2 H), 1.71 (br d, *J*=12.35 Hz, 2 H), 1.75 - 1.90 (m, 1 H), 2.23 (td, *J*=11.80, 1.92 Hz, 2 H), 2.97 (br d, *J*=11.53 Hz, 2 H), 3.23 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 5.95 (td, *J*=56.90, 4.40 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₂N₅O *m/z* 400.2 (M+1)

【 0 6 9 1 】



296

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)アセトアミド296。

帯黄白色固体(60.0mg、0.152mmol、収率56.9%)。

10

20

30

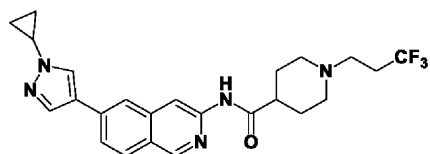
40

50

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0.29 (s, 4 H), 1.42 (br s, 4 H), 2.56 - 2.64 (m, 4 H), 3.24 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.77 (dd, $J=8.64, 1.51$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 9.96 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ m/z 376.2 (M+1)

【 0 6 9 2 】



297

10

N-(6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド 297。

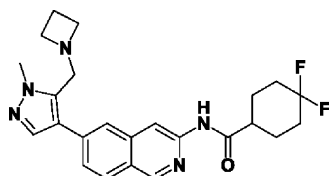
帯黄白色固体(21.0mg、0.046mmol、収率24.7%)。

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0.97 - 1.06 (m, 2 H), 1.08 - 1.14 (m, 2 H), 1.60 - 1.73 (m, 2 H), 1.79 (br d, $J=10.43$ Hz, 2 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.40 - 2.60 (m, 5 H), 2.93 (br d, $J=11.25$ Hz, 2 H), 3.78 (tt, $J=7.44, 3.81$ Hz, 1 H), 7.76 (dd, $J=8.51, 1.37$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.04 - 8.11 (m, 2 H), 8.45 (d, $J=9.06$ Hz, 2 H), 9.02 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ m/z 458.2 (M+1)

20

【 0 6 9 3 】



298

30

N-(6-(5-(アゼチジン-1-イルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキサミド 298。

ベージュ色固体(4.4mg、0.010mmol、収率3.6%)。

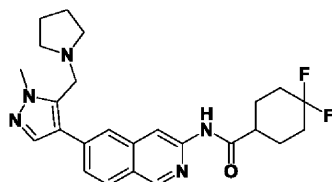
^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.67 - 2.02 (m, 8 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.67 - 2.77 (m, 1 H), 3.11 (t, $J=6.86$ Hz, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 7.67 (dd, $J=8.51, 1.37$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.05 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 10.60 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ m/z 440.2 (M+1)

40

【 0 6 9 4 】

50



299

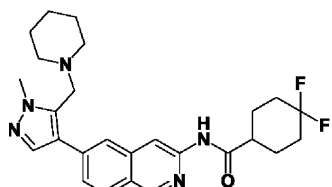
4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド299。

ベージュ色固体(26.4mg、0.058mmol、収率23.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.67 (br s, 4 H), 1.69 - 1.91 (m, 4 H), 1.95 (br d, *J*=12.90 Hz, 2 H), 2.06 - 2.18 (m, 2 H), 2.44 (br s, 4 H), 2.71 (br t, *J*=10.84 Hz, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 7.68 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.03 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 10.59 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₅H₂₉F₂N₅O *m/z* 454.2 (M+1)

【 0 6 9 5 】



300

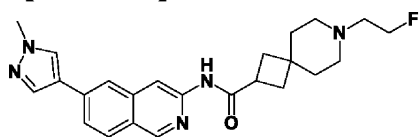
4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド300。

白色固体(10.6mg、0.023mmol、収率18.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.38 (br d, *J*=4.12 Hz, 2 H), 1.44 - 1.53 (m, 4 H), 1.66 - 1.90 (m, 4 H), 1.92 - 2.01 (m, 2 H), 2.06 - 2.18 (m, 2 H), 2.36 (br d, *J*=1.65 Hz, 4 H), 2.65 - 2.76 (m, 1 H), 3.65 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 7.70 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.98 - 8.07 (m, 2 H), 8.45 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₆H₃₁F₂N₅O *m/z* 468.2 (M+1)

【 0 6 9 6 】



301

7-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキサミド301。

ベージュ色固体(50.0mg、0.119mmol、収率18.1%)。

10

20

30

40

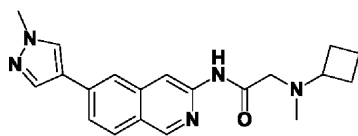
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.53 (br t, *J*=5.35 Hz, 2 H), 1.59 (br t, *J*=5.35 Hz, 2 H), 1.97 (d, *J*=8.51 Hz, 4 H), 2.30 (br s, 2 H), 2.33 - 2.44 (m, 2 H), 2.55 (dt, *J*=28.30, 5.20 Hz, 2 H), 3.33 - 3.42 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.50 (dt, *J*=48.10, 5.25 Hz, 2 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₄H₂₈N₅O *m/z* 422.2 (M+1)

【 0 6 9 7 】

10



302

2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド302。

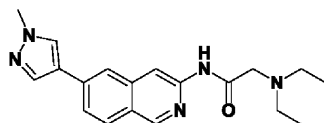
帯黄白色固体(69.0mg、0.198mmol、収率59.8%)。

¹H NMR (499 MHz,

20

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53 - 1.69 (m, 2 H), 1.81 - 1.92 (m, 2 H), 1.97 - 2.07 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 3.03 - 3.10 (m, 1 H), 3.11 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.77 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 9.91 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O *m/z* 350.2 (M+1)

【 0 6 9 8 】



303

30

2-(ジエチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド303。

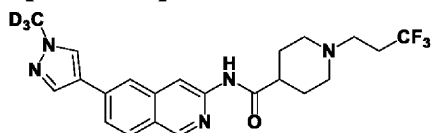
白色ペースト状物(74.0mg、0.219mmol、収率66.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

40

*d*₆) δ ppm 1.05 (t, *J*=7.14 Hz, 6 H), 2.65 (q, *J*=7.14 Hz, 4 H), 3.24 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.77 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H); ESIMS found for C₁₉H₂₃N₅O *m/z* 338.2 (M+1)

【 0 6 9 9 】



304

50

N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド304。

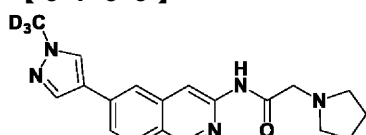
帯黄白色固体(54.0mg、0.124mmol、収率44.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.60 - 1.72 (m, 2 H), 1.79 (br d, *J*=10.15 Hz, 2 H), 1.91 - 2.02 (m, 2 H), 2.39 - 2.60 (m, 5 H), 2.93 (br d, *J*=11.25 Hz, 2 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₁D₃F₃N₅O *m/z* 435.2 (M+1)

10

【0700】



305

N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド305。

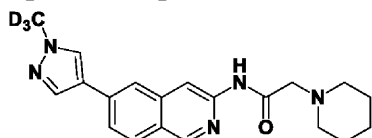
20

白色ペースト状物(80.0mg、0.236mmol、収率71.6%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.78 (dt, *J*=6.59, 3.29 Hz, 4 H), 2.62 - 2.70 (m, 4 H), 3.35 (s, 2 H), 7.77 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H); ESIMS found for C₁₉H₁₈D₃N₅O *m/z* 339.2 (M+1)

【0701】



306

30

N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド306。

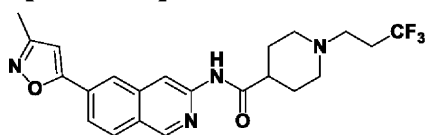
ベージュ色固体(82.0mg、0.233mmol、収率70.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.43 (br d, *J*=4.94 Hz, 2 H), 1.59 (quin, *J*=5.56 Hz, 4 H), 2.52 (br d, *J*=1.92 Hz, 4 H), 3.17 (s, 2 H), 7.77 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 9.91 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₀H₂₀D₃N₅O *m/z* 353.2 (M+1)

40

【0702】



307

50

N-(6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド307。

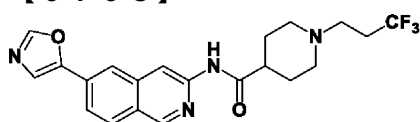
白色固体(3.0mg、0.007mmol、収率2.4%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.61 - 1.73 (m, 2 H), 1.80 (br d, *J*=10.43 Hz, 2 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.41 - 2.61 (m, 5 H), 2.51 (s, 3 H), 2.93 (br d, *J*=11.25 Hz, 2 H), 7.68 (dd, *J*=8.37, 1.51 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.11 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 10.56 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₃F₃N₄O₂ *m/z* 433.2 (M+1)

10

【0703】



308

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド308。

20

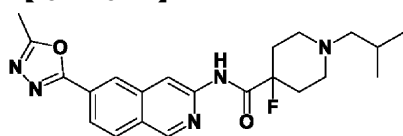
帯黄白色固体(16.0mg、0.038mmol、収率16.5%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.58 - 1.72 (m, 2 H), 1.80 (br d, *J*=10.70 Hz, 2 H), 1.91 - 2.03 (m, 2 H), 2.40 - 2.61 (m, 5 H), 2.94 (br d, *J*=11.25 Hz, 2 H), 7.87 (dd, *J*=8.64, 1.51 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.13 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₁H₂₁F₃N₄O₂ *m/z* 419.1 (M+1)

【0704】

30



309

4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド309。

帯黄白色固体(20.0mg、0.049mmol、収率13.2%)。

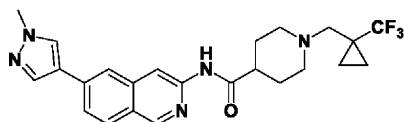
¹H NMR (499 MHz,

40

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (d, *J*=6.59 Hz, 6 H), 1.80 (dquin, *J*=13.55, 6.84, 6.84, 6.84, 6.84 Hz, 1 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.09 (d, *J*=7.41 Hz, 2 H), 2.06 - 2.21 (m, 4 H), 2.64 (s, 3 H), 2.75 - 2.82 (m, 2 H), 8.11 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 10.11 (d, *J*=3.57 Hz, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₆FN₅O₂ *m/z* 412.2 (M+1)

【0705】

50



310

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド310。

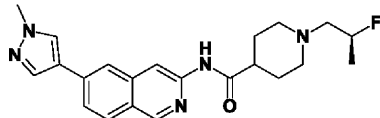
帯黄白色固体(70.0mg、0.153mmol、収率76.5%)。

¹H NMR (499 MHz,

10

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.73 (s, 2 H), 0.93 - 0.99 (m, 2 H), 1.60 - 1.72 (m, 2 H), 1.73 - 1.82 (m, 2 H), 1.89 - 2.00 (m, 2 H), 2.49 (br s, 2 H), 2.52 - 2.58 (m, 1 H), 2.96 (br d, *J*=11.25 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₄H₂₆F₃N₅O *m/z* 458.2 (M+1)

【 0 7 0 6 】



311

20

(S)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド311。

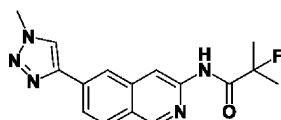
白色固体(71.0mg、0.180mmol、収率60.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.26 (dd, *J*=23.95, 6.35 Hz, 3 H), 1.62 - 1.72 (m, 2 H), 1.74 - 1.82 (m, 2 H), 2.00 - 2.12 (m, 2 H), 2.34 - 2.49 (m, 2 H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H), 2.93 (br t, *J*=11.80 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.75 - 4.94 (m, 1 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₆FN₅O *m/z* 396.2 (M+1)

30

【 0 7 0 7 】



312

40

2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド312。

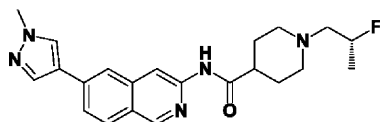
帯黄白色固体(21.0mg、0.067mmol、収率10.5%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.64 (d, *J*=22.00 Hz, 6 H), 4.15 (s, 3 H), 8.07 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 9.91 (d, *J*=3.57 Hz, 1 H); ESIMS found for C₁₆H₁₆FN₅O *m/z* 314.1 (M+1)

50

【 0 7 0 8 】



313

(R)-1-(2-フルオロプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド313。

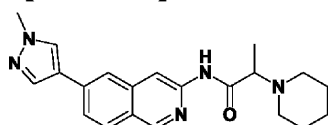
白色固体(30.0mg、0.076mmol、収率25.4%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆)

*d*₆) δ ppm 1.26 (dd, *J*=23.90, 6.30 Hz, 3 H), 1.68 (q, *J*=11.53 Hz, 2 H), 1.74 - 1.81 (m, 2 H), 1.99 - 2.09 (m, 2 H), 2.35 - 2.47 (m, 1 H), 2.52 - 2.57 (m, 1 H), 2.93 (br t, *J*=11.80 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.74 - 4.94 (m, 1 H), 7.74 (dd, *J*=8.51, 1.37 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₂H₂₆FN₅O *m/z* 396.2 (M+1)

10

【 0 7 0 9 】



314

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド314。

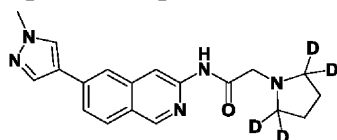
帯黄白色固体(57.0mg、0.157mmol、収率51.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (d, *J*=7.14 Hz, 3 H), 1.39 - 1.46 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 4 H), 2.52 - 2.58 (m, 2 H), 3.44 (q, *J*=6.86 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 7.76 (dd, *J*=8.51, 1.65 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 8.06 - 8.11 (m, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H); ESIMS found for C₂₁H₂₅N₅O *m/z* 364.2 (M+1)

30

【 0 7 1 0 】



315

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル-2,2,5,5-d₄)アセトアミド315。

ベージュ色固体(43.0mg、0.127mmol、収率42.8%)。

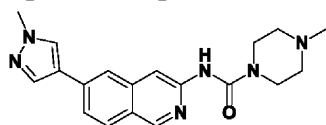
40

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.76 (s, 4 H), 3.36 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.77 (dd, $J=8.64, 1.51$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{D}_4\text{N}_5\text{O}$ m/z 340.2 (M+1)

【 0 7 1 1 】



316

10

4-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド316。

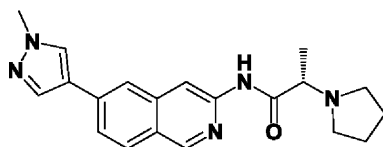
帯黄白色固体(14.0mg、0.040mmol、収率46.5%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 2.20 (s, 3 H), 2.29 - 2.35 (m, 4 H), 3.48 - 3.54 (m, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 7.68 (dd, $J=8.51, 1.65$ Hz, 1 H), 7.94 - 8.00 (m, 2 H), 8.06 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ m/z 351.2 (M+1)

20

【 0 7 1 2 】



317

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド317。

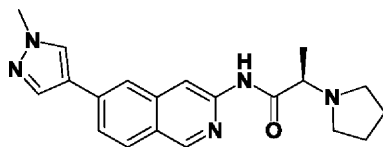
白色固体(75.0mg、0.215mmol、収率65.4%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.30 (3 H, d, $J=6.86$ Hz), 1.74 (4 H, br s), 2.57 - 2.68 (4 H, m), 3.25 - 3.30 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.76 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.02 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.08 (1 H, s), 8.09 (1 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 9.94 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ m/z 350.2 (M+1)

30

【 0 7 1 3 】



318

40

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド318。

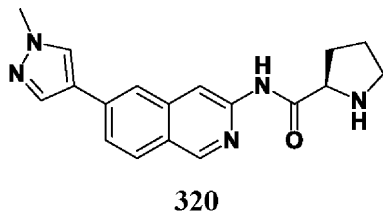
明ページョ色固体(89.0mg、0.255mmol、収率62.1%)。

50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (3 H, d, *J*=6.86 Hz), 1.74 (4 H, br s), 2.56 - 2.70 (4 H, m), 3.25 - 3.30 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.76 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.08 (1 H, s), 8.09 (1 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 9.94 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O *m/z* 350.2 (M+1)

【 0 7 1 4 】



10

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド320。

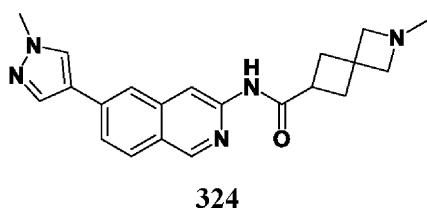
褐色固体(830.0mg、2.58mmol、収率78.2%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.67 (2 H, quin, *J*=6.86 Hz), 1.79 - 1.90 (1 H, m), 2.04 - 2.16 (1 H, m), 2.87 (1 H, dt, *J*=10.15, 6.31 Hz), 2.97 (1 H, dt, *J*=10.15, 6.72 Hz), 3.35 (1 H, br s), 3.80 (1 H, dd, *J*=9.19, 5.35 Hz), 3.90 (3 H, s), 7.76 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.09 (1 H, br s), 8.09 (1 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.34 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₉N₅O *m/z* 322.15 (M+1)

20

【 0 7 1 5 】



30

2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド324。

帯黄白色固体(32.0mg、0.089mmol、収率38.4%)。

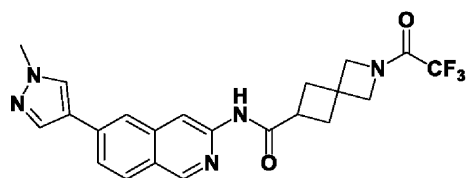
¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.15 (3 H, s), 2.21 - 2.35 (4 H, m), 3.04 (2 H, s), 3.14 (2 H, s), 3.21 - 3.28 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.01 (1 H, s), 10.35 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₃N₅O *m/z* 362.2 (M+1)

40

【 0 7 1 6 】

50



325

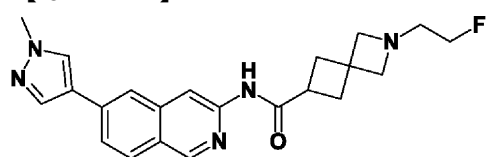
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド325。

白色固体(26.0mg、0.059mmol、収率18.0%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.40 - 2.49 (4 H, m), 3.22 - 3.31 (1 H, m), 4.06 - 4.15 (2 H, m), 4.44 (2 H, br d, *J*=17.56 Hz), 7.75 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.06 (1 H, s), 8.09 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 8.35 (1 H, d, *J*=1.65 Hz), 8.46 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.47 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₀F₃N₅O₂ *m/z* 444.15 (M+1)

【0717】



326

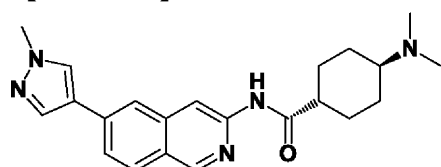
2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド326。

ベージュ色固体(10.0mg、0.025mmol、収率24.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.23 - 2.36 (4 H, m), 2.60 (2 H, dt, *J*=29.00, 5.00 Hz), 3.13 (2 H, s), 3.22 (2 H, s), 3.24 - 3.29 (1 H, m), 4.36 (2 H, dt, *J*=48.00, 5.00 Hz), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.01 (1 H, s), 10.36 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₄FN₅O *m/z* 394.2 (M+1)

【0718】



327

trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド327。

ベージュ色固体(650.0mg、1.72mmol、収率46.3%)。

10

20

30

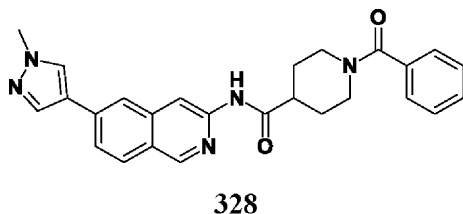
40

50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.11 - 1.27 (3 H, m), 1.41 - 1.54 (2 H, m), 1.83 - 1.96 (4 H, m), 2.10 - 2.16 (1 H, m), 2.18 (6 H, s), 2.42 - 2.49 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.41 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₇N₅O *m/z* 378.2 (M+1)

【 0 7 1 9 】



10

1-ベンゾイル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 328。

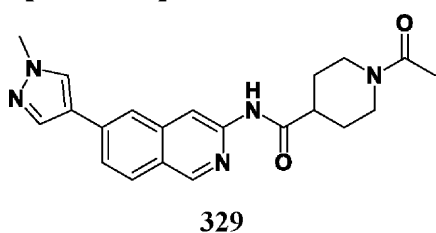
白色固体(65.0mg、0.148mmol、収率55.3%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.57 - 1.72 (2 H, m), 1.75 - 2.00 (2 H, m), 2.86 (2 H, tt, *J*=11.18, 3.77 Hz), 3.04 - 3.19 (1 H, m), 3.57 - 3.75 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 4.43 - 4.63 (1 H, m), 7.38 - 7.43 (2 H, m), 7.43 - 7.49 (3 H, m), 7.75 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 10.54 (1 H, s); ESIMS found for C₂₆H₂₅N₅O₂ *m/z* 440.0 (M+1)

20

【 0 7 2 0 】



30

1-アセチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 329。

白色固体(60.0mg、0.159mmol、収率59.4%)。

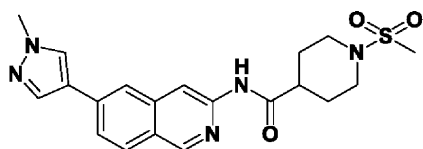
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.47 (1 H, qd, *J*=12.26, 4.39 Hz), 1.56 - 1.69 (1 H, m), 1.77 - 1.91 (2 H, m), 2.02 (3 H, s), 2.58 (1 H, td, *J*=12.62, 2.47 Hz), 2.75 - 2.84 (1 H, m), 3.03 - 3.11 (1 H, m), 3.88 (1 H, br d, *J*=13.15 Hz), 3.90 (3 H, s), 4.41 (1 H, br d, *J*=13.17 Hz), 7.75 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 10.53 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₃N₅O₂ *m/z* 378.0 (M+1)

40

【 0 7 2 1 】

50



330

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド330。

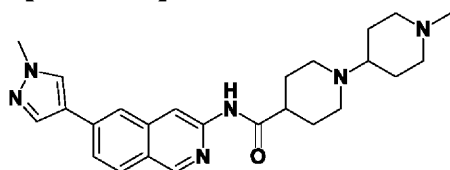
白色固体(60.0mg、0.145mmol、収率54.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

10

*d*₆) δ ppm 1.65 - 1.77 (2 H, m), 1.95 (2 H, br dd, *J*=13.31, 2.61 Hz), 2.69 (1 H, tt, *J*=11.25, 3.84 Hz), 2.76 (2 H, td, *J*=11.94, 2.20 Hz), 2.89 (3 H, s), 3.59 - 3.67 (2 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.75 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.01 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.05 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 10.59 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O₃S *m/z* 413.9 (M+1)

【 0 7 2 2 】



331

1'-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド331。

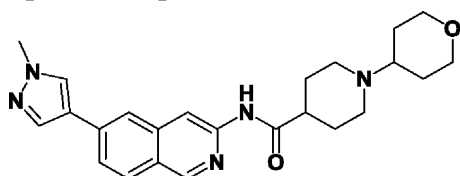
白色固体(4.0mg、0.009mmol、収率3.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

30

*d*₆) δ ppm 1.44 (2 H, qd, *J*=11.89, 3.57 Hz), 1.58 - 1.71 (4 H, m), 1.73 - 1.87 (4 H, m), 2.06 - 2.20 (4 H, m), 2.12 (3 H, s), 2.78 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 2.91 (2 H, br d, *J*=11.25 Hz), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.42 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₃₂N₆O *m/z* 433.0 (M+1)

【 0 7 2 3 】



332

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド332。

白色固体(11.0mg、0.026mmol、収率8.8%)。

40

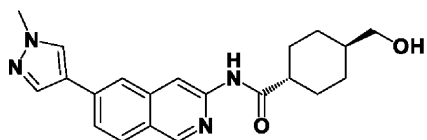
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.43 (2 H, qd, *J*=12.08, 4.39 Hz), 1.59 - 1.69 (4 H, m), 1.79 (2 H, br d, *J*=11.80 Hz), 2.08 - 2.17 (2 H, m), 2.42 (1 H, tt, *J*=11.35, 3.60 Hz), 2.51 - 2.58 (1 H, m), 2.94 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 3.22 - 3.29 (2 H, m), 3.87 (2 H, br d, *J*=3.57 Hz), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.43 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₉N₅O₂ *m/z* 420.0 (M+1)

【 0 7 2 4 】

10



333

trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド 333。

明ページ黄色固体(215.0mg、0.59mmol、収率51.3%)。

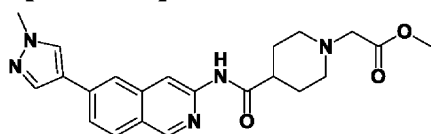
¹H NMR (499 MHz,

20

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.95 (2 H, qd, *J*=12.72, 3.29 Hz), 1.31 - 1.39 (1 H, m), 1.45 (2 H, qd, *J*=12.72, 3.02 Hz), 1.80 (2 H, br dd, *J*=13.17, 2.74 Hz), 1.84 - 1.93 (2 H, m), 3.24 (2 H, t, *J*=5.76 Hz), 3.90 (3 H, s), 4.37 (1 H, t, *J*=5.35 Hz), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.38 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₄N₄O₂ *m/z* 365.0 (M+1)

【 0 7 2 5 】

30



334

メチル 2-(4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート 334。

白色固体(20.0mg、0.049mmol、収率16.5%)。

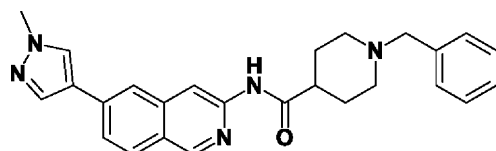
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

40

*d*₆) δ ppm 1.62 - 1.73 (2 H, m), 1.74 - 1.82 (2 H, m), 2.22 (2 H, td, *J*=11.53, 2.20 Hz), 2.51 - 2.58 (1 H, m), 2.84 - 2.92 (2 H, m), 3.24 (2 H, s), 3.62 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.45 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₅N₅O₃ *m/z* 408.0 (M+1)

【 0 7 2 6 】

50



335

1-ベンジル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド335。

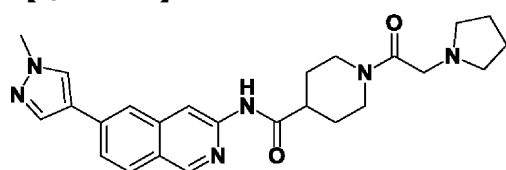
白色固体(22.0mg、0.052mmol、収率17.3%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.60 - 1.72 (2 H, m), 1.73 - 1.81 (2 H, m), 1.98 (2 H, td, *J*=11.60, 2.06 Hz), 2.51 - 2.57 (1 H, m), 2.88 - 2.96 (2 H, m), 3.24 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.43 (1 H, s); ESIMS found for C₂₆H₂₇N₅O *m/z* 426.0 (M+1)

10

【 0 7 2 7 】



336

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド336。

白色固体(21.0mg、0.047mmol、収率15.8%)。

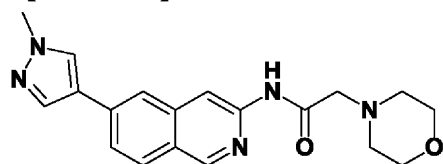
¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.43 - 1.54 (1 H, m), 1.55 - 1.66 (1 H, m), 1.67 - 1.73 (4 H, m), 1.84 (2 H, br d, *J*=10.98 Hz), 2.48 (4 H, br s), 2.56 - 2.66 (1 H, m), 2.76 - 2.87 (1 H, m), 2.97 - 3.07 (1 H, m), 3.32 (2 H, br s), 3.90 (3 H, s), 4.11 (1 H, br d, *J*=13.17 Hz), 4.40 (1 H, br d, *J*=12.90 Hz), 7.75 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 10.52 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₃₀N₆O₂ *m/z* 447.0 (M+1)

20

30

【 0 7 2 8 】



338

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド338。

ベージュ色固体(13.0mg、0.037mmol、収率33.6%)。

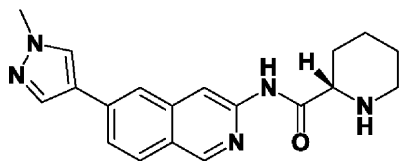
40

50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.55 - 2.60 (3 H, m), 3.24 (2 H, s), 3.62 - 3.70 (4 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.09 (2 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.97 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₅O₂ *m/z* 352.0 (M+1)

【 0 7 2 9 】



340

10

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド340。

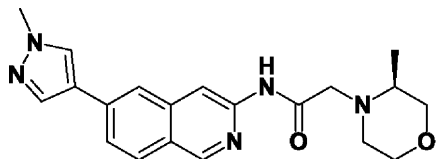
明ベージュ色固体(35.0mg、0.104mmol、収率56.8%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 - 1.41 (1 H, m), 1.41 - 1.47 (2 H, m), 1.47 - 1.56 (1 H, m), 1.72 - 1.79 (1 H, m), 1.84 - 1.91 (1 H, m), 2.58 - 2.64 (1 H, m), 2.93 - 3.00 (1 H, m), 3.34 (1 H, br dd, *J*=9.19, 3.16 Hz), 3.90 (3 H, s), 7.76 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.01 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.07 (1 H, br s), 8.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 9.85 (1 H, br s); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₅O *m/z* 336.0 (M+1)

20

【 0 7 3 0 】



341

30

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド341。

ベージュ色固体(32.5mg、0.089mmol、収率34.2%)。

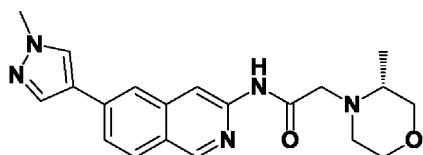
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.95 (3 H, d, *J*=6.59 Hz), 2.52 - 2.58 (1 H, m), 2.58 - 2.65 (1 H, m), 2.81 (1 H, dt, *J*=11.80, 2.47 Hz), 3.15 - 3.23 (2 H, m), 3.47 (1 H, d, *J*=16.47 Hz), 3.58 (1 H, td, *J*=10.70, 2.20 Hz), 3.68 (1 H, dd, *J*=11.25, 2.74 Hz), 3.71 - 3.79 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 8.03 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.10 (1 H, s), 8.11 (1 H, br s), 8.37 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.97 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O₂ *m/z* 366.2 (M+1)

40

【 0 7 3 1 】

50



342

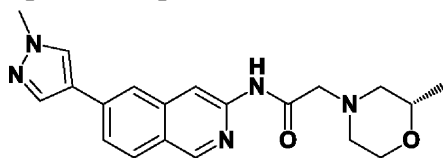
(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド342。

ページュ色固体(37.0mg、0.101mmol、収率38.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.96 (3 H, d, *J*=6.59 Hz), 2.55 (1 H, ddd, *J*=11.80, 10.15, 3.02 Hz), 2.61 (1 H, ddd, *J*=9.13, 6.24, 3.02 Hz), 2.81 (1 H, dt, *J*=11.73, 2.50 Hz), 3.13 - 3.23 (2 H, m), 3.47 (1 H, d, *J*=16.47 Hz), 3.58 (1 H, td, *J*=10.70, 2.20 Hz), 3.68 (1 H, dd, *J*=11.25, 3.02 Hz), 3.74 (1 H, dt, *J*=11.32, 2.71 Hz), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.51 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.10 (1 H, s), 8.10 (1 H, br s), 8.36 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.97 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O₂ *m/z* 366.2 (M+1)

【 0 7 3 2 】



343

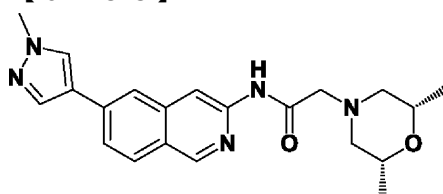
(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルモルホリノ)アセトアミド343。

ページュ色固体(19.0mg、0.052mmol、収率15.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.07 (3 H, d, *J*=6.31 Hz), 2.00 (1 H, dd, *J*=10.98, 10.15 Hz), 2.30 (1 H, td, *J*=11.39, 3.02 Hz), 2.73 - 2.79 (1 H, m), 2.83 (1 H, br d, *J*=11.25 Hz), 3.23 (2 H, d, *J*=1.92 Hz), 3.53 - 3.66 (2 H, m), 3.75 - 3.81 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.51 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.10 (2 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 10.00 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O₂ *m/z* 366.2 (M+1)

【 0 7 3 3 】



344

2-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノ

リン-3-イル)アセトアミド344。

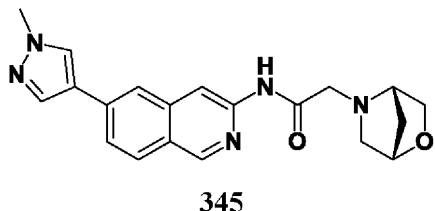
帯黄白色固体(53.0mg、0.140mmol、収率46.6%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (6 H, d, $J=6.31$ Hz), 1.92 (2 H, t, $J=10.84$ Hz), 2.82 (2 H, br d, $J=10.15$ Hz), 3.22 (2 H, s), 3.62 - 3.71 (2 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.02 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.10 (2 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.98 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 380.2 (M+1)

10

【0734】



2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド345。

20

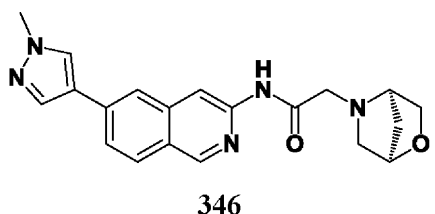
灰白色固体(22.0mg、0.061mmol、収率18.3%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.67 (1 H, dt, $J=9.61, 1.10$ Hz), 1.87 (1 H, dd, $J=9.74, 1.78$ Hz), 2.62 (1 H, d, $J=10.43$ Hz), 2.95 (1 H, dd, $J=10.02, 1.51$ Hz), 3.45 (2 H, d, $J=5.21$ Hz), 3.59 (1 H, dd, $J=7.82, 1.78$ Hz), 3.63 (1 H, s), 3.88 (1 H, d, $J=7.68$ Hz), 3.90 (3 H, s), 4.41 (1 H, s), 7.77 (1 H, dd, $J=8.64, 1.51$ Hz), 8.03 (1 H, d, $J=8.78$ Hz), 8.10 (1 H, s), 8.11 (1 H, br s), 8.37 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.92 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 364.2 (M+1)

30

【0735】



2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド346。

40

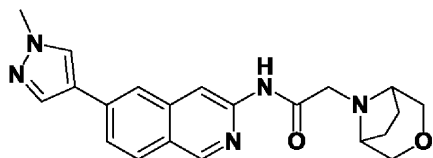
灰白色固体(25.0mg、0.069mmol、収率18.3%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.63 - 1.70 (1 H, m), 1.87 (1 H, dd, $J=9.74, 1.78$ Hz), 2.62 (1 H, d, $J=10.15$ Hz), 2.95 (1 H, dd, $J=10.02, 1.51$ Hz), 3.45 (2 H, d, $J=4.94$ Hz), 3.59 (1 H, dd, $J=7.68, 1.92$ Hz), 3.63 (1 H, s), 3.88 (1 H, d, $J=7.68$ Hz), 3.90 (3 H, s), 4.41 (1 H, s), 7.77 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.03 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.10 (1 H, s), 8.11 (1 H, br s), 8.37 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.92 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 364.2 (M+1)

50

【 0 7 3 6 】



347

2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド347。

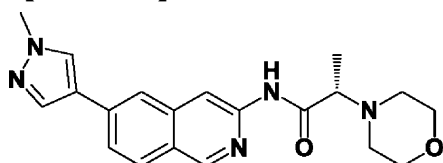
帯黄白色固体(8.0mg、0.021mmol、収率8.2%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.75 - 1.82 (2 H, m), 1.86 - 1.94 (2 H, m), 3.14 (2 H, s), 3.17 (2 H, br d, $J=0.82$ Hz), 3.48 - 3.55 (2 H, m), 3.68 (2 H, d, $J=10.43$ Hz), 3.90 (3 H, s), 7.78 (1 H, dd, $J=8.51, 1.37$ Hz), 8.03 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.10 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.46 (1 H, s), 9.06 (1 H, s), 10.15 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 378.2 (M+1)

10

【 0 7 3 7 】



348

(S)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノプロパンアミド348。

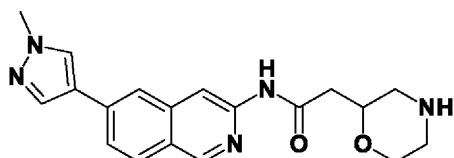
明黄色固体(68.0mg、0.186mmol、収率45.3%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (3 H, d, $J=6.86$ Hz), 2.51 - 2.57 (2 H, m), 2.57 - 2.65 (2 H, m), 3.45 (1 H, q, $J=6.77$ Hz), 3.64 (4 H, t, $J=4.67$ Hz), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, $J=8.51, 1.37$ Hz), 8.02 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.08 (1 H, s), 8.09 (1 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 10.17 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 366.2 (M+1)

30

【 0 7 3 8 】



349

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリン-2-イル)アセトアミド349。

帯黄白色固体(275.0mg、0.783mmol、収率91.8%)。

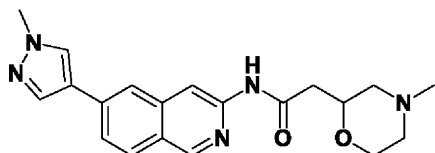
40

50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.41 - 2.48 (2 H, m), 2.57 - 2.69 (3 H, m), 2.83 (1 H, br dd, *J*=12.21, 2.06 Hz), 3.43 (1 H, td, *J*=10.63, 3.43 Hz), 3.70 (1 H, br d, *J*=10.70 Hz), 3.78 - 3.85 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.51 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.41 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₅O₂ *m/z* 352.0 (M+1)

【 0 7 3 9 】



350

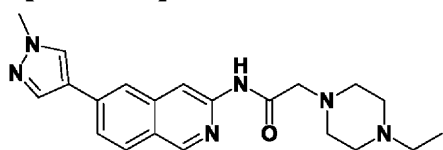
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルモルホリン-2-イル)アセトアミド 350。

白色固体(71.0mg、0.194mmol、収率68.3%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.78 (1 H, t, *J*=11.00 Hz), 1.97 (1 H, td, *J*=11.32, 3.16 Hz), 2.18 (3 H, s), 2.53 (1 H, br d, *J*=5.49 Hz), 2.58 (1 H, br dd, *J*=11.25, 1.37 Hz), 2.66 (1 H, dd, *J*=14.68, 7.82 Hz), 2.74 (1 H, br d, *J*=11.25 Hz), 3.50 (1 H, td, *J*=11.11, 2.47 Hz), 3.72 - 3.80 (1 H, m), 3.86 - 3.96 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.75 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.45 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O₂ *m/z* 366.0 (M+1)

【 0 7 4 0 】



351

2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド 351。

ベージュ色固体(52.0mg、0.137mmol、収率52.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.03 (3 H, br s), 2.30 - 2.47 (4 H, m), 2.53 - 2.74 (6 H, m), 3.24 (2 H, br s), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.10 (2 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.96 (1 H, br s); ESIMS found for C₂₁H₂₆N₆O *m/z* 379.2 (M+1)

【 0 7 4 1 】

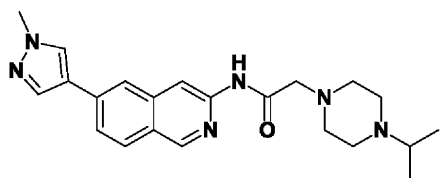
10

20

30

40

50



352

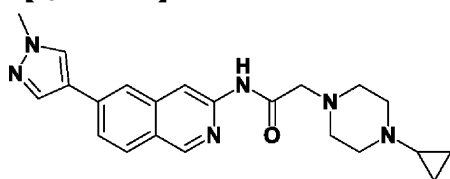
2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド352。

ベージュ色固体(66.0mg、0.162mmol、収率66.7%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.99 (6 H, d, *J*=6.59 Hz), 2.51 - 2.54 (2 H, m), 2.57 (4 H, br s), 2.61 - 2.69 (1 H, m), 3.20 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.51 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.10 (2 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.89 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₈N₆O *m/z* 393.0 (M+1)

【0742】



353

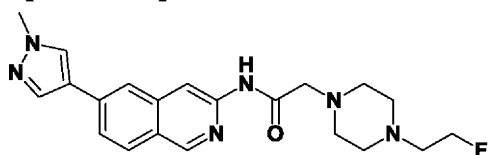
2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド353。

ベージュ色固体(44.0mg、0.109mmol、収率44.7%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.26 - 0.32 (2 H, m), 0.39 - 0.45 (2 H, m), 1.66 (1 H, tt, *J*=6.59, 3.43 Hz), 2.51 - 2.57 (4 H, m), 2.62 (4 H, br s), 3.20 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.09 (2 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.92 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₆N₆O *m/z* 391.0 (M+1)

【0743】



354

2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド354。

帯黄白色固体(33.0mg、0.083mmol、収率25.9%)。

10

20

30

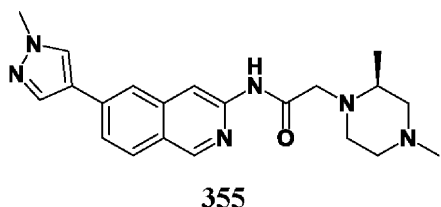
40

50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.54 (4 H, br s), 2.57 - 2.60 (3 H, m), 2.64 (4 H, dt, *J*=28.60, 4.95 Hz), 3.22 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 4.54 (2 H, dt, *J*=47.80, 4.70 Hz), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.10 (2 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.93 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₅FN₆O *m/z* 397.2 (M+1)

【 0 7 4 4 】



10

(S)-2-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド355。

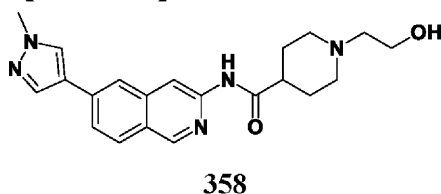
ページ黄色固体(20.0mg、0.053mmol、収率20.3%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

20

*d*₆) δ ppm 1.01 (3 H, d, *J*=6.31 Hz), 1.87 (1 H, br t, *J*=8.51 Hz), 2.11 - 2.19 (1 H, m), 2.17 (3 H, s), 2.51 - 2.57 (1 H, m), 2.57 - 2.67 (3 H, m), 2.83 (1 H, dt, *J*=11.25, 3.02 Hz), 3.13 (1 H, d, *J*=16.47 Hz), 3.43 (1 H, d, *J*=16.74 Hz), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.10 (1 H, s), 8.11 (1 H, br s), 8.37 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.92 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₆N₆O *m/z* 379.2 (M+1)

【 0 7 4 5 】



30

1-(2-ヒドロキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド358。

白色固体(41.0mg、0.108mmol、収率36.2%)。

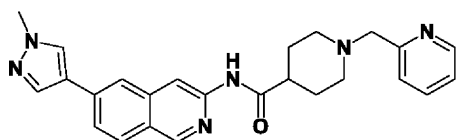
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

40

*d*₆) δ ppm 1.62 - 1.73 (2 H, m), 1.73 - 1.81 (2 H, m), 1.98 (2 H, td, *J*=11.46, 2.06 Hz), 2.39 (2 H, t, *J*=6.31 Hz), 2.52 - 2.57 (1 H, m), 2.92 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 3.50 (2 H, q, *J*=6.04 Hz), 3.90 (3 H, s), 4.30 (1 H, br t, *J*=5.35 Hz), 7.73 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.06 (1 H, s), 8.33 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.39 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₅N₅O₂ *m/z* 380.0 (M+1)

【 0 7 4 6 】

50



359

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド359。

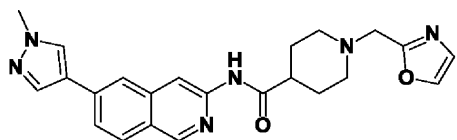
ベージュ色固体(11.0mg、0.026mmol、収率8.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.66 - 1.77 (2 H, m), 1.77 - 1.84 (2 H, m), 2.01 - 2.12 (2 H, m), 2.53 - 2.62 (1 H, m), 2.85 - 2.94 (2 H, m), 3.60 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.25 (1 H, dd, *J*=6.86, 5.49 Hz), 7.46 (1 H, d, *J*=7.96 Hz), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.77 (1 H, td, *J*=7.62, 1.78 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.33 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 8.49 (1 H, br d, *J*=4.12 Hz), 9.02 (1 H, s), 10.41 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₂₆N₆O *m/z* 427.0 (M+1)

10

【 0 7 4 7 】



360

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド360。

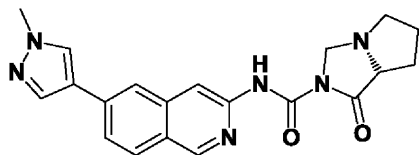
白色固体(65.0mg、0.156mmol、収率52.3%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.68 (2 H, qd, *J*=12.21, 3.43 Hz), 1.79 (2 H, br d, *J*=10.43 Hz), 2.07 - 2.18 (2 H, m), 2.51 - 2.57 (1 H, m), 2.85 - 2.94 (2 H, m), 3.67 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.17 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 7.73 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.51 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.06 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.33 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.01 (1 H, s), 10.40 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₄N₆O₂ *m/z* 416.95 (M+1)

30

【 0 7 4 8 】



362

(R)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-オキソテトラヒドロ-1H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-2(3H)-カルボキサミド362。

白色固体(120.0mg、0.360mmol、収率57.8%)。

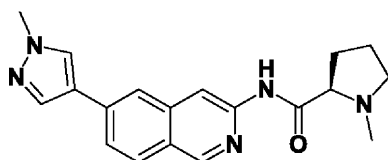
40

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.70 - 1.83 (2 H, m), 2.02 (1 H, dtd, $J=12.49, 8.16, 3.84$ Hz), 2.08 - 2.18 (1 H, m), 2.64 (1 H, td, $J=9.33, 6.86$ Hz), 3.17 (1 H, ddd, $J=9.74, 6.17, 4.12$ Hz), 3.90 (3 H, s), 3.96 (1 H, dd, $J=9.06, 4.12$ Hz), 4.99 - 5.10 (2 H, m), 7.80 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.04 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.11 (1 H, s), 8.13 (1 H, s), 8.38 (1 H, s), 8.60 (1 H, s), 9.09 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ m/z 334.1 (M+1)

【 0 7 4 9 】

10



363

(R)-1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド363。

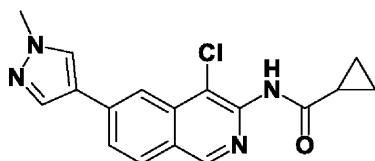
帯黄白色固体(65.0mg、0.194mmol、収率62.3%)。

20

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.74 - 1.82 (2 H, m), 1.82 - 1.90 (1 H, m), 2.17 - 2.28 (1 H, m), 2.37 - 2.44 (1 H, m), 2.42 (3 H, s), 3.07 (1 H, dd, $J=9.88, 5.49$ Hz), 3.17 (1 H, ddd, $J=8.92, 6.04, 3.16$ Hz), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.03 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.10 (2 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 9.92 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ m/z 336.2 (M+1)

【 0 7 5 0 】

30



364

N-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド364。

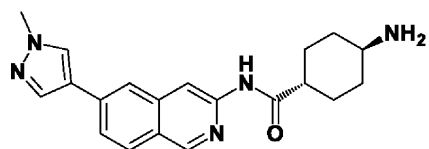
ベージュ色固体(240.0mg、0.734mmol、収率95.0%)。

40

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.80 - 0.86 (4 H, m), 1.91 (1 H, quin, $J=6.24$ Hz), 3.92 (3 H, s), 7.99 (1 H, dd, $J=8.51, 1.37$ Hz), 8.14 (1 H, s), 8.19 (1 H, d, $J=8.78$ Hz), 8.22 (1 H, d, $J=0.82$ Hz), 8.49 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 10.48 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$ m/z 327.1 (M+1)

【 0 7 5 1 】

50



365

trans-4-アミノ-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド 365。

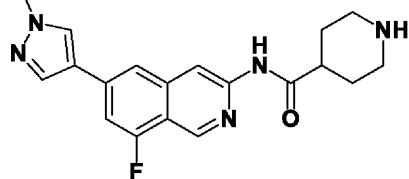
ベージュ色固体(350.0mg、1.00mmol、収率90.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.99 - 1.11 (2 H, m), 1.42 - 1.64 (4 H, m), 1.82 (4 H, br d, *J*=11.80 Hz), 2.42 - 2.49 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.40 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O *m/z* 350.2 (M+1)

10

【 0 7 5 2 】



366

N-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 366。

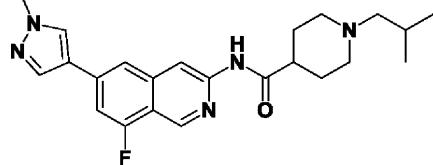
白色固体(260.0mg、0.736mmol、収率73.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53 (2 H, qd, *J*=12.21, 3.98 Hz), 1.70 (2 H, br d, *J*=10.98 Hz), 2.42 - 2.49 (2 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.97 (2 H, br d, *J*=14.00 Hz), 3.90 (3 H, s), 7.58 (1 H, dd, *J*=12.08, 1.10 Hz), 7.92 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 8.39 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 10.56 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀FN₅O *m/z* 354.15 (M+1)

30

【 0 7 5 3 】



367

N-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド 367。

ベージュ色固体(15.0mg、0.037mmol、収率16.2%)。

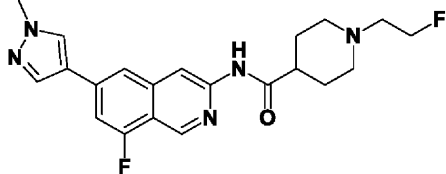
40

50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.86 (6 H, d, *J*=6.59 Hz), 1.61 - 1.72 (2 H, m), 1.73 - 1.81 (3 H, m), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 2.02 (2 H, d, *J*=7.41 Hz), 2.51 - 2.59 (1 H, m), 2.82 - 2.91 (2 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.58 (1 H, dd, *J*=12.08, 1.10 Hz), 7.92 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 8.39 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 9.15 (1 H, s), 10.61 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₈FN₅O *m/z* 410.2 (M+1)

【 0 7 5 4 】



368

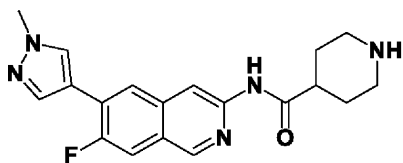
N-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド 368。

帯黄白色固体(26.0mg、0.065mmol、収率28.8%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.68 (2 H, qd, *J*=12.21, 3.70 Hz), 1.75 - 1.83 (2 H, m), 2.00 - 2.07 (2 H, m), 2.52 - 2.57 (1 H, m), 2.61 (2 H, dt, *J*=28.30, 4.95 Hz), 2.94 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 3.90 (3 H, s), 4.53 (2 H, dt, *J*=48.10, 5.25 Hz), 7.59 (1 H, dd, *J*=12.08, 1.37 Hz), 7.92 (1 H, s), 8.11 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.39 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 9.15 (1 H, s), 10.62 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₂N₅O *m/z* 400.2 (M+1)

【 0 7 5 5 】



369

N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 369。

帯黄白色固体(135.0mg、0.382mmol、収率74.0%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53 (2 H, qd, *J*=12.17, 3.84 Hz), 1.70 (2 H, br dd, *J*=12.08, 1.65 Hz), 2.43 - 2.49 (2 H, m), 2.63 (1 H, tt, *J*=11.63, 3.74 Hz), 2.97 (2 H, br d, *J*=12.08 Hz), 3.93 (3 H, s), 7.89 (1 H, d, *J*=11.80 Hz), 8.10 (1 H, s), 8.26 (1 H, d, *J*=7.41 Hz), 8.30 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.49 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 10.44 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀FN₅O *m/z* 354.15 (M+1)

【 0 7 5 6 】

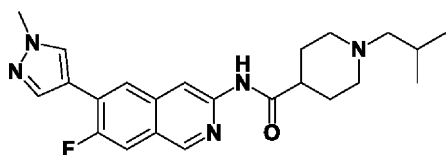
10

20

30

40

50



370

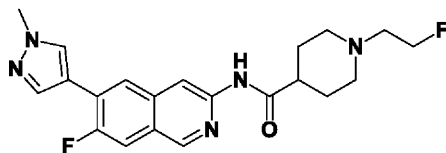
N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチル
ピペリジン-4-カルボキサミド370。

帯黄白色固体(45.0mg、0.106mmol、収率53.4%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.86 (6 H, d, *J*=6.59 Hz), 1.61 - 1.72 (2 H, m), 1.73 - 1.81 (3 H, m), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 2.02 (2 H, d, *J*=7.41 Hz), 2.51 - 2.58 (1 H, m), 2.86 (2 H, br d, *J*=11.25 Hz), 3.93 (3 H, s), 7.89 (1 H, d, *J*=11.53 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.27 (1 H, d, *J*=7.41 Hz), 8.30 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.50 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 10.49 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₈FN₅O *m/z* 410.2 (M+1)

【 0 7 5 7 】



371

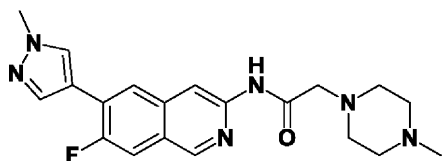
N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-フルオ
ロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド371。

白色固体(30.0mg、0.072mmol、収率51.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.68 (2 H, qd, *J*=12.21, 3.70 Hz), 1.76 - 1.83 (2 H, m), 2.04 (2 H, td, *J*=11.80, 2.20 Hz), 2.54 (1 H, td, *J*=7.62, 3.98 Hz), 2.61 (2 H, dt, *J*=28.35, 4.95 Hz), 2.94 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.53 (2 H, dt, *J*=47.80, 4.95 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=11.53 Hz), 8.10 (1 H, s), 8.27 (1 H, d, *J*=7.68 Hz), 8.30 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.50 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 10.49 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₂N₅O *m/z* 400.2 (M+1)

【 0 7 5 8 】



372

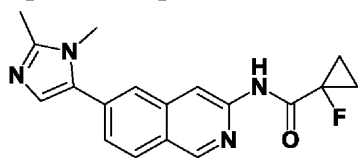
N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチル
ピペラジン-1-イル)アセトアミド372。

帯黄白色固体(16.0mg、0.042mmol、収率13.5%)。

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2.19 (3 H, s), 2.40 (4 H, br s), 2.58 (4 H, br s), 3.22 (2 H, s), 3.93 (3 H, s), 7.92 (1 H, d, $J=11.53$ Hz), 8.13 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, $J=3.02$ Hz), 8.34 (1 H, d, $J=7.41$ Hz), 8.49 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 9.95 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$ m/z 383.2 ($\text{M}+1$)

【 0 7 5 9 】



376

10

N-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド 376。

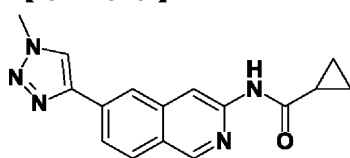
ベージュ色固体(32.0mg、0.094mmol、収率19.3%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.33 - 1.42 (2 H, m), 1.43 - 1.53 (2 H, m), 2.39 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 7.13 (1 H, s), 7.67 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 7.97 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.46 (1 H, s), 9.18 (1 H, s), 10.28 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}$ m/z 325.1 ($\text{M}+1$)

20

【 0 7 6 0 】



433

30

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド 433。

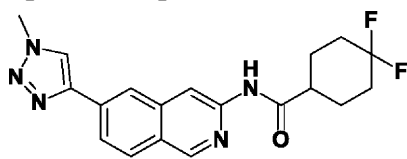
ベージュ色固体(14.0mg、0.048mmol、収率10.8%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 0.79 - 0.91 (4 H, m), 2.03 - 2.12 (1 H, m), 4.14 (3 H, s), 8.01 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.11 (1 H, d, $J=8.78$ Hz), 8.26 (1 H, s), 8.47 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.90 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ m/z 294.1 ($\text{M}+1$)

40

【 0 7 6 1 】



441

4,4-ジフルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド 441。

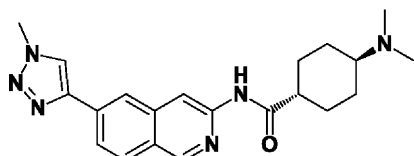
50

白色固体(57.8mg、0.156mmol、収率43.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.67 - 1.91 (4 H, m), 1.96 (2 H, br d, *J*=12.90 Hz), 2.08 - 2.18 (2 H, m), 2.69 - 2.75 (1 H, m), 4.14 (3 H, s), 8.02 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 8.11 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.29 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.63 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₁₉F₂N₅O *m/z* 372.2 (M+1)

【 0 7 6 2 】



443

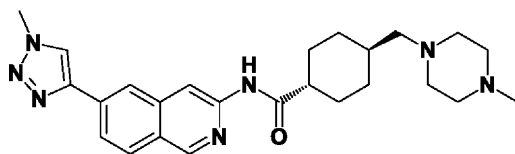
trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド443。

白色固体(8.0mg、0.021mmol、収率10.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.13 - 1.23 (2 H, m), 1.43 - 1.55 (2 H, m), 1.83 - 1.96 (4 H, m), 2.11 - 2.16 (1 H, m), 2.18 (6 H, s), 2.44 - 2.48 (1 H, m), 4.14 (3 H, s), 8.01 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.27 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 10.47 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₆N₆O *m/z* 379.2 (M+1)

【 0 7 6 3 】



448

trans-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド448。

帯黄白色固体(22.0mg、0.049mmol、収率14.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.82 - 0.95 (2 H, m), 1.41 - 1.52 (3 H, m), 1.79 - 1.91 (4 H, m), 2.08 (2 H, d, *J*=7.14 Hz), 2.14 (3 H, s), 2.31 (8 H, br s), 2.51 - 2.55 (1 H, m), 4.14 (3 H, s), 8.00 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.27 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 10.47 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₃₃N₇O *m/z* 448.3 (M+1)

【 0 7 6 4 】

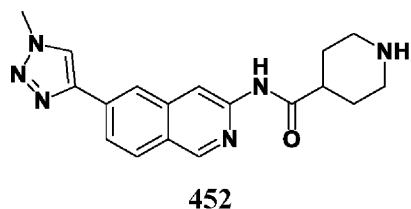
10

20

30

40

50



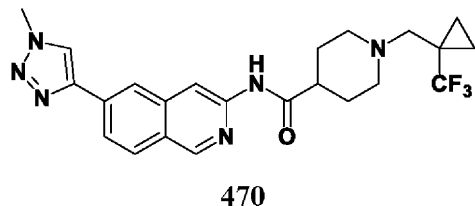
N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド452。

白色固体(119.4mg、0.355mmol、収率77.9%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.54 (2 H, qd, *J*=12.17, 3.84 Hz), 1.71 (2 H, br d, *J*=11.25 Hz), 2.45 - 2.49 (2 H, m), 2.65 (1 H, tt, *J*=11.70, 3.67 Hz), 2.98 (2 H, br d, *J*=12.08 Hz), 4.14 (3 H, s), 8.01 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 8.11 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.28 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 10.48 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₂₀N₆O *m/z* 337.2 (M+1)

【0765】



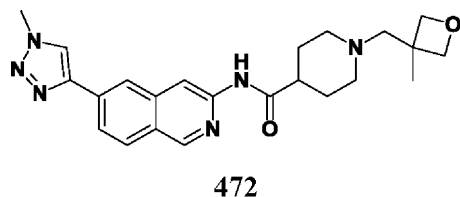
N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド470。

白色固体(75.9mg、0.166mmol、収率79.4%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.73 (2 H, br s), 0.93 - 1.00 (2 H, m), 1.63 - 1.74 (2 H, m), 1.78 (2 H, br d, *J*=10.70 Hz), 1.95 (2 H, br t, *J*=10.57 Hz), 2.52 - 2.60 (1 H, m), 2.97 (2 H, br d, *J*=10.98 Hz), 3.28 (2 H, s), 4.14 (3 H, s), 8.01 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 8.11 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.28 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 10.52 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₅F₃N₆O *m/z* 459.2 (M+1)

【0766】



N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド472。

ベージュ色固体(32.0mg、0.076mmol、収率21.1%)。

10

20

30

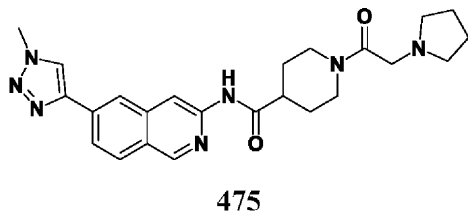
40

50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.31 (3 H, s), 1.60 - 1.71 (2 H, m), 1.72 - 1.80 (2 H, m), 1.93 - 2.02 (2 H, m), 2.48 (2 H, br s), 2.52 - 2.59 (1 H, m), 2.59 - 2.67 (2 H, m), 4.14 (3 H, s), 4.19 (2 H, d, *J*=5.49 Hz), 4.36 (2 H, d, *J*=5.76 Hz), 8.01 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 8.11 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.28 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 10.54 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₈N₆O₂ *m/z* 421.2 (M+1)

【 0 7 6 7 】



10

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド475。

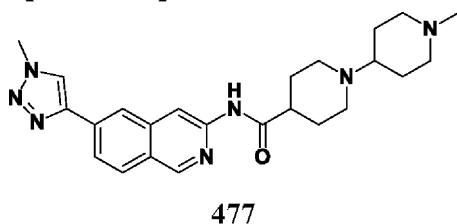
白色固体(7.8mg、0.017mmol、収率20.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.44 - 1.55 (2 H, m), 1.57 - 1.66 (2 H, m), 1.67 - 1.73 (4 H, m), 1.85 (2 H, br d, *J*=10.43 Hz), 2.58 - 2.65 (1 H, m), 2.82 (1 H, ddd, *J*=11.32, 7.34, 4.39 Hz), 2.99 - 3.06 (1 H, m), 3.16 - 3.21 (2 H, m), 3.30 - 3.38 (2 H, m), 4.10 (1 H, br d, *J*=1.10 Hz), 4.14 (3 H, s), 4.36 - 4.44 (1 H, m), 8.01 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 8.11 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.28 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 8.71 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 10.56 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₉N₇O₂ *m/z* 448.0 (M+1)

20

【 0 7 6 8 】



30

1'-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド477。

帯黄白色固体(65.0mg、0.150mmol、収率37.6%)。

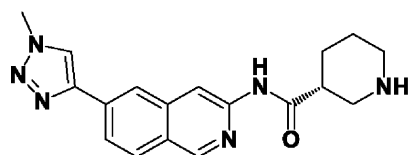
¹H NMR (500 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.43 (2 H, qd, *J*=11.94, 3.70 Hz), 1.57 - 1.70 (4 H, m), 1.75 - 1.86 (4 H, m), 2.08 - 2.19 (1 H, m), 2.12 (3 H, s), 2.51 - 2.57 (1 H, m), 2.77 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 2.90 (2 H, br d, *J*=11.25 Hz), 3.17 (2 H, d, *J*=2.20 Hz), 4.14 (3 H, s), 8.01 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.28 (1 H, s), 8.51 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 10.51 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₃₁N₇O *m/z* 434.25 (M+1)

40

【 0 7 6 9 】

50



481

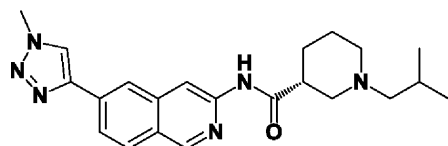
(R)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド481。

白色固体(80.4mg、0.239mmol、収率87.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.36 - 1.46 (1 H, m), 1.56 - 1.64 (1 H, m), 1.64 - 1.72 (1 H, m), 1.84 - 1.92 (1 H, m), 2.53 - 2.60 (1 H, m), 2.63 (1 H, dq, *J*=8.71, 4.41 Hz), 2.75 (1 H, dd, *J*=11.94, 8.92 Hz), 2.81 (1 H, dt, *J*=12.14, 3.95 Hz), 3.00 (1 H, dd, *J*=11.94, 3.16 Hz), 4.14 (3 H, s), 8.01 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.11 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.28 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 10.81 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₂₀N₆O *m/z* 337.2 (M+1)

【0770】



483

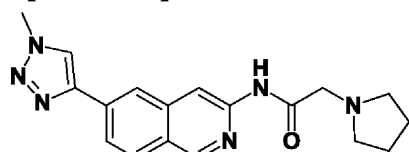
(R)-1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド483。

白色固体(45.9mg、0.117mmol、収率82.3%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.88 (3 H, d, *J*=6.59 Hz), 0.91 (3 H, d, *J*=6.59 Hz), 1.50 - 1.61 (2 H, m), 1.65 - 1.73 (1 H, m), 1.78 - 1.86 (2 H, m), 2.08 (2 H, br d, *J*=7.41 Hz), 2.10 - 2.16 (1 H, m), 2.25 - 2.33 (1 H, m), 2.55 - 2.62 (1 H, m), 2.77 (2 H, br d, *J*=7.68 Hz), 4.14 (3 H, s), 8.01 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.11 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.28 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 10.73 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₈N₆O *m/z* 393.2 (M+1)

【0771】



487

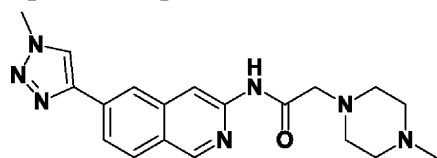
N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド487。

帯黄白色固体(18.2mg、0.054mmol、収率16.0%)。

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.78 (4 H, dt, $J=6.52, 3.19$ Hz), 2.62 - 2.70 (4 H, m), 3.36 (2 H, s), 4.14 (3 H, s), 8.04 (1 H, dd, $J=8.51, 1.37$ Hz), 8.13 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.34 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 8.74 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 9.98 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ m/z 337.15 (M+1)

【 0 7 7 2 】



500

10

N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド500。

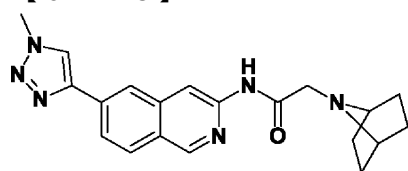
ベージュ色固体(5.0mg、0.014mmol、収率4.1%)。

^1H NMR (499 MHz, $\text{DMSO}-$

d_6) δ ppm 2.19 (3 H, s), 2.34 - 2.46 (4 H, m), 2.58 (4 H, br s), 3.23 (2 H, s), 4.14 (3 H, s), 8.04 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.14 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.34 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 8.74 (1 H, s), 9.13 (1 H, s), 10.00 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ m/z 366.2 (M+1)

20

【 0 7 7 3 】



513

30

2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド513。

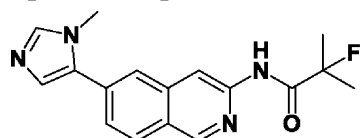
白色固体(12.2mg、0.034mmol、収率17.8%)。

^1H NMR (499 MHz, $\text{DMSO}-$

d_6) δ ppm 1.34 (4 H, br d, $J=7.14$ Hz), 1.75 (4 H, br d, $J=6.86$ Hz), 3.20 (2 H, s), 3.37 (2 H, br s), 4.14 (3 H, s), 8.05 (1 H, dd, $J=8.51, 1.37$ Hz), 8.14 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.35 (1 H, s), 8.52 (1 H, s), 8.74 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.14 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ m/z 363.2 (M+1)

40

【 0 7 7 4 】



517

2-フルオロ-2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド517。

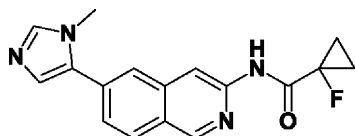
帯黄白色固体(70.0mg、0.224mmol、収率50.3%)。

50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.64 (6 H, d, *J*=21.70 Hz), 3.83 (3 H, s), 7.32 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.73 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.79 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.14 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.49 (1 H, s), 9.18 (1 H, s), 9.85 (1 H, br d, *J*=3.57 Hz); ESIMS found for C₁₇H₁₇FN₄O *m/z* 313.0 (M+1)

【 0 7 7 5 】



521

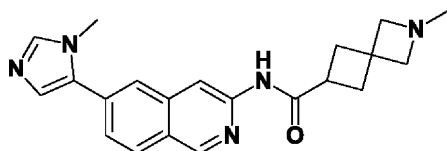
1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド521。

白色固体(100.0mg、0.306mmol、収率63.1%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34 - 1.42 (2 H, m), 1.42 - 1.52 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 7.38 (1 H, br s), 7.73 (1 H, br d, *J*=8.51 Hz), 7.86 (1 H, br s), 8.06 (1 H, s), 8.14 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.47 (1 H, s), 9.19 (1 H, s), 10.29 (1 H, s); ESIMS found for C₁₇H₁₅FN₄O *m/z* 311.1 (M+1)

【 0 7 7 6 】



523

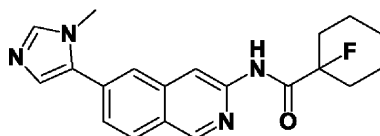
2-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド523。

白色固体(5.0mg、0.014mmol、収率7.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.15 (3 H, s), 2.22 - 2.36 (4 H, m), 3.04 (2 H, s), 3.14 (2 H, s), 3.22 - 3.29 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 7.30 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.66 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.79 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.54 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 10.42 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₃N₅O *m/z* 362.2 (M+1)

【 0 7 7 7 】



527

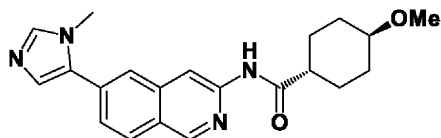
1-フルオロ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド527。

白色固体(16.0mg、0.043mmol、収率10.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.30 - 1.42 (1 H, m), 1.50 - 1.63 (2 H, m), 1.68 (3 H, br d, *J*=9.61 Hz), 1.85 - 2.02 (4 H, m), 3.84 (3 H, s), 7.32 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.73 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.92 Hz), 7.80 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.50 (1 H, s), 9.17 (1 H, s), 9.83 (1 H, d, *J*=4.12 Hz); ESIMS found for C₂₀H₂₁N₄O *m/z* 353.15 (M+1)

【 0 7 7 8 】



528

10

trans-4-メトキシ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド528。

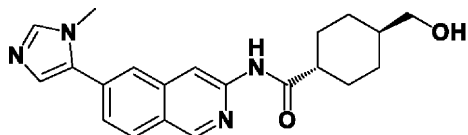
白色固体(96.6mg、0.265mmol、収率39.6%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.06 - 1.18 (2 H, m), 1.44 - 1.56 (2 H, m), 1.86 - 1.95 (2 H, m), 2.04 - 2.12 (2 H, m), 2.52 - 2.58 (1 H, m), 3.07 - 3.16 (1 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 7.30 (1 H, s), 7.66 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.99 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.52 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.50 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₄N₄O₂ *m/z* 365.2 (M+1)

20

【 0 7 7 9 】



531

30

trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド531。

帯黄白色固体(17.0mg、0.047mmol、収率7.0%)。

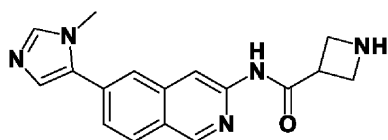
¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.95 (2 H, qd, *J*=12.81, 3.29 Hz), 1.36 (1 H, dtt, *J*=14.75, 5.90, 5.90, 3.05, 3.05 Hz), 1.45 (2 H, qd, *J*=12.76, 3.16 Hz), 1.80 (2 H, br dd, *J*=13.04, 2.61 Hz), 1.84 - 1.93 (2 H, m), 2.51 - 2.54 (1 H, m), 3.24 (2 H, t, *J*=5.76 Hz), 3.82 (3 H, s), 4.38 (1 H, t, *J*=5.35 Hz), 7.30 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.66 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.08 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.53 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.47 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₄N₄O₂ *m/z* 365.2 (M+1)

40

【 0 7 8 0 】

50



535

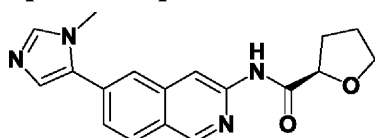
N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド535。

橙色固体(4.0mg、0.013mmol、収率3.5%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 3.23 - 3.32 (1 H, m), 3.70 - 3.78 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.90 - 3.98 (2 H, m), 7.31 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.69 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.80 (1 H, s), 8.03 (1 H, s), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.57 (1 H, s), 9.13 (1 H, s), 10.65 (1 H, br s) ESIMS found for C₁₇H₁₇N₅O *m/z* 308.15 (M+1)

【0781】



537

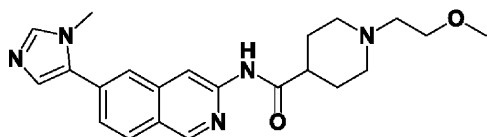
(R)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド537。

帯黄白色固体(100.0mg、0.310mmol、収率69.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.84 - 1.97 (2 H, m), 1.98 - 2.08 (1 H, m), 2.20 - 2.31 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.84 - 3.90 (1 H, m), 4.00 - 4.07 (1 H, m), 4.54 (1 H, dd, *J*=8.23, 5.76 Hz), 7.31 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 7.70 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.79 (1 H, s), 8.05 (1 H, s), 8.11 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.52 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 9.79 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₈N₄O₂ *m/z* 323.0 (M+1)

【0782】



547

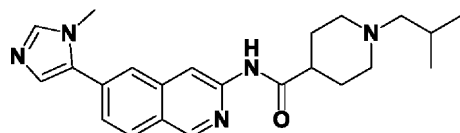
1-(2-メトキシエチル)-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド547。

黄白色固体(5.0mg、0.013mmol、収率8.5%)。

¹H NMR (499 MHz,

METHANOL-*d*₄) δ ppm 1.88 - 1.98 (4 H, m), 2.25 (2 H, dt, *J*=11.05, 7.51 Hz), 2.56 (1 H, dt, *J*=15.51, 7.62 Hz), 2.66 (2 H, t, *J*=5.63 Hz), 3.12 (2 H, br d, *J*=11.80 Hz), 3.36 (3 H, s), 3.57 (2 H, t, *J*=5.63 Hz), 3.85 (3 H, s), 7.28 (1 H, s), 7.64 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.85 (1 H, s), 7.94 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.51 (1 H, s), 9.06 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₇N₅O₂ *m/z* 394.2 (M+1)

【 0 7 8 3 】



554

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド554。

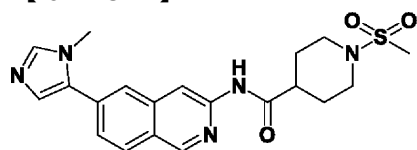
白色固体(50.0mg、0.121mmol、収率31.6%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.85 (6 H, d, *J*=6.59 Hz), 1.60 - 1.73 (2 H, m), 1.74 - 1.81 (3 H, m), 1.83 - 1.91 (2 H, m), 2.02 (2 H, d, *J*=7.41 Hz), 2.52 - 2.60 (1 H, m), 2.86 (2 H, br d, *J*=11.25 Hz), 3.83 (3 H, s), 7.30 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.66 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.79 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.54 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.52 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₉N₅O *m/z* 392.2 (M+1)

10

【 0 7 8 4 】



561

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド561。

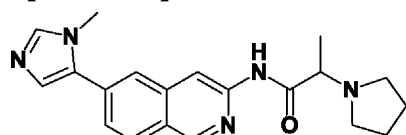
ベージュ色固体(15.0mg、0.036mmol、収率21.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.64 - 1.77 (2 H, m), 1.91 - 1.98 (2 H, m), 2.65 - 2.73 (1 H, m), 2.77 (2 H, td, *J*=11.94, 2.20 Hz), 2.89 (3 H, s), 3.59 - 3.67 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 7.30 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.67 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.51 Hz), 7.78 (1 H, s), 8.01 (1 H, s), 8.09 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.54 (1 H, s), 9.13 (1 H, s), 10.62 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O₃S *m/z* 413.9 (M+1)

30

【 0 7 8 5 】



579

N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド579。

白色固体(15.0mg、0.043mmol、収率10.6%)。

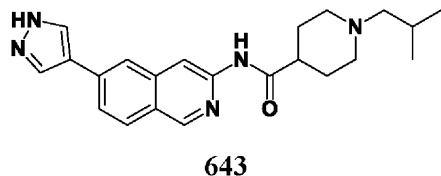
40

50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.30 (3 H, d, *J*=6.86 Hz), 1.74 (4 H, br s), 2.56 - 2.69 (4 H, m), 3.28 - 3.31 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 7.31 (1 H, s), 7.69 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.80 (1 H, s), 8.04 (1 H, s), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.53 (1 H, s), 9.13 (1 H, s), 10.02 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O *m/z* 350.2 (M+1)

【 0 7 8 6 】



10

N-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド 643。

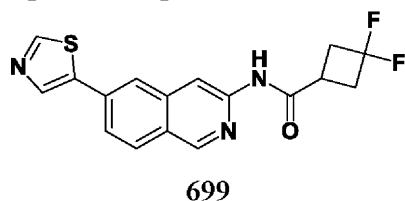
褐色固体(31.0 mg、0.082 mmol、収率32.1%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.86 (6 H, d, *J*=6.59 Hz), 1.62 - 1.73 (2 H, m), 1.73 - 1.80 (3 H, m), 1.82 - 1.91 (2 H, m), 2.02 (2 H, d, *J*=7.41 Hz), 2.51 - 2.59 (1 H, m), 2.86 (2 H, br d, *J*=11.25 Hz), 7.80 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.51 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.09 (1 H, s), 8.14 (1 H, br s), 8.42 (1 H, br s), 8.45 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.44 (1 H, s), 13.09 (1 H, br s); ESIMS found for C₂₂H₂₇N₅O *m/z* 378.2 (M+1)

20

【 0 7 8 7 】



30

3,3-ジフルオロ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド 699。

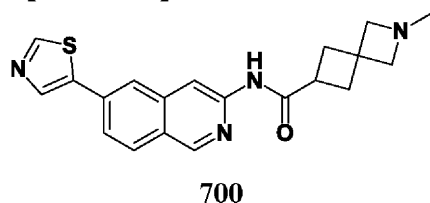
ベージュ色固体(8.0 mg、0.023 mmol、収率8.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.75 - 2.90 (5 H, m), 7.89 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.78 Hz), 8.12 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.24 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 8.57 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 10.82 (1 H, s); ESIMS found for C₁₇H₁₃F₂N₃OS *m/z* 346.05 (M+1)

40

【 0 7 8 8 】



50

2-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド700。

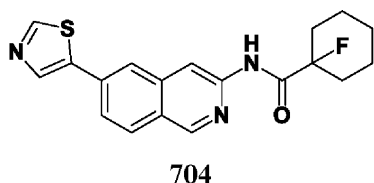
ベージュ色固体(4.0mg、0.011mmol、収率12.8%)。

¹H NMR (499 MHz,

METHANOL-*d*₄) δ ppm 2.39 (3 H, s), 2.42 - 2.55 (4 H, m), 3.22 - 3.29 (1 H, m), 3.41 (2 H, s), 3.48 (2 H, s), 7.83 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.05 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.11 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.40 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 9.06 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₀N₄OS *m/z* 365.1 (M+1)

【0789】

10



1-フルオロ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド704。

明桃色固体(14.0mg、0.039mmol、収率17.9%)。

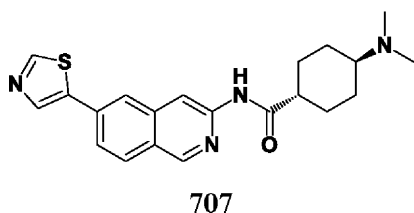
¹H NMR (499 MHz,

20

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 - 1.42 (1 H, m), 1.49 - 1.62 (2 H, m), 1.68 (3 H, br d, *J*=9.61 Hz), 1.85 - 2.02 (4 H, m), 7.93 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.78 Hz), 8.15 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.28 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 9.18 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 9.87 (1 H, d, *J*=4.12 Hz); ESIMS found for C₁₉H₁₈FN₃OS *m/z* 355.9 (M+1)

【0790】

30



trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド707。

白色固体(48.0mg、0.126mmol、収率25.1%)。

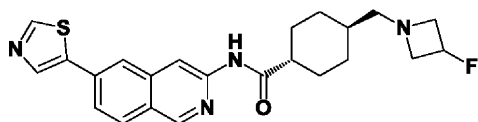
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

40

*d*₆) δ ppm 1.12 - 1.22 (2 H, m), 1.42 - 1.54 (2 H, m), 1.83 - 1.97 (4 H, m), 2.11 - 2.16 (1 H, m), 2.18 (6 H, s), 2.43 - 2.49 (1 H, m), 7.85 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.51 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.19 (1 H, s), 8.52 (1 H, s), 8.55 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 9.19 (1 H, s), 10.49 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₄N₄OS *m/z* 381.2 (M+1)

【0791】

50



711

trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド711。

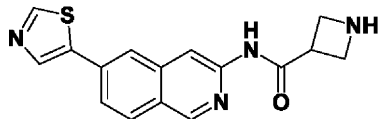
ベージュ色固体(22.0mg、0.052mmol、収率21.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.84 - 0.97 (2 H, m), 1.21 - 1.33 (1 H, m), 1.44 (2 H, qd, *J*=12.76, 2.88 Hz), 1.80 (2 H, br dd, *J*=12.76, 2.33 Hz), 1.86 (2 H, br d, *J*=10.70 Hz), 2.29 (2 H, d, *J*=6.86 Hz), 2.45 - 2.49 (1 H, m), 2.97 - 3.08 (2 H, m), 3.48 - 3.60 (2 H, m), 5.12 (1 H, dq, *J*=58.00, 5.20 Hz), 7.86 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.19 (1 H, s), 8.52 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 9.19 (1 H, s), 10.49 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₅FN₄OS *m/z* 425.2 (M+1)

10

【0792】



713

N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド713。

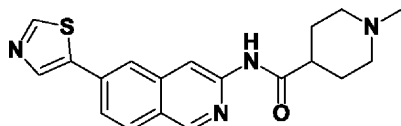
橙色固体(6.0mg、0.019mmol、収率8.4%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 3.70 (2 H, br t, *J*=7.96 Hz), 3.82 (1 H, dt, *J*=15.09, 7.55 Hz), 3.87 - 3.93 (2 H, m), 7.88 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.92 Hz), 8.11 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.24 (1 H, s), 8.57 (1 H, br s), 8.57 (1 H, s), 9.13 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 10.65 (1 H, br s); ESIMS found for C₁₆H₁₄N₄OS *m/z* 311.1 (M+1)

30

【0793】



718

1-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド718。

ベージュ色固体(16.0mg、0.045mmol、収率21.1%)。

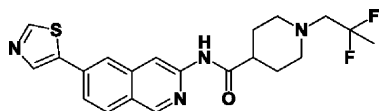
¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.62 - 1.73 (2 H, m), 1.74 - 1.81 (2 H, m), 1.87 (2 H, td, *J*=11.53, 1.92 Hz), 2.16 (3 H, s), 2.51 - 2.56 (1 H, m), 2.81 (2 H, br d, *J*=11.25 Hz), 7.86 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.51 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.20 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.55 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 9.19 (1 H, s), 10.54 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀N₄OS *m/z* 352.9 (M+1)

40

50

【 0 7 9 4 】



731

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド731。

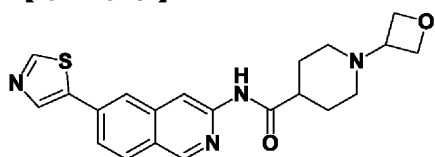
白色固体(54.3mg、0.131mmol、収率52.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.63 (3 H, t, *J*=19.07 Hz), 1.68 - 1.75 (2 H, m), 1.75 - 1.81 (2 H, m), 2.22 (2 H, td, *J*=11.66, 2.47 Hz), 2.51 - 2.60 (1 H, m), 2.71 (2 H, t, *J*=14.00 Hz), 2.95 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 7.86 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.78 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.21 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.53 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 9.13 (1 H, s), 9.19 (1 H, s), 10.56 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₂F₂N₄OS *m/z* 417.2 (M+1)

10

【 0 7 9 5 】



737

1-(オキセタン-3-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド737。

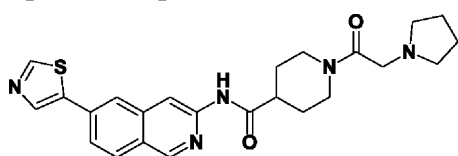
白色固体(39.0mg、0.099mmol、収率42.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.64 - 1.73 (2 H, m), 1.75 - 1.85 (4 H, m), 2.53 - 2.61 (1 H, m), 2.71 - 2.78 (2 H, m), 3.35 - 3.41 (1 H, m), 4.43 (2 H, t, *J*=6.17 Hz), 4.53 (2 H, t, *J*=6.45 Hz), 7.86 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.21 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 8.55 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 9.19 (1 H, s), 10.56 (1 H, s) ESIMS found for C₂₁H₂₂N₄O₂S *m/z* 395.1 (M+1)

30

【 0 7 9 6 】



741

1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド741。

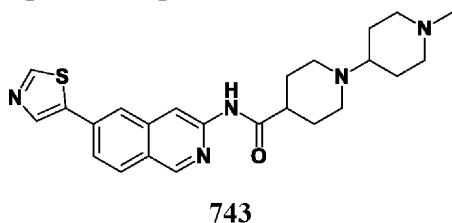
白色固体(124.6mg、0.277mmol、収率69.7%)。

40

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.42 - 1.55 (1 H, m), 1.57 - 1.68 (1 H, m), 1.72 (4 H, br s), 1.85 (2 H, br d, $J=10.98$ Hz), 2.55 (4 H, br s), 2.58 - 2.67 (1 H, m), 2.78 - 2.88 (1 H, m), 3.03 (1 H, br t, $J=11.94$ Hz), 3.25 - 3.30 (1 H, m), 3.44 (1 H, br d, $J=13.17$ Hz), 4.07 (1 H, br d, $J=14.00$ Hz), 4.40 (1 H, br d, $J=12.62$ Hz), 7.87 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.11 (1 H, d, $J=8.78$ Hz), 8.21 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 9.13 (1 H, s), 9.19 (1 H, s), 10.64 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ m/z 449.9 (M+1)

【 0 7 9 7 】

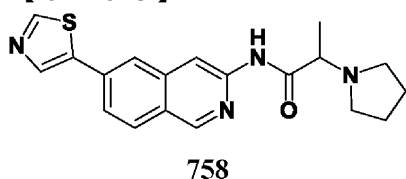


1'-メチル-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド743。

ベージュ色固体(55.0mg、0.126mmol、収率36.3%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.43 (2 H, qd, $J=11.94, 3.70$ Hz), 1.58 - 1.71 (4 H, m), 1.75 - 1.87 (4 H, m), 2.09 - 2.20 (3 H, m), 2.12 (3 H, s), 2.51 - 2.57 (1 H, m), 2.77 (2 H, br d, $J=11.53$ Hz), 2.90 (2 H, br d, $J=11.25$ Hz), 7.86 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.10 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.20 (1 H, s), 8.54 (1 H, s), 8.55 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 9.19 (1 H, s), 10.52 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{OS}$ m/z 436.2 (M+1)

【 0 7 9 8 】



2-(ピロリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド758。

ベージュ色固体(40.0mg、0.114mmol、収率26.3%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30 (3 H, d, $J=6.86$ Hz), 1.74 (4 H, br s), 2.56 - 2.68 (4 H, m), 3.27 - 3.34 (1 H, m), 7.88 (1 H, dd, $J=8.64, 1.78$ Hz), 8.12 (1 H, d, $J=8.78$ Hz), 8.25 (1 H, d, $J=0.82$ Hz), 8.53 (1 H, s), 8.57 (1 H, s), 9.13 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 10.04 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$ m/z 353.2 (M+1)

【 0 7 9 9 】

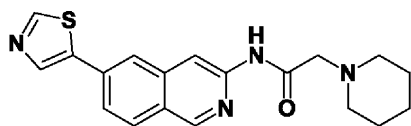
10

20

30

40

50



760

2-(ピペリジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド760。

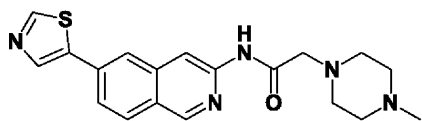
黄白色固体(8.0mg、0.023mmol、収率16.1%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 - 1.48 (2 H, m), 1.59 (4 H, dt, *J*=11.05, 5.59 Hz), 2.51 - 2.57 (4 H, m), 3.18 (2 H, s), 7.89 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.92 Hz), 8.13 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.27 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 8.53 (1 H, s), 8.58 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 9.14 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 9.99 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀N₄OS *m/z* 353.1 (M+1)

10

【0800】



767

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド767。

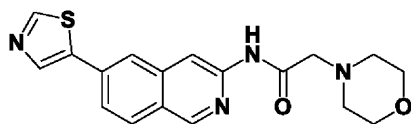
ベージュ色固体(10.0mg、0.027mmol、収率8.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.19 (3 H, s), 2.40 (4 H, br s), 2.59 (4 H, br s), 3.23 (2 H, s), 7.89 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.13 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.28 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 10.02 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₅OS *m/z* 368.0 (M+1)

30

【0801】



773

2-モルホリノ-N-(6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド773。

淡緑色固体(43.0mg、0.121mmol、収率42.5%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.54 - 2.62 (4 H, m), 3.26 (2 H, s), 3.62 - 3.69 (4 H, m), 7.89 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.78 Hz), 8.13 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.27 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 9.15 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 10.10 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₈N₄O₂S *m/z* 355.1 (M+1)

40

【0802】

50



10

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)

20

CCN(CC)CC(=O)Nc1nc2ccc(cc2c1-c1ccn(C)n1)CN7CCCCC7

30

橙色ゴム状物(200.0mg、0.460mmol、収率60.1%)。

40

Cn1nc(CCN2CCCCC2)c3ccc4c5nc(NC(=O)N6C7CC8CCN(CC8)CC7)cc5ccc4c3

50

2-(2-フルオロエチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド791。

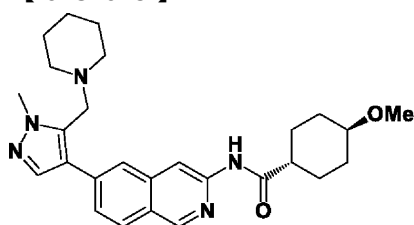
白色固体(20.0mg、0.041mmol、収率23.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.38 (2 H, br d, *J*=3.57 Hz), 1.45 - 1.54 (4 H, m), 2.24 - 2.33 (4 H, m), 2.36 (4 H, br s), 2.60 (2 H, dt, *J*=28.60, 4.95 Hz), 3.12 (2 H, s), 3.22 (2 H, s), 3.27 (1 H, t, *J*=8.37 Hz), 3.65 (2 H, s), 3.91 (3 H, s), 4.36 (2 H, dt, *J*=47.80, 4.95 Hz), 7.69 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.80 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.46 (1 H, s), 9.06 (1 H, s), 10.39 (1 H, s); ESIMS found for C₂₈H₃₅FN₆O *m/z* 491.3 (M+1)

10

【0805】



795

20

trans-4-メトキシ-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド795。

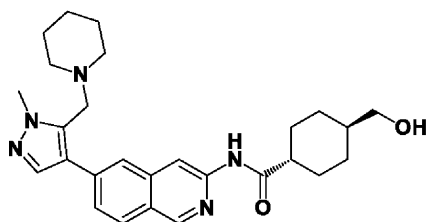
白色固体(33.7mg、0.073mmol、収率54.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.07 - 1.18 (2 H, m), 1.38 (2 H, br d, *J*=3.29 Hz), 1.43 - 1.52 (6 H, m), 1.89 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 2.04 - 2.12 (2 H, m), 2.36 (4 H, br s), 2.51 - 2.57 (1 H, m), 3.12 (1 H, tt, *J*=10.67, 4.15 Hz), 3.25 (3 H, s), 3.64 (2 H, s), 3.91 (3 H, s), 7.69 (1 H, dd, *J*=8.37, 1.51 Hz), 7.80 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, br s), 8.45 (1 H, s), 9.07 (1 H, s), 10.46 (1 H, s); ESIMS found for C₂₇H₃₅N₅O₂ *m/z* 462.3 (M+1)

30

【0806】



798

40

trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド798。

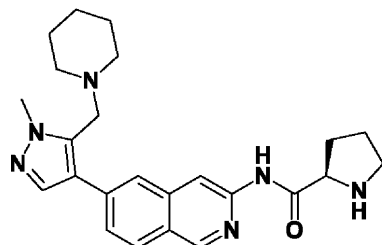
白色固体(50.6mg、0.110mmol、収率103%)。

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 0.90 - 1.01 (2 H, m), 1.32 - 1.42 (4 H, m), 1.42 - 1.53 (6 H, m), 1.80 (2 H, br dd, $J=13.04$, 2.61 Hz), 1.85 - 1.91 (2 H, m), 2.36 (4 H, br s), 3.24 (2 H, t, $J=5.63$ Hz), 3.64 (2 H, s), 3.91 (3 H, s), 4.39 (1 H, t, $J=5.21$ Hz), 7.68 (1 H, dd, $J=8.37$, 1.51 Hz), 7.80 (1 H, s), 8.00 - 8.06 (2 H, m), 8.46 (1 H, s), 9.07 (1 H, s), 10.42 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 462.3 (M+1)

【 0 8 0 7 】



803

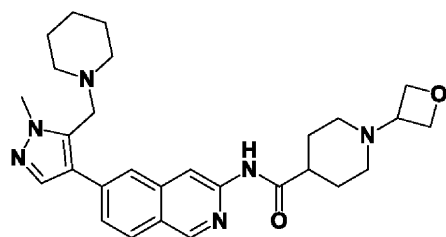
(R)-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド803。

帯黄白色固体(40.0mg、0.096mmol、収率58.7%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.38 (2 H, br s), 1.46 - 1.52 (4 H, m), 1.67 (2 H, quin, $J=6.79$ Hz), 1.80 - 1.89 (1 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.36 (4 H, br s), 2.87 (1 H, dt, $J=10.15$, 6.31 Hz), 2.97 (1 H, dt, $J=10.15$, 6.72 Hz), 3.64 (2 H, s), 3.80 (1 H, dd, $J=9.06$, 5.49 Hz), 3.91 (3 H, s), 7.71 (1 H, dd, $J=8.51$, 1.65 Hz), 7.81 (1 H, s), 8.04 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.10 (1 H, s), 8.46 (1 H, s), 9.07 (1 H, s), 10.36 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$ m/z 419.3 (M+1)

【 0 8 0 8 】



826

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド826。

帯黄白色固体(40.0mg、0.082mmol、収率27.2%)。

10

20

30

40

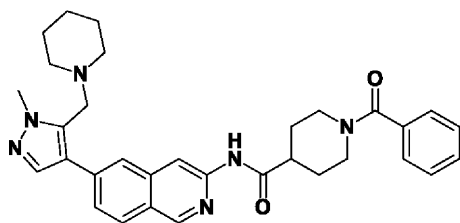
50

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.34 - 1.42 (2 H, m), 1.44 - 1.53 (4 H, m), 1.63 - 1.73 (2 H, m), 1.74 - 1.86 (4 H, m), 2.36 (4 H, br s), 2.53 - 2.61 (1 H, m), 2.71 - 2.82 (2 H, m), 3.40 (1 H, br s), 3.65 (2 H, br s), 3.91 (3 H, s), 4.44 (2 H, br t, $J=5.90$ Hz), 4.50 - 4.57 (2 H, m), 7.69 (1 H, dd, $J=8.64$, 1.51 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.99 - 8.06 (2 H, m), 8.47 (1 H, s), 9.07 (1 H, s), 10.48 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 489.3 (M+1)

【 0 8 0 9 】

10



831

1-ベンゾイル-N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド831。

20

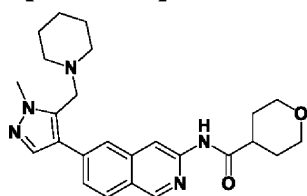
白色固体(53.0mg、0.099mmol、収率58.6%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.38 (2 H, br d, $J=3.02$ Hz), 1.45 - 1.54 (4 H, m), 1.57 - 1.71 (2 H, m), 1.74 - 1.86 (1 H, m), 1.89 - 1.98 (1 H, m), 2.36 (4 H, br s), 2.45 - 2.49 (1 H, m), 2.86 (2 H, ddt, $J=11.25$, 7.55, 3.77, 3.77 Hz), 3.02 - 3.16 (1 H, m), 3.65 (2 H, s), 3.91 (3 H, s), 4.46 - 4.61 (1 H, m), 7.37 - 7.43 (2 H, m), 7.43 - 7.49 (3 H, m), 7.70 (1 H, dd, $J=8.51$, 1.37 Hz), 7.80 (1 H, s), 8.03 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.06 (1 H, s), 8.46 (1 H, s), 9.08 (1 H, s), 10.58 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 537.3 (M+1)

30

【 0 8 1 0 】



839

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド839。

40

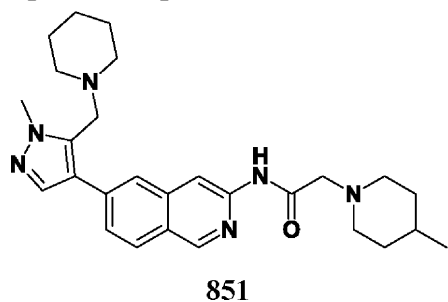
白色非晶質固体(25.8mg、0.060mmol、収率69.3%)。

^1H NMR (499

MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.35 - 1.41 (2 H, m), 1.46 - 1.52 (4 H, m), 1.66 - 1.77 (4 H, m), 2.36 (4 H, br d, $J=1.65$ Hz), 2.77 - 2.88 (1 H, m), 3.33 - 3.39 (2 H, m), 3.65 (2 H, s), 3.89 - 3.94 (2 H, m), 3.91 (3 H, s), 7.66 - 7.73 (1 H, m), 7.80 (1 H, s), 8.00 - 8.06 (2 H, m), 8.46 (1 H, s), 9.08 (1 H, s), 10.52 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 434.2 (M+1)

50

【 0 8 1 1 】



10

N-(6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド851。

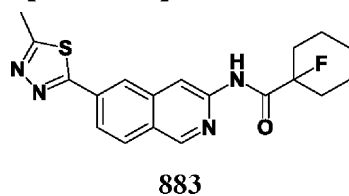
帯黄白色固体(180.0mg、0.391mmol、収率54.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.93 (3 H, d, *J*=6.31 Hz), 1.20 - 1.30 (2 H, m), 1.33 - 1.42 (3 H, m), 1.44 - 1.53 (4 H, m), 1.63 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 2.16 - 2.24 (2 H, m), 2.36 (4 H, br s), 2.87 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 3.18 (2 H, s), 3.65 (2 H, s), 3.91 (3 H, s), 7.72 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.82 (1 H, s), 8.05 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.12 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 9.08 (1 H, s), 9.91 (1 H, s); ESIMS found for C₂₇H₃₆N₆O *m/z* 461.3 (M+1)

20

【 0 8 1 2 】



1-フルオロ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド883。

帯黄白色固体(36.5mg、0.099mmol、収率63.5%)。

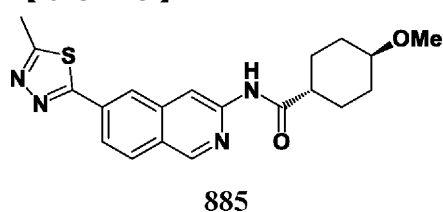
¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 - 1.40 (1 H, m), 1.51 - 1.62 (2 H, m), 1.69 (3 H, br d, *J*=9.33 Hz), 1.87 - 2.02 (4 H, m), 2.83 (3 H, s), 8.15 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.24 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.53 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 9.27 (1 H, s), 9.97 (1 H, d, *J*=3.84 Hz); ESIMS found for C₁₉H₁₉FN₄OS *m/z* 371.1 (M+1)

30

40

【 0 8 1 3 】



trans-4-メトキシ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド885。

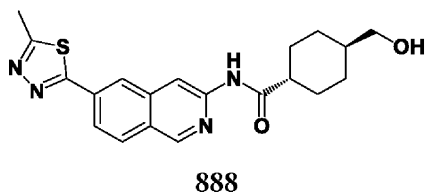
50

白色固体(33.4mg、0.087mmol、収率21.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.08 - 1.19 (2 H, m), 1.44 - 1.56 (2 H, m), 1.88 - 1.94 (2 H, m), 2.05 - 2.13 (2 H, m), 2.52 - 2.58 (1 H, m), 2.83 (3 H, s), 3.09 - 3.17 (1 H, m), 3.25 (3 H, s), 8.09 (1 H, dd, *J*=8.65, 1.51 Hz), 8.19 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.44 (1 H, s), 8.60 (1 H, s), 9.21 (1 H, s), 10.60 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂N₄O₂S *m/z* 383.15 (M+1)

【 0 8 1 4 】



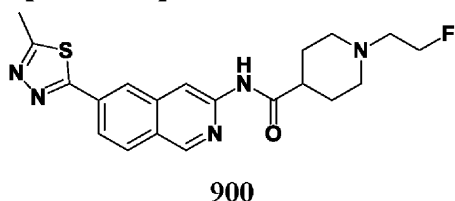
trans-4-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド888。

白色固体(12.4mg、0.032mmol、収率39.0%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.90 - 1.02 (2 H, m), 1.30 - 1.40 (1 H, m), 1.46 (2 H, qd, *J*=12.76, 3.43 Hz), 1.81 (2 H, br dd, *J*=13.04, 2.61 Hz), 1.86 - 1.93 (2 H, m), 2.52 - 2.56 (1 H, m), 2.83 (3 H, s), 3.24 (2 H, t, *J*=5.76 Hz), 4.39 (1 H, t, *J*=5.35 Hz), 8.08 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.19 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.43 (1 H, s), 8.61 (1 H, s), 9.21 (1 H, s), 10.57 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂N₄O₂S *m/z* 383.1 (M+1)

【 0 8 1 5 】



1-(2-フルオロエチル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド900。

ベージュ色固体(41.0mg、0.103mmol、収率19.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.69 (2 H, qd, *J*=12.12, 3.70 Hz), 1.76 - 1.85 (2 H, m), 2.02 - 2.09 (2 H, m), 2.52 - 2.57 (1 H, m), 2.62 (2 H, dt, *J*=28.35, 4.95 Hz), 2.83 (3 H, s), 2.95 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 4.54 (2 H, dt, *J*=47.80, 4.95 Hz), 8.09 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.19 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.44 (1 H, s), 8.63 (1 H, s), 9.21 (1 H, s), 10.62 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂FN₅OS *m/z* 400.15 (M+1)

【 0 8 1 6 】

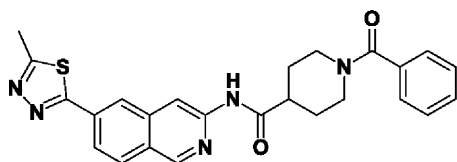
10

20

30

40

50



921

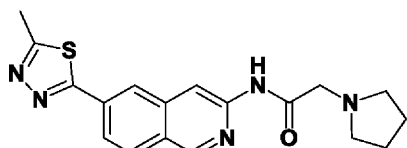
1-ベンゾイル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド921。

帯黄白色固体(78.5mg、0.172mmol、収率42.8%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.64 (2 H, br s), 1.77 - 1.89 (1 H, m), 1.90 - 2.04 (1 H, m), 2.78 - 2.92 (2 H, m), 2.83 (3 H, s), 3.10 (1 H, tdd, *J*=5.01, 5.01, 2.88, 1.37 Hz), 3.58 - 3.76 (1 H, m), 4.42 - 4.61 (1 H, m), 7.37 - 7.43 (2 H, m), 7.43 - 7.49 (3 H, m), 8.10 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.19 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.46 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.62 (1 H, s), 9.22 (1 H, s), 10.72 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₂₃N₅O₂S *m/z* 458.2 (M+1)

【 0 8 1 7 】



932

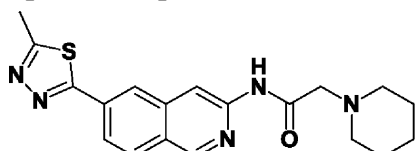
N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド932。

ベージュ色固体(46.0mg、0.130mmol、収率21.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.78 (7 H, dt, *J*=6.86, 3.16 Hz), 2.62 - 2.70 (4 H, m), 2.83 (3 H, s), 3.38 (2 H, s), 8.12 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.21 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.50 (1 H, s), 8.61 (1 H, s), 9.22 (1 H, s), 10.08 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₉N₅OS *m/z* 354.1 (M+1)

【 0 8 1 8 】



939

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド939。

ベージュ色固体(77.0mg、0.210mmol、収率21.0%)。

10

20

30

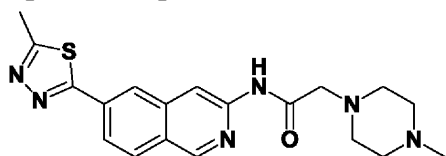
40

50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.39 - 1.47 (2 H, m), 1.59 (4 H, quin, *J*=5.56 Hz), 2.52 - 2.57 (4 H, m), 2.83 (3 H, s), 3.19 (2 H, s), 8.12 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.21 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.51 (1 H, s), 8.61 (1 H, s), 9.22 (1 H, s), 10.06 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₅OS *m/z* 368.2 (M+1)

【 0 8 1 9 】



946

10

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド946。

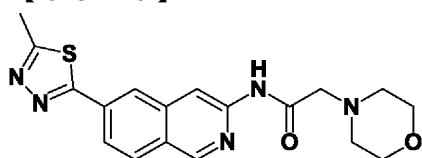
ベージュ色固体(11.0mg、0.029mmol、収率8.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.19 (3 H, s), 2.40 (4 H, br s), 2.59 (4 H, br s), 2.83 (3 H, s), 3.24 (2 H, s), 8.12 (1 H, dd, *J*=8.78, 1.65 Hz), 8.21 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.51 (1 H, s), 8.61 (1 H, s), 9.23 (1 H, s), 10.09 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₂N₆OS *m/z* 383.2 (M+1)

20

【 0 8 2 0 】



952

30

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド952。

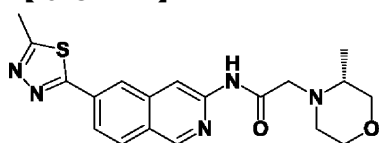
淡黄色固体(11.0mg、0.030mmol、収率9.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.55 - 2.61 (4 H, m), 2.83 (3 H, s), 3.27 (2 H, s), 3.62 - 3.70 (4 H, m), 8.12 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.21 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.51 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 9.23 (1 H, s), 10.17 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₉N₅O₂S *m/z* 370.1 (M+1)

40

【 0 8 2 1 】



953

(R)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(3-メチルモルホリノ)アセトアミド953。

ベージュ色固体(66.0mg、0.172mmol、収率23.1%)。

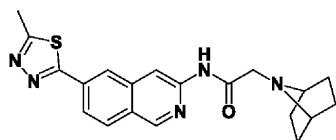
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.96 (3 H, d, *J*=6.31 Hz), 2.54 - 2.60 (1 H, m), 2.63 (1 H, ddd, *J*=9.06, 6.17, 2.88 Hz), 2.80 - 2.82 (1 H, m), 2.83 (3 H, s), 3.19 (1 H, dd, *J*=11.11, 8.92 Hz), 3.21 (1 H, d, *J*=16.47 Hz), 3.49 (1 H, d, *J*=16.47 Hz), 3.54 - 3.62 (1 H, m), 3.68 (1 H, dd, *J*=11.25, 3.02 Hz), 3.71 - 3.79 (1 H, m), 8.08 - 8.18 (1 H, m), 8.22 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.51 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 9.23 (1 H, s), 10.13 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₅O₂S *m/z* 384.2 (M+1)

【 0 8 2 2 】

10



959

2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド959。

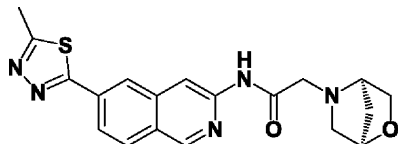
ページ黄色固体(27.0mg、0.071mmol、収率18.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

20

*d*₆) δ ppm 1.34 (4 H, d, *J*=7.14 Hz), 1.71 - 1.79 (4 H, m), 2.83 (3 H, s), 3.21 (2 H, s), 3.35 - 3.40 (2 H, m), 8.12 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.22 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.52 (1 H, s), 8.63 (1 H, s), 9.22 (1 H, s), 10.21 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁N₅OS *m/z* 380.1 (M+1)

【 0 8 2 3 】



960

30

2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド960。

帯黄白色固体(110.0mg、0.288mmol、収率47.5%)。

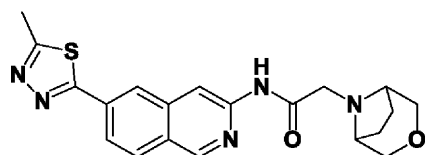
¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.67 (1 H, dd, *J*=9.74, 0.96 Hz), 1.87 (1 H, dd, *J*=9.74, 1.78 Hz), 2.63 (1 H, d, *J*=9.88 Hz), 2.83 (3 H, s), 2.96 (1 H, dd, *J*=9.88, 1.65 Hz), 3.48 (2 H, d, *J*=4.94 Hz), 3.59 (1 H, dd, *J*=7.68, 1.65 Hz), 3.64 (1 H, s), 3.88 (1 H, d, *J*=7.41 Hz), 4.41 (1 H, s), 8.12 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.22 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.51 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 9.23 (1 H, s), 10.07 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₁₉N₅O₂S *m/z* 382.1 (M+1)

40

【 0 8 2 4 】

50



962

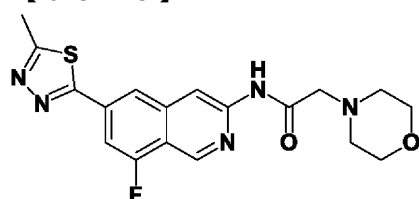
2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド962。

帯黄白色固体(175.0mg、0.065mmol、収率17.4%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.76 - 1.82 (2 H, m), 1.87 - 1.94 (2 H, m), 2.83 (3 H, s), 3.16 (2 H, s), 3.18 (2 H, br d, *J*=1.10 Hz), 3.52 (2 H, dd, *J*=10.57, 1.51 Hz), 3.68 (2 H, d, *J*=10.43 Hz), 8.13 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.22 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.52 (1 H, s), 8.63 (1 H, s), 9.25 (1 H, s), 10.28 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁N₅O₂S *m/z* 396.15 (M+1)

【 0 8 2 5 】



963

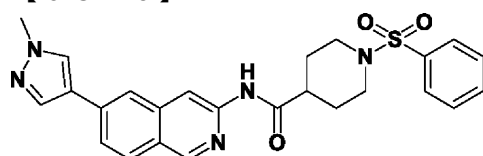
N-(8-フルオロ-6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド963。

ベージュ色固体(25.0mg、0.065mmol、収率17.4%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.55 - 2.63 (4 H, m), 2.83 (3 H, s), 3.28 (2 H, s), 3.61 - 3.69 (4 H, m), 7.89 (1 H, dd, *J*=11.11, 1.24 Hz), 8.40 (1 H, s), 8.68 (1 H, s), 9.34 (1 H, s), 10.32 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₈FN₅O₂S *m/z* 388.1 (M+1)

【 0 8 2 6 】



964

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド964。

白色固体(81.0mg、0.170mmol、収率63.7%)。

10

20

30

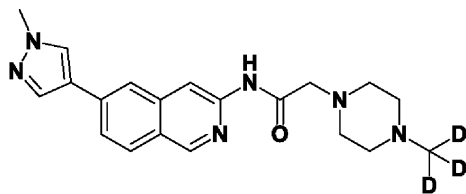
40

50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.62 - 1.75 (2 H, m), 1.90 (2 H, br dd, *J*=13.58, 2.88 Hz), 2.27 - 2.36 (2 H, m), 2.51 - 2.56 (1 H, m), 3.69 (2 H, br d, *J*=12.08 Hz), 3.90 (3 H, s), 7.65 - 7.70 (2 H, m), 7.72 - 7.80 (4 H, m), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.39 (1 H, s), 9.01 (1 H, s), 10.45 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₂₅N₅O₃S *m/z* 475.9 (M+1)

【 0 8 2 7 】



965

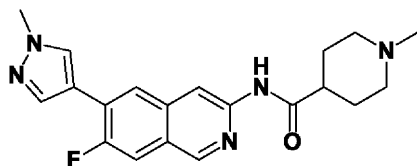
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-(メチル-d3)ピペラジン-1-イル)アセトアミド965。

ページョ色固体(70.0mg、0.191mmol、収率28.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.40 (4 H, br s), 2.58 (4 H, br s), 3.22 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.10 (2 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.92 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁[²H₃]N₆O *m/z* 368.2 (M+1)

【 0 8 2 8 】



966

N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペラジン-4-カルボキサミド966。

白色固体(65.0mg、0.177mmol、収率80.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.62 - 1.72 (2 H, m), 1.73 - 1.80 (2 H, m), 1.86 (2 H, td, *J*=11.66, 2.20 Hz), 2.16 (3 H, s), 2.45 - 2.55 (1 H, m), 2.76 - 2.85 (2 H, m), 3.93 (3 H, s), 7.89 (1 H, d, *J*=11.80 Hz), 8.10 (1 H, s), 8.26 (1 H, d, *J*=7.41 Hz), 8.30 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.49 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 10.49 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂FN₅O *m/z* 368.2 (M+1)

【 0 8 2 9 】

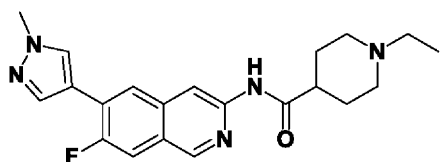
10

20

30

40

50



967

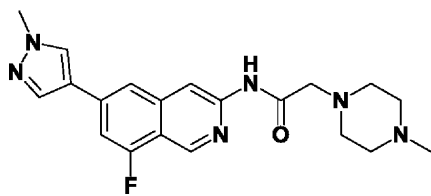
1-エチル-N-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド967。

白色固体(20.0mg、0.052mmol、収率26.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.00 (3 H, t, *J*=7.14 Hz), 1.67 (2 H, td, *J*=12.21, 3.57 Hz), 1.75 - 1.81 (2 H, m), 1.86 (2 H, td, *J*=11.73, 2.06 Hz), 2.31 (2 H, q, *J*=7.14 Hz), 2.51 - 2.58 (1 H, m), 2.87 - 2.95 (2 H, m), 3.93 (3 H, s), 7.89 (1 H, d, *J*=11.53 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.26 (1 H, d, *J*=7.41 Hz), 8.30 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 8.50 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 10.49 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₄FN₅O *m/z* 382.2 (M+1)

【0830】



968

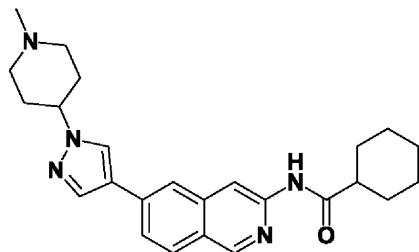
N-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド968。

ページュ色固体(25.0mg、0.065mmol、収率23.1%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.33 (3 H, br s), 2.52 - 2.77 (8 H, m), 3.27 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.62 (1 H, dd, *J*=12.08, 1.37 Hz), 7.99 (1 H, s), 8.14 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.41 (1 H, s), 8.48 (1 H, s), 9.17 (1 H, s), 10.12 (1 H, br s); ESIMS found for C₂₀H₂₃FN₆O *m/z* 383.2 (M+1)

【0831】



969

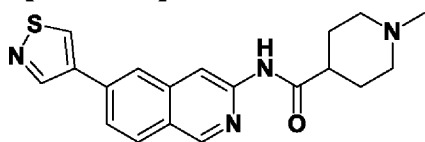
N-(6-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド969。

ページュ色固体(79.0mg、0.189mmol、収率63.0%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.13 - 1.34 (3 H, m), 1.39 - 1.51 (2 H, m), 1.66 (1 H, br d, *J*=11.25 Hz), 1.72 - 1.79 (2 H, m), 1.82 (2 H, br d, *J*=12.90 Hz), 1.94 - 2.11 (6 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.52 - 2.60 (1 H, m), 2.87 (2 H, br d, *J*=11.25 Hz), 4.10 - 4.20 (1 H, m), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.05 (1 H, s), 8.10 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 8.47 (1 H, s), 9.01 (1 H, s), 10.37 (1 H, s) ESIMS found for C₂₅H₃₁N₅O *m/z* 418.25 (M+1)

【 0 8 3 2 】



970

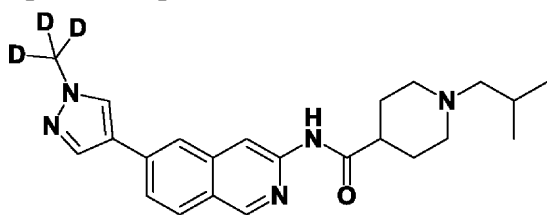
N-(6-(イソチアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド970。

ページ黄色固体(28.0mg、0.079mmol、収率17.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.63 - 1.74 (2 H, m), 1.75 - 1.84 (2 H, m), 1.88 (2 H, td, *J*=11.46, 2.06 Hz), 2.17 (3 H, s), 2.51 - 2.57 (1 H, m), 2.81 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 7.95 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.11 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.35 (1 H, s), 8.54 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 9.25 (1 H, s), 9.59 (1 H, s), 10.49 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀N₄OS *m/z* 352.9 (M+1)

【 0 8 3 3 】



972

1-イソブチル-N-(6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド972。

白色固体(165.0mg、0.418mmol、収率49.8%)。

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.86 (6 H, d, *J*=6.59 Hz), 1.62 - 1.72 (2 H, m), 1.73 - 1.81 (3 H, m), 1.82 - 1.91 (2 H, m), 2.02 (2 H, d, *J*=7.41 Hz), 2.51 - 2.59 (1 H, m), 2.81 - 2.90 (2 H, m), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.35 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.45 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₆[²H₃]N₅O *m/z* 395.2 (M+1)

【 0 8 3 4 】

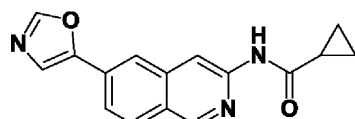
10

20

30

40

50



973

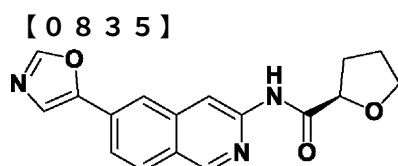
N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド974。
ベージュ色固体(34.0mg、0.122mmol、収率25.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.78 - 0.91 (4 H, m), 2.04 - 2.12 (1 H, m), 7.86 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.95 (1 H, s),
 8.13 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.17 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 8.57 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 10.93 (1 H, s);

ESIMS found for C₁₆H₁₃N₃O₂ *m/z* 280.1 (M+1)

10



974

20

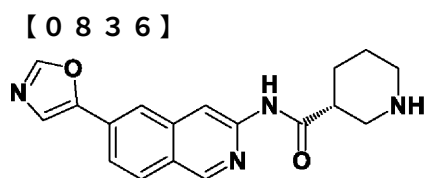
(R)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド974。

明黄色固体(120.0mg、0.388mmol、収率41.0%)。

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.83 - 1.97 (2 H, m), 1.98 - 2.08 (1 H, m), 2.20 - 2.31 (1 H, m), 3.82 - 3.91 (1 H, m), 3.97 - 4.06 (1 H, m), 4.54 (1 H, dd, *J*=8.37, 5.63 Hz), 7.90 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.51 Hz), 7.96 (1 H, s), 8.16 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.25 (1 H, s), 8.52 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 9.15 (1 H, s), 9.88 (1 H, s); ESIMS found for C₁₇H₁₅N₃O₃ *m/z* 310.1 (M+1)

30



975

(R)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド975。

ベージュ色固体(19.0mg、0.059mmol、収率24.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

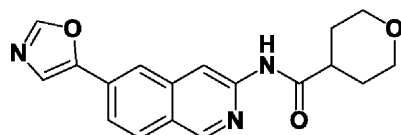
*d*₆) δ ppm 1.36 - 1.47 (1 H, m), 1.56 - 1.64 (1 H, m), 1.64 - 1.72 (1 H, m), 1.87 (1 H, dt, *J*=8.58, 4.08 Hz), 2.52 - 2.59 (1 H, m), 2.59 - 2.67 (1 H, m), 2.75 (1 H, br dd, *J*=11.94, 8.92 Hz), 2.78 - 2.85 (1 H, m), 2.99 (1 H, br dd, *J*=12.08, 3.02 Hz), 7.86 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.19 (1 H, s), 8.52 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.85 (1 H, s);

ESIMS found for C₁₈H₁₈N₄O₂ *m/z* 323.0 (M+1)

40

50

【 0 8 3 7 】



976

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド976。

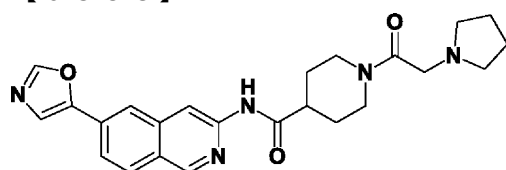
ベージュ色固体(17.5mg、0.054mmol、収率24.6%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.63 - 1.78 (4 H, m), 2.78 - 2.87 (1 H, m), 3.33 - 3.40 (2 H, m), 3.88 - 3.96 (2 H, m), 7.87 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.51 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.20 (1 H, s), 8.54 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 9.13 (1 H, s), 10.60 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₇N₃O₃ *m/z* 323.9 (M+1)

10

【 0 8 3 8 】



977

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド977。

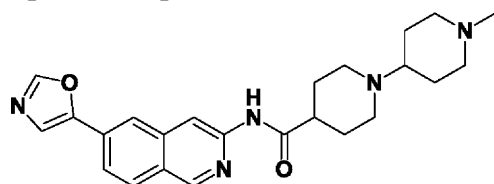
白色固体(33.4mg、0.077mmol、収率43.3%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.41 - 1.53 (1 H, m), 1.55 - 1.66 (1 H, m), 1.69 (4 H, br s), 1.84 (2 H, br d, *J*=10.98 Hz), 2.48 (4 H, br s), 2.56 - 2.66 (1 H, m), 2.82 (1 H, ddt, *J*=11.25, 7.55, 3.91, 3.91 Hz), 3.01 (1 H, br t, *J*=12.21 Hz), 3.14 - 3.21 (1 H, m), 3.33 - 3.37 (1 H, m), 4.11 (1 H, br d, *J*=13.45 Hz), 4.40 (1 H, br d, *J*=13.17 Hz), 7.87 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.10 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.20 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.57 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 10.64 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₇N₅O₃ *m/z* 434.0 (M+1)

30

【 0 8 3 9 】



978

1'-メチル-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-[1,4'-ビペリジン]-4-カルボキサミド978。

ベージュ色固体(90.0mg、0.215mmol、収率61.7%)。

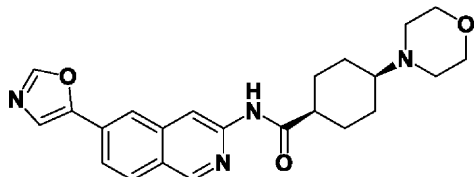
40

50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.43 (2 H, qd, *J*=11.85, 3.43 Hz), 1.58 - 1.71 (4 H, m), 1.75 - 1.86 (4 H, m), 2.07 - 2.20 (3 H, m), 2.12 (3 H, s), 2.51 - 2.57 (1 H, m), 2.77 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 2.90 (2 H, br d, *J*=11.25 Hz), 7.86 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.12 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.19 (1 H, s), 8.54 (1 H, s), 8.57 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.53 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₉N₅O₂ *m/z* 420.2 (M+1)

【 0 8 4 0 】



979

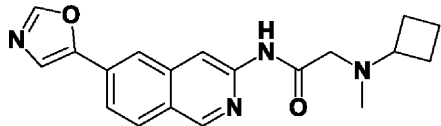
cis-4-モルホリノ-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド979。

常黄白色固体(125.0mg、0.308mmol、収率51.7%)。

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 - 1.27 (2 H, m), 1.42 - 1.55 (2 H, m), 1.91 (4 H, br t, *J*=12.62 Hz), 2.17 - 2.26 (1 H, m), 2.45 - 2.49 (4 H, m), 2.51 - 2.53 (1 H, m), 3.52 - 3.59 (4 H, m), 7.86 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.12 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.18 (1 H, s), 8.52 (1 H, s), 8.57 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.53 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₆N₄O₃ *m/z* 407.2 (M+1)

【 0 8 4 1 】



980

2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド980。

ベージュ色固体(31.5mg、0.094mmol、収率49.2%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.54 - 1.69 (2 H, m), 1.80 - 1.92 (2 H, m), 1.98 - 2.06 (2 H, m), 2.23 (3 H, s), 3.03 - 3.11 (1 H, m), 3.13 (2 H, s), 7.89 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.97 (1 H, s), 8.16 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.27 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 9.15 (1 H, s), 10.01 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀N₄O₂ *m/z* 337.1 (M+1)

【 0 8 4 2 】

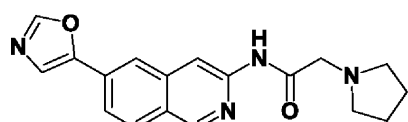
10

20

30

40

50



981

N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド 981。

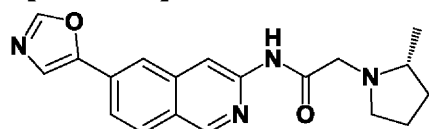
帯黄白色固体(45.0mg、0.140mmol、収率42.3%)。

¹H NMR (499 MHz,

10

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.78 (4 H, dt, *J*=6.79, 3.33 Hz), 2.62 - 2.70 (4 H, m), 3.37 (2 H, s), 7.89 (1 H, dd, *J*=8.78, 1.65 Hz), 7.96 (1 H, s), 8.15 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.26 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 10.01 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₈N₄O₂ *m/z* 323.1 (M+1)

【 0 8 4 3 】



982

20

(R)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド 982。

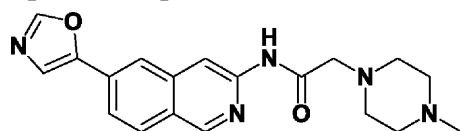
ベージュ色固体(8.0mg、0.024mmol、収率23.8%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.09 (3 H, d, *J*=6.04 Hz), 1.41 (1 H, dddd, *J*=12.32, 10.39, 8.30, 6.31 Hz), 1.67 - 1.84 (2 H, m), 1.91 - 2.02 (1 H, m), 2.40 (1 H, q, *J*=8.78 Hz), 2.57 - 2.66 (1 H, m), 3.13 (1 H, d, *J*=16.19 Hz), 3.13 - 3.20 (1 H, m), 3.55 (1 H, d, *J*=16.19 Hz), 7.89 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.97 (1 H, s), 8.16 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.27 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 9.98 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀N₄O₂ *m/z* 337.2 (M+1)

30

【 0 8 4 4 】



983

40

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド 983。

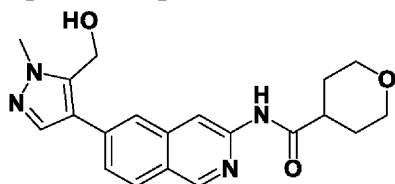
淡黄色固体(43.0mg、0.122mmol、収率37.1%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.19 (3 H, s), 2.40 (4 H, br s), 2.58 (4 H, br s), 3.23 (2 H, s), 7.89 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.96 (1 H, s), 8.15 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.26 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 9.15 (1 H, s), 10.01 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₅O₂ *m/z* 352.2 (M+1)

50

【 0 8 4 5 】



984

N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド984。

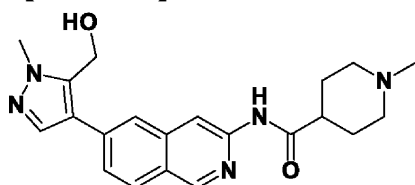
ベージュ色固体(30.0mg、0.082mmol、収率25.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.63 - 1.79 (4 H, m), 2.77 - 2.87 (1 H, m), 3.33 - 3.40 (2 H, m), 3.91 (2 H, br d, *J*=2.47 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.64 (2 H, d, *J*=5.21 Hz), 5.56 (1 H, t, *J*=5.35 Hz), 7.68 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.81 (1 H, s), 7.94 (1 H, s), 8.05 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.48 (1 H, s), 9.09 (1 H, s), 10.54 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂N₄O₃ *m/z* 367.0 (M+1)

10

【 0 8 4 6 】



985

N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド985。

ベージュ色固体(26.0mg、0.069mmol、収率12.9%)。

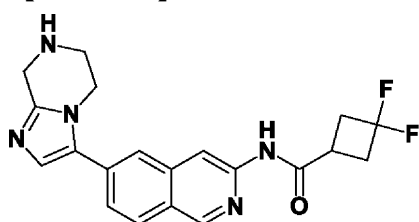
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.62 - 1.73 (2 H, m), 1.74 - 1.81 (2 H, m), 1.86 (2 H, td, *J*=11.60, 2.06 Hz), 2.16 (3 H, s), 2.46 - 2.55 (1 H, m), 2.77 - 2.85 (2 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.63 (2 H, d, *J*=5.21 Hz), 5.56 (1 H, t, *J*=5.35 Hz), 7.67 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.81 (1 H, s), 7.94 (1 H, s), 8.05 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.48 (1 H, s), 9.08 (1 H, s), 10.50 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₅N₅O₂ *m/z* 380.0 (M+1)

20

30

【 0 8 4 7 】



986

3,3-ジフルオロ-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド986。

白色固体(33.0mg、0.086mmol、収率28.3%)。

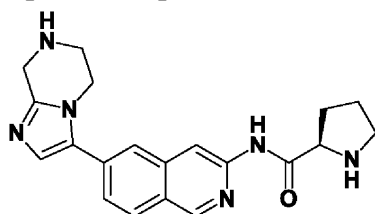
40

50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.75 - 2.90 (5 H, m), 3.07 (2 H, br t, *J*=5.21 Hz), 3.95 (2 H, s), 4.11 (2 H, t, *J*=5.35 Hz), 7.30 (1 H, s), 7.68 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.97 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.55 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 10.78 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₁₉F₂N₅O *m/z* 384.15 (M+1)

【 0 8 4 8 】



987

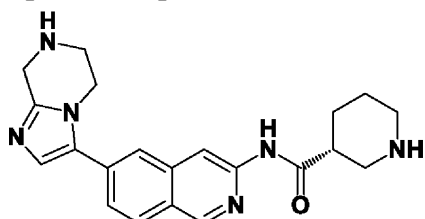
(R)-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド987。

ベージュ色固体(20.0mg、0.055mmol、収率34.3%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.67 (2 H, quin, *J*=6.72 Hz), 1.78 - 1.90 (1 H, m), 2.05 - 2.16 (1 H, m), 2.87 (1 H, dt, *J*=10.15, 6.45 Hz), 2.97 (1 H, dt, *J*=10.15, 6.72 Hz), 3.07 (2 H, t, *J*=5.49 Hz), 3.81 (1 H, dd, *J*=9.06, 5.49 Hz), 3.95 (2 H, s), 4.12 (2 H, t, *J*=5.35 Hz), 7.30 (1 H, s), 7.67 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.98 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.52 (1 H, s), 9.09 (1 H, s), 10.38 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂N₆O *m/z* 363.2 (M+1)

【 0 8 4 9 】



988

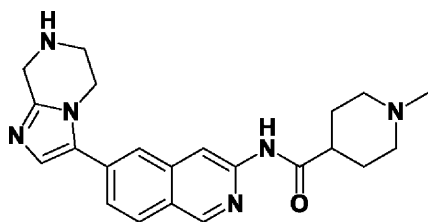
(R)-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド988。

濃褐色ゴム状物(36.0mg、0.096mmol、収率55.2%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 - 1.56 (2 H, m), 1.57 - 1.74 (2 H, m), 2.32 - 2.46 (1 H, m), 2.52 - 2.66 (2 H, m), 2.70 - 2.88 (2 H, m), 3.07 (2 H, t, *J*=5.35 Hz), 3.95 (2 H, s), 4.11 (2 H, t, *J*=5.21 Hz), 7.29 (1 H, s), 7.65 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.93 (1 H, s), 8.05 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.51 (1 H, s), 9.08 (1 H, s), 10.79 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₄N₆O *m/z* 377.0 (M+1)

【 0 8 5 0 】



989

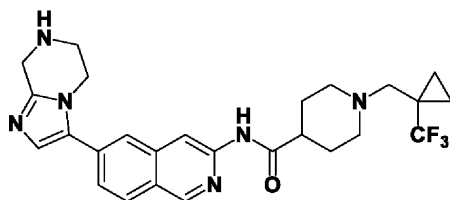
1-メチル-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド989。

白色固体(3.0mg、0.008mmol、収率6.4%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.61 - 1.72 (2 H, m), 1.73 - 1.80 (2 H, m), 1.87 (2 H, td, *J*=11.60, 2.06 Hz), 2.16 (3 H, s), 2.51 - 2.56 (1 H, m), 2.76 - 2.86 (3 H, m), 3.07 (2 H, br t, *J*=5.21 Hz), 3.95 (2 H, s), 4.10 (2 H, t, *J*=5.49 Hz), 7.28 (1 H, s), 7.65 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.93 (1 H, s), 8.05 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.52 (1 H, s), 9.09 (1 H, s), 10.51 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₆N₆O *m/z* 391.2 (M+1)

【 0 8 5 1 】



990

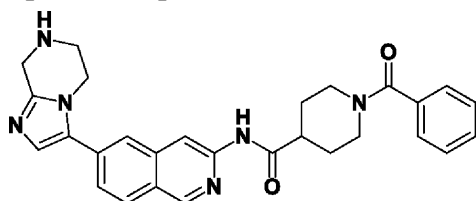
N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド990。

淡褐色固体(31.0mg、0.062mmol、収率49.4%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.73 (2 H, br s), 0.93 - 0.98 (2 H, m), 1.62 - 1.71 (2 H, m), 1.77 (2 H, br d, *J*=10.70 Hz), 1.91 - 1.99 (2 H, m), 2.53 - 2.59 (1 H, m), 2.96 (2 H, br d, *J*=11.25 Hz), 3.08 (2 H, br t, *J*=5.21 Hz), 3.95 (2 H, s), 4.11 (2 H, br t, *J*=5.21 Hz), 7.29 (1 H, s), 7.65 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.05 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.52 (1 H, s), 9.09 (1 H, s), 10.51 (1 H, s); ESIMS found for C₂₆H₂₉F₃N₆O *m/z* 499.2 (M+1)

【 0 8 5 2 】



991

1-ベンゾイル-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリ

ン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド991。

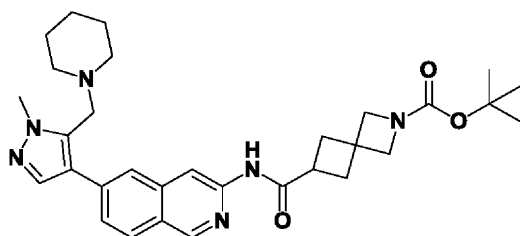
白色固体(27.7mg、0.058mmol、収率70.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.63 (2 H, br s), 1.75 - 1.98 (2 H, m), 2.69 - 2.96 (1 H, m), 2.86 (2 H, ddt, *J*=11.22, 7.51, 3.81, 3.81 Hz), 3.02 - 3.17 (1 H, m), 3.07 (2 H, br t, *J*=5.08 Hz), 3.95 (2 H, s), 4.11 (2 H, t, *J*=5.21 Hz), 7.29 (1 H, s), 7.36 - 7.43 (2 H, m), 7.43 - 7.50 (3 H, m), 7.66 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.52 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 10.61 (1 H, s); ESIMS found for C₂₈H₂₈N₆O₂ *m/z* 481.2 (M+1)

10

【 0 8 5 3 】



992

20

tert-ブチル 6-((6-(1-メチル-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート992。

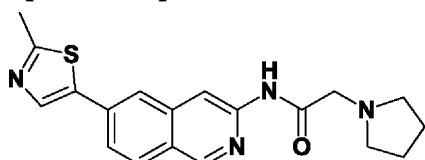
白色固体(200.0mg、0.367mmol、収率78.3%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (11 H, s), 1.45 - 1.54 (4 H, m), 2.37 (4 H, s), 2.38 (4 H, s), 3.21 - 3.30 (1 H, m), 3.65 (2 H, s), 3.81 (2 H, br s), 3.88 (2 H, br s), 3.91 (3 H, s), 7.69 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.80 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.05 (1 H, s), 8.47 (1 H, s), 9.06 (1 H, s), 10.44 (1 H, s); ESIMS found for C₃₁H₄₀N₆O₃ *m/z* 545.3 (M+1)

30

【 0 8 5 4 】



993

40

N-(6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド993。

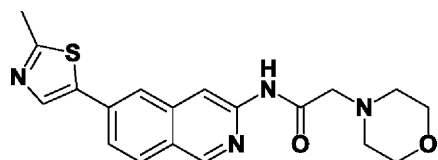
ベージュ色固体(25.0mg、0.071mmol、収率21.6%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.78 (4 H, dt, *J*=6.79, 3.33 Hz), 2.62 - 2.69 (4 H, m), 2.72 (3 H, s), 3.36 (2 H, s), 7.82 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.92 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.15 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.30 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 9.99 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀N₄OS *m/z* 353.1 (M+1)

【 0 8 5 5 】

50



994

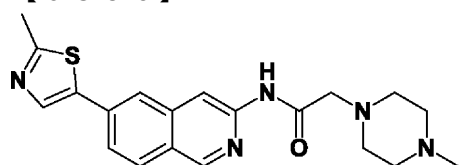
N-(6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド994

。ベージュ色固体(44.0mg、0.119mmol、収率41.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.55 - 2.61 (4 H, m), 2.72 (3 H, s), 3.25 (2 H, s), 3.60 - 3.68 (4 H, m), 7.82 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.78 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.15 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.30 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.08 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀N₄O₂S *m/z* 369.1 (M+1)

【 0 8 5 6 】



995

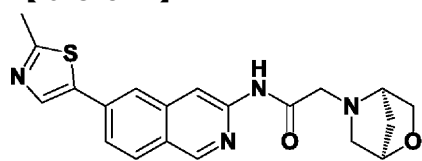
2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド995。

褐色固体(31.0mg、0.081mmol、収率31.3%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.19 (3 H, s), 2.40 (4 H, br s), 2.58 (4 H, br s), 2.72 (3 H, s), 3.23 (2 H, s), 7.82 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.15 (1 H, s), 8.30 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.00 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅OS *m/z* 382.2 (M+1)

【 0 8 5 7 】



996

2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-N-(6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド996。

ベージュ色固体(50.0mg、0.131mmol、収率43.8%)。

10

20

30

40

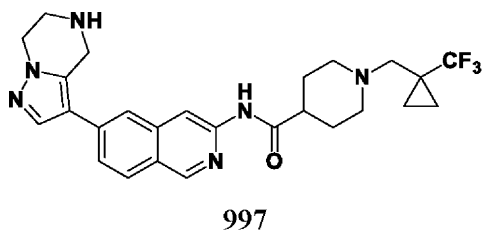
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.64 - 1.71 (1 H, m), 1.87 (1 H, dd, *J*=9.47, 1.78 Hz), 2.63 (1 H, d, *J*=9.88 Hz), 2.72 (3 H, s), 2.95 (1 H, dd, *J*=9.88, 1.65 Hz), 3.46 (2 H, d, *J*=4.39 Hz), 3.59 (1 H, dd, *J*=7.68, 1.92 Hz), 3.63 (1 H, s), 3.88 (1 H, d, *J*=7.68 Hz), 4.41 (1 H, s), 7.82 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.78 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.15 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.30 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 9.98 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₀N₄O₂S *m/z* 381.1 (M+1)

【 0 8 5 8 】

10



N-(6-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド 997。
淡褐色固体(33.6 mg、0.067 mmol、収率 47.8%)。

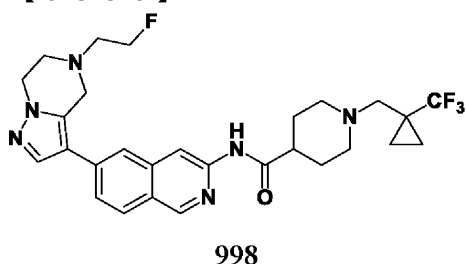
20

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.73 (2 H, br s), 0.94 - 0.99 (2 H, m), 1.62 - 1.72 (2 H, m), 1.74 - 1.81 (2 H, m), 1.91 - 1.99 (2 H, m), 2.53 - 2.58 (1 H, m), 2.93 - 2.99 (2 H, m), 3.16 (2 H, br t, *J*=5.21 Hz), 4.06 (2 H, br t, *J*=5.35 Hz), 4.22 (2 H, s), 7.63 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.76 (1 H, s), 7.98 (1 H, s), 8.01 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.47 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 10.46 (1 H, s); ESIMS found for C₂₆H₂₉F₃N₆O *m/z* 499.25 (M+1)

【 0 8 5 9 】

30



N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド 998。

40

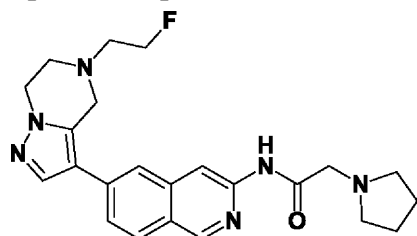
帯黄白色固体(15.0 mg、0.028 mmol、収率 41.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.73 (2 H, br s), 0.94 - 0.99 (2 H, m), 1.62 - 1.72 (2 H, m), 1.74 - 1.82 (2 H, m), 1.91 - 1.99 (2 H, m), 2.52 - 2.59 (1 H, m), 2.93 - 3.03 (4 H, m), 3.07 (2 H, t, *J*=5.35 Hz), 4.08 (2 H, s), 4.18 (2 H, t, *J*=5.49 Hz), 4.66 (2 H, dt, *J*=47.85, 4.70 Hz), 7.64 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.76 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.48 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 10.48 (1 H, s); ESIMS found for C₂₈H₃₂F₄N₆O *m/z* 545.3 (M+1)

50

【 0 8 6 0 】



999

10

N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド999。

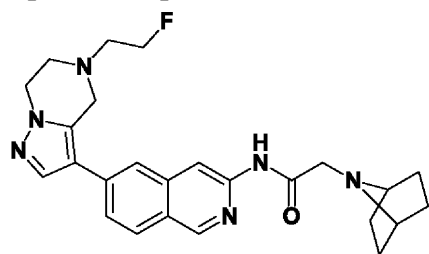
黄色油状物(5.6mg、0.013mmol、収率38.4%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.78 (4 H, dt, *J*=6.72, 3.22 Hz), 2.66 (4 H, br s), 2.98 (3 H, dt, *J*=28.55, 4.95 Hz), 3.07 (2 H, t, *J*=5.49 Hz), 3.36 (2 H, s), 4.09 (2 H, s), 4.18 (2 H, t, *J*=5.49 Hz), 4.66 (3 H, dt, *J*=47.75, 4.95 Hz), 7.65 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.82 (1 H, s), 8.01 (1 H, s), 8.05 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.47 (1 H, s), 9.06 (1 H, s), 9.96 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₇FN₆O *m/z* 423.2 (M+1)

20

【 0 8 6 1 】



1000

30

2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド1000。

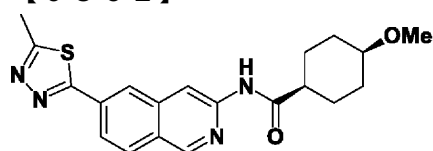
黄色固体(26.5mg、0.059mmol、収率52.7%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35 (4 H, br d, *J*=6.86 Hz), 1.69 - 1.79 (4 H, m), 2.99 (2 H, dt, *J*=28.90, 4.95 Hz), 3.08 (2 H, br t, *J*=5.49 Hz), 3.19 (2 H, s), 3.36 (2 H, br s), 4.09 (2 H, s), 4.18 (2 H, br t, *J*=5.49 Hz), 4.66 (2 H, dt, *J*=47.85, 4.95 Hz), 7.65 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.82 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 8.05 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.48 (1 H, s), 9.06 (1 H, s), 10.08 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₂₉FN₆O *m/z* 449.25 (M+1)

40

【 0 8 6 2 】



1001

50

cis-4-メトキシ-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド1001。

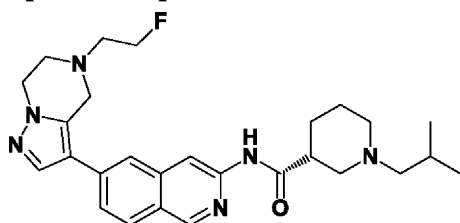
白色固体(33.4mg、0.087mmol、収率21.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.08 - 1.18 (2 H, m), 1.45 - 1.55 (2 H, m), 1.88 - 1.94 (2 H, m), 2.05 - 2.11 (2 H, m), 2.52 - 2.58 (1 H, m), 2.83 (3 H, s), 3.09 - 3.16 (1 H, m), 3.25 (3 H, s), 8.09 (1 H, dd, *J*=8.65, 1.51 Hz), 8.19 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.44 (1 H, s), 8.60 (1 H, s), 9.21 (1 H, s), 10.60 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂N₄O₂S *m/z* 383.15 (M+1)

10

【 0 8 6 3 】



1002

20

(R)-N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-3-カルボキサミド1002。

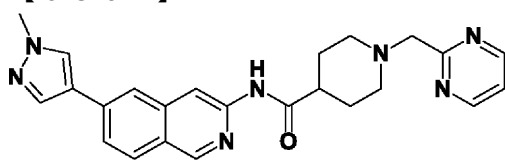
明黄色ゴム状物(31.1mg、0.065mmol、収率40.7%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.89 (6 H, dd, *J*=11.11, 6.45 Hz), 1.50 - 1.58 (2 H, m), 1.69 (1 H, br dd, *J*=8.37, 3.98 Hz), 1.78 - 1.86 (2 H, m), 2.11 (1 H, d, *J*=7.14 Hz), 2.09 - 2.17 (1 H, m), 2.28 - 2.37 (1 H, m), 2.60 - 2.66 (1 H, m), 2.75 - 2.84 (2 H, m), 2.98 (3 H, dt, *J*=28.60, 4.95 Hz), 3.07 (2 H, br t, *J*=5.49 Hz), 4.07 (2 H, s), 4.18 (2 H, t, *J*=5.35 Hz), 4.66 (2 H, dt, *J*=47.80, 4.95 Hz), 7.64 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.75 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.46 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 10.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₇H₃₅FN₆O *m/z* 479.3 (M+1)

30

【 0 8 6 4 】



1003

40

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピリミジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド1003。

ベージュ色固体(75.0mg、0.175mmol、収率29.4%)。

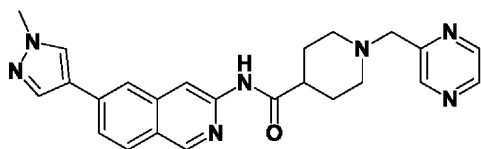
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.63 - 1.74 (2 H, m), 1.74 - 1.82 (2 H, m), 2.18 (2 H, br t, *J*=10.70 Hz), 2.52 - 2.59 (1 H, m), 2.98 (2 H, br d, *J*=10.98 Hz), 3.74 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.41 (1 H, t, *J*=4.80 Hz), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.34 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 8.79 (2 H, d, *J*=4.94 Hz), 9.02 (1 H, s), 10.44 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₅N₇O *m/z* 428.2 (M+1)

【 0 8 6 5 】

10



1004

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(ピラジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド1004。

橙色固体(20.0mg、0.047mmol、収率7.8%)。

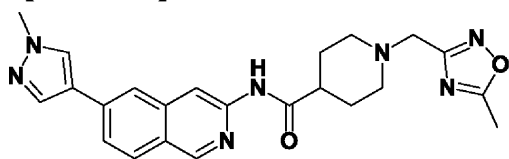
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

20

*d*₆) δ ppm 1.66 - 1.76 (2 H, m), 1.76 - 1.83 (2 H, m), 2.09 (2 H, td, *J*=11.60, 2.33 Hz), 2.52 - 2.61 (1 H, m), 2.90 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 3.67 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 8.54 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.58 (1 H, dd, *J*=2.61, 1.51 Hz), 8.70 (1 H, d, *J*=1.37 Hz), 9.02 (1 H, s), 10.46 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₅N₇O *m/z* 428.2 (M+1)

【 0 8 6 6 】

30



1005

1-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド1005。

白色固体(45.0mg、0.104mmol、収率17.5%)。

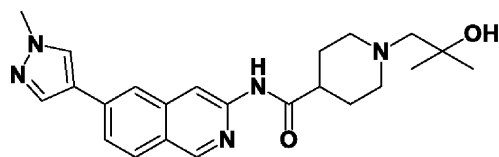
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

40

*d*₆) δ ppm 1.63 - 1.74 (2 H, m), 1.78 - 1.84 (2 H, m), 2.18 (2 H, td, *J*=11.53, 2.20 Hz), 2.35 (3 H, s), 2.52 - 2.57 (1 H, m), 2.89 - 2.96 (2 H, m), 3.87 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.45 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₅N₇O₂ *m/z* 432.2 (M+1)

【 0 8 6 7 】

50



1006

1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド1006。

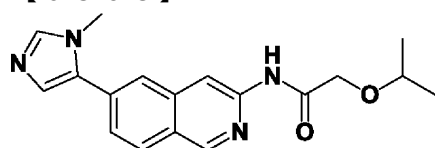
白色固体(45.0mg、0.110mmol、収率18.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.09 (6 H, s), 1.72 (4 H, br d, *J*=2.74 Hz), 2.13 (2 H, br s), 2.20 (2 H, br s), 2.46 - 2.55 (1 H, m), 2.99 (2 H, br d, *J*=9.88 Hz), 3.90 (3 H, s), 4.04 (1 H, br s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.35 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.44 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₉N₅O₂ *m/z* 408.2 (M+1)

10

【0868】



1008

2-イソプロポキシ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド1008。

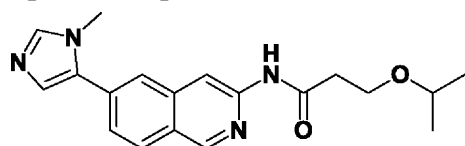
白色固体(35.0mg、0.108mmol、収率18.6%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.20 (6 H, d, *J*=6.04 Hz), 3.75 (1 H, spt, *J*=6.13 Hz), 3.91 (3 H, s), 4.15 (2 H, s), 7.69 (1 H, s), 7.73 (1 H, dd, *J*=8.37, 1.78 Hz), 8.17 (1 H, br s), 8.18 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.51 (1 H, s), 8.57 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 9.80 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₂₀N₄O₂ *m/z* 325.2 (M+1)

30

【0869】



1009

3-イソプロポキシ-N-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)プロパンアミド1009。

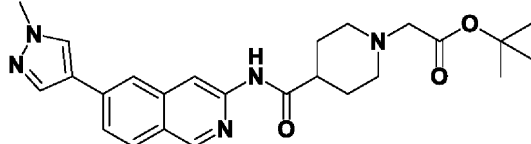
白色固体(105.0mg、0.310mmol、収率43.5%)。

40

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (6 H, d, $J=6.04$ Hz), 2.66 (2 H, t, $J=6.31$ Hz), 3.58 (1 H, spt, $J=6.08$ Hz), 3.69 (2 H, t, $J=6.17$ Hz), 3.84 (3 H, s), 7.34 (1 H, s), 7.67 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 7.87 (1 H, s), 8.03 (1 H, d, $J=0.82$ Hz), 8.09 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.55 (1 H, s), 9.13 (1 H, s), 10.55 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ m/z 339.2 (M+1)

【 0 8 7 0 】



1010

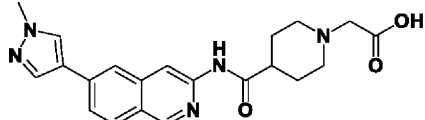
tert-ブチル 2-(4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート1010。

白色固体(75.0mg、0.167mmol、収率18.7%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.42 (9 H, s), 1.62 - 1.73 (2 H, m), 1.74 - 1.81 (2 H, m), 2.22 (2 H, td, $J=11.53, 2.20$ Hz), 2.51 - 2.57 (1 H, m), 2.83 - 2.91 (2 H, m), 3.10 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.00 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.03 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.46 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ m/z 450.2 (M+1)

【 0 8 7 1 】



1011

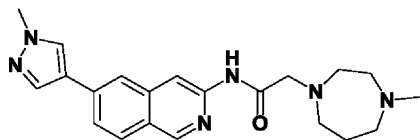
2-(4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸1011。

白色固体。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.76 - 1.90 (4 H, m), 2.41

- 2.48 (2 H, m), 2.57 - 2.66 (1 H, m), 3.10 - 3.19 (4 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.75 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.00 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.04 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 8.36 (1 H, br s), 8.44 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 10.53 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$ m/z 394.2 (M+1)

【 0 8 7 2 】



1012

10

20

30

40

50

2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド1012。

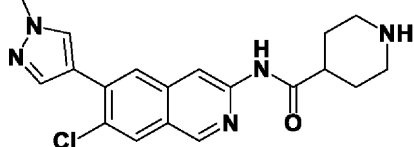
帯黄白色固体(40.0mg、0.106mmol、収率48.0%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.78 (2 H, quin, $J=5.97$ Hz), 2.28 (3 H, s), 2.56 - 2.64 (4 H, m), 2.79 - 2.87 (4 H, m), 3.36 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, $J=8.51$, 1.65 Hz), 8.02 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.08 - 8.13 (2 H, m), 8.36 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.96 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ m/z 379.2 (M+1)

10

【0873】



1013

N-(7-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド1013。

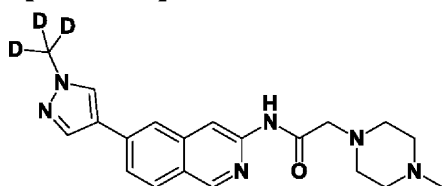
20

帯黄白色固体(200.0mg、0.541mmol、収率99.9%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.75 - 1.85 (2 H, m), 1.93 - 1.99 (2 H, m), 2.79 - 2.90 (3 H, m), 3.28 - 3.34 (2 H, m), 3.93 (3 H, s), 7.98 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 8.26 (1 H, s), 8.31 (1 H, s), 8.47 (1 H, s), 9.09 (1 H, s), 10.71 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}$ m/z 370.1 (M+1)

【0874】



1014

30

N-(6-(1-(メチル- d_3)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド1014。

明褐色固体(92.0mg、0.250mmol、収率50.1%)。

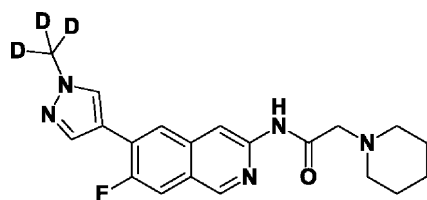
^1H NMR (499 MHz,

40

DMSO- d_6) δ ppm 2.24 (3 H, s), 2.46 (4 H, br s), 2.60 (4 H, br s), 3.23 (2 H, s), 7.77 (1 H, dd, $J=8.51$, 1.65 Hz), 8.02 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.10 (2 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.94 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}[\text{H}_3]\text{N}_6\text{O}$ m/z 368.2 (M+1)

【0875】

50



1015

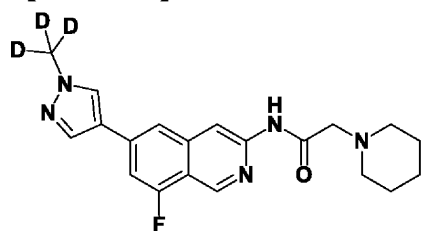
N-(7-フルオロ-6-(1-(メチル-d₃)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド1015。

褐色固体(20.0mg、0.054mmol、収率33.0%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.43 (2 H, br d, *J*=5.21 Hz), 1.58 (4 H, quin, *J*=5.56 Hz), 2.52 (4 H, br s), 3.17 (2 H, s), 7.92 (1 H, d, *J*=11.53 Hz), 8.13 (1 H, s), 8.31 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 8.33 (1 H, d, *J*=7.68 Hz), 8.49 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 9.93 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₁₉[²H₃]FN₅O *m/z* 371.2 (M+1)

【0 8 7 6】



1016

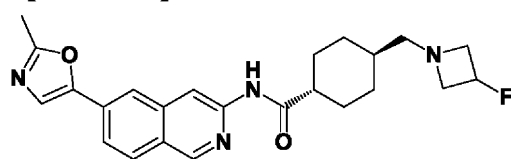
N-(8-フルオロ-6-(1-(メチル-d₃)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド1016。

淡黄色固体(46.0mg、0.124mmol、収率40.1%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.43 (2 H, br d, *J*=4.94 Hz), 1.58 (4 H, quin, *J*=5.56 Hz), 2.51 - 2.57 (4 H, m), 3.19 (2 H, s), 7.62 (1 H, dd, *J*=12.08, 1.10 Hz), 7.99 (1 H, s), 8.13 (1 H, s), 8.40 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.48 (1 H, s), 9.16 (1 H, s), 10.04 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₁₉[²H₃]FN₅O *m/z* 371.2 (M+1)

【0 8 7 7】



1018

trans-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド1018。

帯黄白色固体(52.0mg、0.123mmol、収率51.7%)。

10

20

30

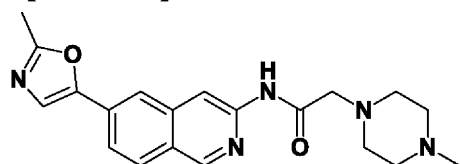
40

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.91 (2 H, qd, $J=12.72, 3.02$ Hz), 1.22 - 1.32 (1 H, m), 1.44 (2 H, qd, $J=12.72, 3.29$ Hz), 1.79 (2 H, br dd, $J=13.17, 2.47$ Hz), 1.82 - 1.89 (2 H, m), 2.29 (2 H, d, $J=6.59$ Hz), 2.44 - 2.49 (1 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.96 - 3.08 (2 H, m), 3.49 - 3.59 (2 H, m), 5.12 (1 H, dq, $J=58.00, 5.20$ Hz), 7.78 (1 H, s), 7.79 - 7.83 (1 H, m), 8.06 - 8.12 (2 H, m), 8.50 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 10.48 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2$ m/z 423.2 (M+1)

【 0 8 7 8 】

10



1019

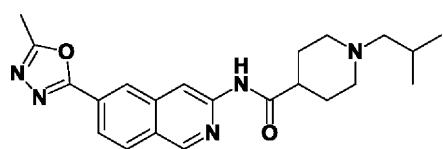
N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド1019。

帯黄白色固体(60.0mg、0.164mmol、収率49.8%)。

20

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.19 (3 H, s), 2.40 (4 H, br s), 2.53 (3 H, s), 2.58 (4 H, br s), 3.23 (2 H, s), 7.80 (1 H, s), 7.83 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.12 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.16 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.00 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 366.2 (M+1)

【 0 8 7 9 】



1020

30

1-イソブチル-N-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド1020。

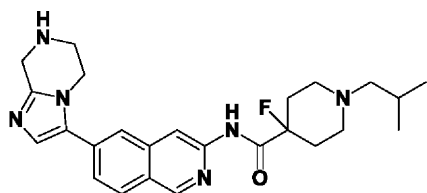
帯黄白色固体(40.0mg、0.102mmol、収率34.3%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.86 (6 H, d, $J=6.59$ Hz), 1.62 - 1.73 (2 H, m), 1.73 - 1.82 (3 H, m), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 2.02 (2 H, d, $J=7.41$ Hz), 2.52 - 2.59 (1 H, m), 2.64 (3 H, s), 2.87 (2 H, br d, $J=11.25$ Hz), 8.04 (1 H, dd, $J=8.51, 1.37$ Hz), 8.23 (1 H, d, $J=8.78$ Hz), 8.47 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 9.24 (1 H, s), 10.64 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 394.2 (M+1)

40

【 0 8 8 0 】

50



1021

4-フルオロ-1-イソブチル-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド1021。

10

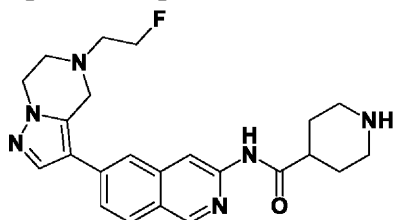
白色固体(66.0mg、0.147mmol、収率47.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.88 (6 H, d, *J*=6.59 Hz), 1.75 - 1.86 (1 H, m), 1.91 - 2.01 (2 H, m), 2.05 - 2.22 (4 H, m), 2.09 (2 H, d, *J*=7.41 Hz), 2.78 (2 H, br d, *J*=7.68 Hz), 3.07 (2 H, br t, *J*=5.21 Hz), 3.95 (2 H, s), 4.12 (2 H, t, *J*=5.21 Hz), 7.31 (1 H, s), 7.72 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.51 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.11 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.49 (1 H, s), 9.15 (1 H, s), 9.91 (1 H, d, *J*=4.12 Hz); ESIMS found for C₂₅H₃₁FN₆O *m/z* 451.25 (M+1)

20

【0881】



1022

N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド1022。

30

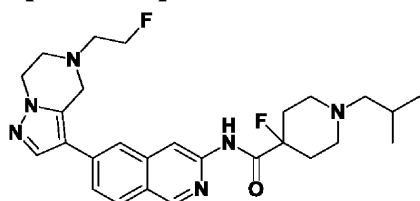
白色固体(14.0mg、0.033mmol、収率46.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.54 (2 H, qd, *J*=12.12, 3.70 Hz), 1.70 (2 H, br d, *J*=10.98 Hz), 2.47 (2 H, br s), 2.64 (1 H, tt, *J*=11.46, 3.50 Hz), 2.93 - 3.04 (4 H, m), 3.07 (2 H, br t, *J*=5.49 Hz), 4.08 (2 H, s), 4.18 (2 H, t, *J*=5.35 Hz), 4.66 (2 H, dt, *J*=47.80, 4.70 Hz), 7.63 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.75 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.48 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 10.42 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₇FN₆O *m/z* 423.2 (M+1)

40

【0882】



1023

50

4-フルオロ-N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-1-イソブチルピペリジン-4-カルボキサミド1023。

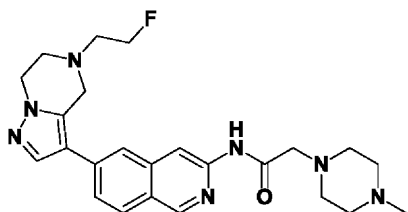
白色非晶質固体(48.8mg、0.098mmol、収率88.2%)。

¹H NMR (499

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (6 H, d, *J*=6.59 Hz), 1.79 (1 H, dt, *J*=13.52, 6.83 Hz), 1.95 (2 H, br t, *J*=11.66 Hz), 2.06 - 2.22 (4 H, m), 2.09 (2 H, d, *J*=7.68 Hz), 2.78 (2 H, br d, *J*=7.96 Hz), 2.99 (2 H, dt, *J*=28.60, 4.95 Hz), 3.08 (2 H, t, *J*=5.49 Hz), 4.09 (2 H, s), 4.18 (2 H, t, *J*=5.49 Hz), 4.66 (2 H, dt, *J*=47.85, 4.95 Hz), 7.70 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.84 (1 H, s), 8.01 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.45 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 9.86 (1 H, d, *J*=4.39 Hz); ESIMS found for C₂₇H₃₄F₂N₆O *m/z* 497.3 (M+1)

10

【 0 8 8 3 】



1024

20

N-(6-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド1024。

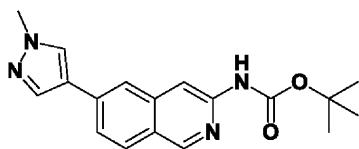
橙色固体(3.0mg、0.007mmol、収率4.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.19 (3 H, s), 2.40 (4 H, br s), 2.58 (4 H, br s), 2.99 (2 H, dt, *J*=28.60, 4.95 Hz), 3.07 (2 H, t, *J*=5.49 Hz), 3.22 (2 H, s), 4.09 (2 H, s), 4.18 (2 H, t, *J*=5.35 Hz), 4.66 (2 H, dt, *J*=47.80, 4.95 Hz), 7.66 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.82 (1 H, s), 8.01 (1 H, s), 8.05 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.47 (1 H, s), 9.07 (1 H, s), 9.94 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₃₀FN₇O *m/z* 452.2 (M+1)

30

【 0 8 8 4 】



1025

40

tert-ブチル (6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバメート1025。

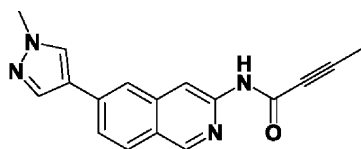
白色固体(96.0mg、0.296mmol、収率28.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.51 (9 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.71 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.97 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.10 (1 H, s), 8.33 (1 H, s), 8.97 (1 H, s), 9.78 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₂₀N₄O₂ *m/z* 325.2 (M+1)

【 0 8 8 5 】

50



1026

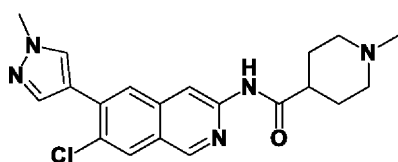
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ブタ-2-インアミド1026。
黄色固体(3.7mg、0.013mmol、収率2.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.05 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.78 (1 H, dd, *J*=8.78, 1.65 Hz), 8.01 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.08 (1 H, s), 8.09 (1 H, s), 8.34 (2 H, s), 9.03 (1 H, s), 11.06 (1 H, br s); ESIMS found for C₁₇H₁₄N₄O *m/z* 290.9 (M+1)

10

【0886】



1027

N-(7-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド1027。

白色固体(2.0mg、0.005mmol、収率1.3%)。

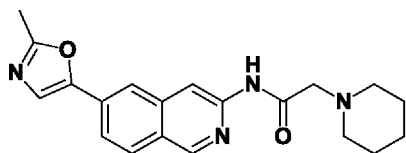
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.61 - 1.72 (2 H, m), 1.73 - 1.80 (2 H, m), 1.83 - 1.90 (2 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.45 - 2.49 (1 H, m), 2.81 (2 H, br d, *J*=11.25 Hz), 3.93 (3 H, s), 7.97 (1 H, s), 8.09 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 8.30 (1 H, s), 8.48 (1 H, s), 9.08 (1 H, s), 10.56 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂ClN₅O *m/z* 384.2 (M+1)

20

30

【0887】



1028

N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド1028。

帯黄白色固体(57.0mg、0.163mmol、収率32.5%)。

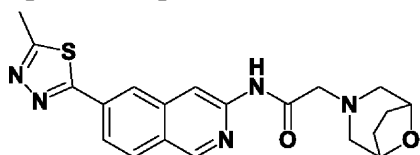
¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.43 (2 H, br d, *J*=5.21 Hz), 1.58 (4 H, quin, *J*=5.56 Hz), 2.52 (4 H, br s), 2.53 (3 H, s), 3.18 (2 H, s), 7.80 (1 H, s), 7.83 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.12 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.16 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 9.98 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂N₄O₂ *m/z* 351.15 (M+1)

40

50

【 0 8 8 8 】



1029

2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド1029。

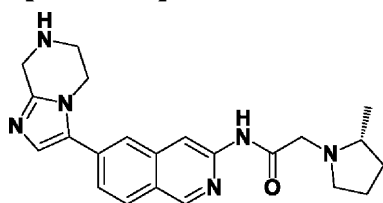
10

ベージュ色固体(200.0mg、0.506mmol、収率56.0%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.80 - 1.88 (2 H, m), 2.00 - 2.06 (2 H, m), 2.48 (2 H, br s), 2.67 (2 H, br d, $J=10.98$ Hz), 2.83 (3 H, s), 3.20 (2 H, s), 4.27 (2 H, br d, $J=1.92$ Hz), 8.12 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.20 (1 H, d, $J=8.78$ Hz), 8.51 (1 H, s), 8.61 (1 H, s), 9.24 (1 H, s), 10.09 (1 H, s) ; ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ m/z 396.15 (M+1)

【 0 8 8 9 】



1030

(R)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド1030。

20

30

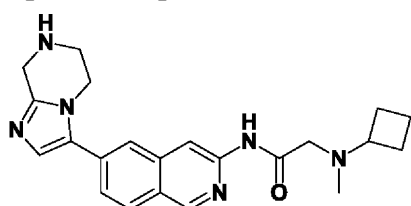
白色固体(25.2mg、0.065mmol、収率36.0%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.09 (3 H, d, $J=6.04$ Hz), 1.42 (1 H, dddd, $J=12.18, 10.26, 8.30, 6.59$ Hz), 1.67 - 1.85 (2 H, m), 1.90 - 2.02 (1 H, m), 2.41 (1 H, q, $J=8.51$ Hz), 2.57 - 2.67 (1 H, m), 3.08 (2 H, br t, $J=5.21$ Hz), 3.13 - 3.20 (2 H, m), 3.54 (1 H, d, $J=16.19$ Hz), 3.95 (2 H, s), 4.12 (2 H, t, $J=5.21$ Hz), 7.30 (1 H, s), 7.68 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 7.99 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.51 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 9.93 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ m/z 391.2 (M+1)

40

【 0 8 9 0 】



1031

2-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-(6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-

50

3-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド1031。

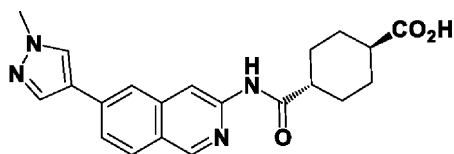
明黄緑色ゴム状物(43.2mg、0.111mmol、収率46.4%)。

¹H NMR (499

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.54 - 1.71 (2 H, m), 1.80 - 1.93 (2 H, m), 1.96 - 2.07 (2 H, m), 2.23 (3 H, s), 3.12 (1 H, br d, *J*=14.27 Hz), 3.06 - 3.09 (2 H, m), 3.12 (2 H, s), 3.95 (2 H, s), 4.12 (2 H, t, *J*=5.21 Hz), 7.30 (1 H, s), 7.68 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.51 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 9.96 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₆N₆O *m/z* 391.2 (M+1)

10

【0891】



1032

trans-4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)シクロヘキサン-1-カルボン酸1032。

20

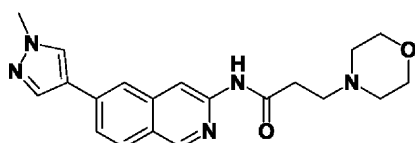
ベージュ色固体(135.0mg、0.357mmol、収率70.0%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 - 1.40 (2 H, m), 1.49 (2 H, qd, *J*=12.76, 3.16 Hz), 1.85 - 1.94 (2 H, m), 1.97 (2 H, br dd, *J*=13.45, 2.74 Hz), 2.22 (1 H, tt, *J*=12.18, 3.60 Hz), 2.51 - 2.58 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.43 (1 H, s), 12.07 (1 H, br s); ESIMS found for C₂₁H₂₂N₄O₃ *m/z* 379.1 (M+1)

30

【0892】



1034

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3-モルホリノプロパンアミド1034。

40

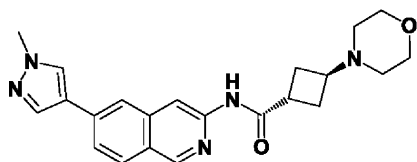
白色固体(12.0mg、0.033mmol、収率12.0%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.44 (4 H, br s), 2.57 - 2.63 (2 H, m), 2.63 - 2.70 (2 H, m), 3.59 (4 H, t, *J*=4.67 Hz), 3.90 (3 H, s), 7.75 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.06 (1 H, s), 8.09 (1 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 10.74 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₅O₂ *m/z* 366.2 (M+1)

【0893】

50



1035

trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3-モルホリノシクロブタン-1-カルボキサミド1035。

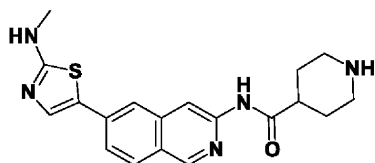
白色固体(18.0mg、0.075mmol、収率23.92%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.07 - 2.16 (2 H, m), 2.22 - 2.32 (6 H, m), 2.85 - 2.95 (1 H, m), 3.22 - 3.30 (1 H, m), 3.59 (4 H, t, *J*=4.39 Hz), 3.91 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.47 (1 H, s), 9.01 (1 H, s), 10.41 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₅N₅O₂ *m/z* 392. (M+1)

10

【 0 8 9 4 】



1040

N-(6-(2-(メチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド1040。

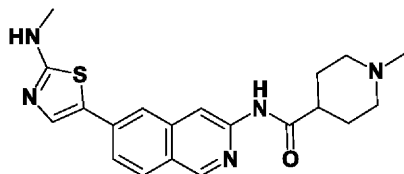
ベージュ色固体(80.0mg、0.218mmol、収率91.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.46 - 1.60 (2 H, m), 1.66 - 1.74 (2 H, m), 2.43 - 2.49 (2 H, m), 2.59 - 2.68 (1 H, m), 2.89 (3 H, d, *J*=4.94 Hz), 2.93 - 3.01 (2 H, m), 7.69 (1 H, s), 7.70 - 7.74 (1 H, m), 7.78 (1 H, s), 7.90 - 7.98 (2 H, m), 8.40 (1 H, s), 8.99 (1 H, s), 10.40 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₅OS *m/z* 368.15 (M+1)

30

【 0 8 9 5 】



1041

1-メチル-N-(6-(2-(メチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド1041。

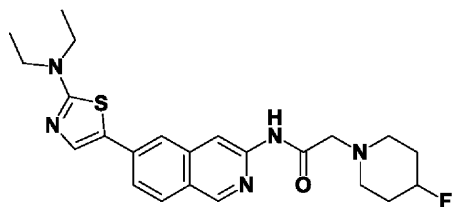
黄色固体(32.0mg、0.084mmol、収率77.1%)。

40

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.60 - 1.72 (2 H, m), 1.73 - 1.80 (2 H, m), 1.86 (2 H, td, $J=11.60, 2.06$ Hz), 2.16 (3 H, s), 2.44 - 2.49 (1 H, m), 2.77 - 2.85 (2 H, m), 2.89 (3 H, d, $J=4.94$ Hz), 7.69 (1 H, s), 7.72 (1 H, dd, $J=8.64, 1.78$ Hz), 7.77 (1 H, s), 7.89 - 7.97 (2 H, m), 8.40 (1 H, s), 8.99 (1 H, s), 10.45 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$ m/z 382.2 ($\text{M}+1$)

【 0 8 9 6 】



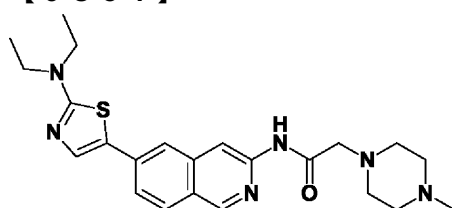
1047

N-(6-(2-(ジエチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド1047。

黄色固体(22.0mg、0.050mmol、収率26.7%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (6 H, t, $J=7.14$ Hz), 1.73 - 1.85 (2 H, m), 1.86 - 1.99 (2 H, m), 2.52 - 2.58 (2 H, m), 2.66 - 2.75 (2 H, m), 3.24 (2 H, s), 3.52 (4 H, q, $J=7.14$ Hz), 4.66 - 4.83 (1 H, m), 7.74 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 7.79 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.40 (1 H, s), 9.01 (1 H, s), 9.97 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{OS}$ m/z 442.2 ($\text{M}+1$)

【 0 8 9 7 】



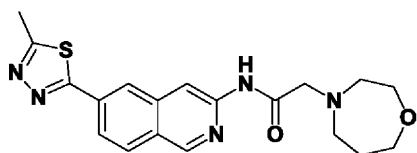
1048

N-(6-(2-(ジエチルアミノ)チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド1048。

ベージュ色固体(25.0mg、0.057mmol、収率30.5%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (6 H, t, $J=7.00$ Hz), 2.19 (3 H, s), 2.40 (4 H, br s), 2.58 (4 H, br s), 3.21 (2 H, s), 3.52 (4 H, q, $J=7.14$ Hz), 7.74 (1 H, dd, $J=8.64, 1.78$ Hz), 7.79 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.39 (1 H, s), 9.01 (1 H, s), 9.92 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}$ m/z 439.2 ($\text{M}+1$)

【 0 8 9 8 】



1049

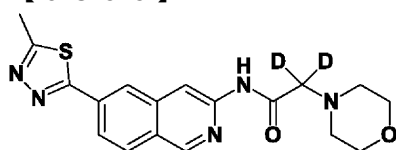
N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)アセトアミド1049。

ベージュ色固体(74.0mg、0.193mmol、収率35.1%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.87 (2 H, quin, $J=5.83$ Hz), 2.83 (3 H, s), 2.83 - 2.86 (4 H, m), 3.43 (2 H, s), 3.66 - 3.70 (2 H, m), 3.74 (2 H, t, $J=6.04$ Hz), 8.12 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.21 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.51 (1 H, d, $J=0.82$ Hz), 8.62 (1 H, s), 9.23 (1 H, s), 10.15 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ m/z 384.15 (M+1)

【0899】



1051

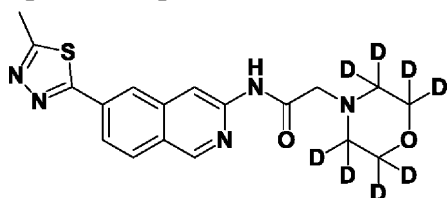
N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド-2,2- d_2 1051。

白色固体(20.0mg、0.054mmol、収率32.5%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 2.55 - 2.61 (4 H, m), 2.83 (3 H, s), 3.62 - 3.69 (4 H, m), 8.12 (1 H, dd, $J=8.64, 1.78$ Hz), 8.21 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.51 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 9.23 (1 H, s), 10.18 (1 H, d, $J=3.02$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}[\text{D}_2]\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ m/z 372.1 (M+1)

【0900】



1052

N-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-(モルホリノ- d_8)アセトアミド1052。

帯黄白色固体(22.0mg、0.058mmol、収率7.2%)。

10

20

30

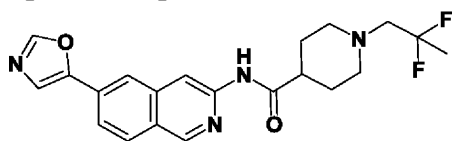
40

50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.83 (3 H, s), 3.26 (2 H, s), 8.12 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.21 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.51 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 9.23 (1 H, s), 10.17 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₁[²H₈]N₅O₂S *m/z* 378.2 (M+1)

【 0 9 0 1 】



1057

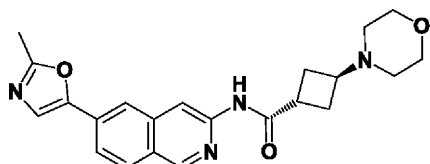
1-(2,2-ジフルオロプロピル)-N-(6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 1057。

白色固体(22.5mg、0.056mmol、収率22.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.63 (3 H, t, *J*=19.07 Hz), 1.67 - 1.74 (2 H, m), 1.75 - 1.81 (2 H, m), 2.22 (2 H, td, *J*=11.60, 2.06 Hz), 2.52 - 2.60 (1 H, m), 2.71 (2 H, t, *J*=14.13 Hz), 2.95 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 7.87 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.20 (1 H, s), 8.54 (1 H, s), 8.58 (1 H, s), 9.13 (1 H, s), 10.58 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₂F₂N₄O₂ *m/z* 401.2 (M+1)

【 0 9 0 2 】



1061

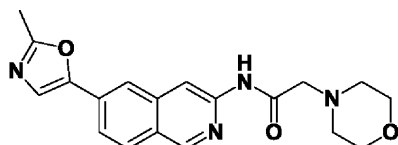
trans-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-モルホリノシクロブタン-1-カルボキサミド 1061。

灰色固体(15.0mg、0.038mmol、収率19.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.07 - 2.16 (2 H, m), 2.22 - 2.32 (6 H, m), 2.54 (3 H, s), 2.90 (1 H, quin, *J*=7.14 Hz), 3.23 - 3.30 (1 H, m), 3.59 (4 H, t, *J*=4.39 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.80 - 7.83 (1 H, m), 8.07 - 8.13 (2 H, m), 8.54 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 10.50 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₄N₄O₃ *m/z* 393.2 (M+1)

【 0 9 0 3 】



1067

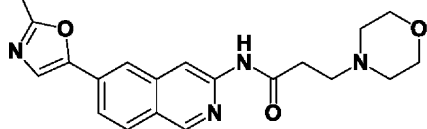
N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-2-モルホリノアセトアミド 1067。

帯黄白色固体(41.0mg、0.116mmol、収率40.7%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.53 (3 H, s), 2.55 - 2.60 (4 H, m), 3.25 (2 H, s), 3.62 - 3.69 (4 H, m), 7.80 (1 H, s), 7.83 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.12 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 8.16 (1 H, s), 8.51 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 10.08 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀N₄O₃ *m/z* 353.15 (M+1)

【0904】



1068

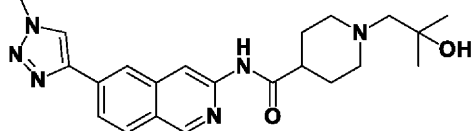
N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)-3-モルホリノプロパンアミド 1068。

ベージュ色固体(21.0mg、0.057mmol、収率20.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.44 (4 H, br s), 2.53 (3 H, s), 2.57 - 2.64 (2 H, m), 2.64 - 2.71 (2 H, m), 3.59 (4 H, t, *J*=4.53 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.81 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.10 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.12 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 10.82 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂N₄O₃ *m/z* 367.15 (M+1)

【0905】



1070

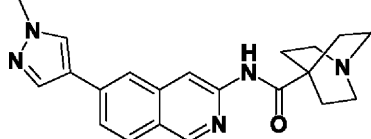
1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 1070。

白色固体(26.0mg、0.064mmol、収率22.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.86 (6 H, d, *J*=6.59 Hz), 1.62 - 1.73 (2 H, m), 1.74 - 1.81 (2 H, m), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 2.02 (2 H, d, *J*=7.41 Hz), 2.52 - 2.59 (1 H, m), 2.87 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 4.09 (1 H, s), 4.14 (3 H, s), 8.01 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 8.11 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.28 (1 H, s), 8.51 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 10.52 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₈N₆O₂ *m/z* 409.2 (M+1)

【0906】



1071

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)キヌクリジン-4-カルボキ

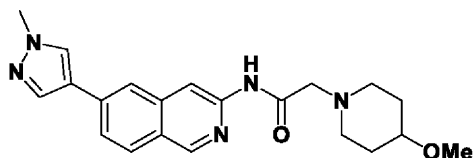
サミド1071。

ベージュ色固体(27.0mg、0.075mmol、収率53.8%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.72 - 1.81 (6 H, m), 2.74 - 2.83 (6 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.75 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.01 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.04 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, $J=0.82$ Hz), 8.35 (1 H, s), 8.41 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.59 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ m/z 362.2 (M+1)

【0907】



1077

10

2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド1077。

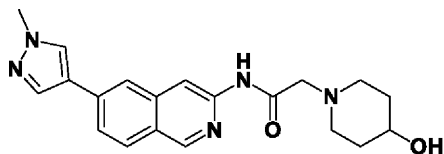
帯黄白色固体(79.0mg、0.208mmol、収率41.6%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.48 - 1.57 (2 H, m), 1.83 - 1.93 (2 H, m), 2.32 - 2.41 (2 H, m), 2.73 - 2.82 (2 H, m), 3.18 - 3.27 (1 H, m), 3.20 (2 H, s), 3.24 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.02 (1 H, d, $J=8.78$ Hz), 8.10 (2 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.94 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 380.2 (M+1)

20

【0908】



1078

30

2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アセトアミド1078。

帯黄白色固体(84.0mg、0.230mmol、収率46.0%)。

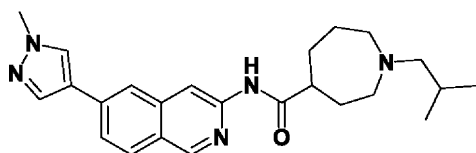
^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.49 (2 H, dtd, $J=12.66, 9.52, 9.52, 3.70$ Hz), 1.73 - 1.82 (2 H, m), 2.28 - 2.35 (2 H, m), 2.76 - 2.83 (2 H, m), 3.19 (2 H, s), 3.47 - 3.56 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 4.60 (1 H, d, $J=4.12$ Hz), 7.77 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.02 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.10 (2 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 9.93 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 366.2 (M+1)

40

【0909】

50



1079

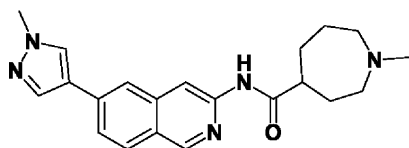
1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼパン-4-カルボキサミド1079。

ベージュ色固体(12.0mg、0.030mmol、収率14.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.86 (3 H, d, *J*=2.20 Hz), 0.88 (3 H, d, *J*=2.20 Hz), 1.53 - 1.62 (1 H, m), 1.64 - 1.82 (4 H, m), 1.82 - 1.93 (2 H, m), 2.13 - 2.25 (2 H, m), 2.54 - 2.62 (3 H, m), 2.66 - 2.74 (1 H, m), 2.80 - 2.89 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.37 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.42 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₃₁N₅O *m/z* 406.25 (M+1)

【 0 9 1 0 】



1080

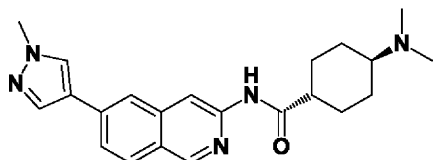
1-メチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アゼパン-4-カルボキサミド1080。

白色固体(11.0mg、0.030mmol、収率15.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.56 - 1.66 (1 H, m), 1.71 - 1.82 (2 H, m), 1.82 - 1.93 (3 H, m), 2.27 (3 H, s), 2.45 - 2.58 (3 H, m), 2.62 - 2.72 (1 H, m), 2.81 - 2.90 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.37, 1.51 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.43 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₅N₅O *m/z* 364.2 (M+1)

【 0 9 1 1 】



1081

trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド1081。

ベージュ色固体(5.0mg、0.013mmol、収率7.7%)。

10

20

30

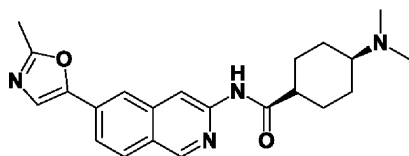
40

50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.13 - 1.22 (2 H, m), 1.43 - 1.54 (2 H, m), 1.84 - 1.96 (4 H, m), 2.11 - 2.20 (1 H, m), 2.18 (6 H, s), 2.42 - 2.49 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.35 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.41 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₇N₅O *m/z* 378.2 (M+1)

【 0 9 1 2 】



1082

10

trans-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド1082。

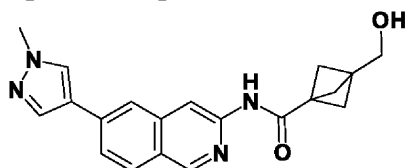
褐色固体(3.0mg、0.008mmol、収率4.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

20

METHANOL-*d*₄) δ ppm 1.35 - 1.46 (2 H, m), 1.60 - 1.72 (2 H, m), 2.04 - 2.12 (4 H, m), 2.37 (6 H, s), 2.39 - 2.44 (1 H, m), 2.44 - 2.53 (1 H, m), 2.58 (3 H, s), 7.61 (1 H, s), 7.80 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.03 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.10 (1 H, s), 8.48 (1 H, s), 9.01 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₆N₄O₂ *m/z* 379.2 (M+1)

【 0 9 1 3 】



1083

30

3-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド1083。

白色固体(310.4mg、0.891mmol、収率96.0%)。

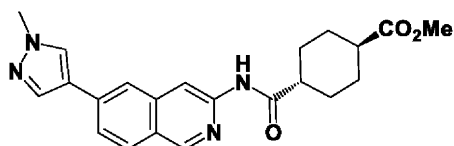
¹H NMR (499 MHz,

40

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.97 (6 H, s), 3.41 (2 H, d, *J*=5.76 Hz), 3.90 (3 H, s), 4.56 (1 H, t, *J*=5.49 Hz), 7.76 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.09 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.37 (1 H, s), 8.40 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 10.13 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₀N₄O₂ *m/z* 349.2 (M+1)

【 0 9 1 4 】

50



1084

メチル trans-4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)カルバモイル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート1084。

明黄色固体(350.0mg、0.892mmol、収率40.0%)。

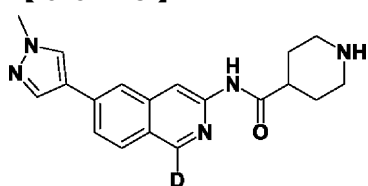
¹H NMR (499 MHz,

10

METHANOL-*d*₄) δ ppm 1.47 - 1.58 (2 H, m), 1.64 (2 H, qd, *J*=12.76, 2.88 Hz), 2.04 (2 H, br dd, *J*=13.31, 2.88 Hz), 2.09 (2 H, br dd, *J*=13.31, 3.16 Hz), 2.39 (1 H, tt, *J*=12.08, 3.57 Hz), 2.51 (1 H, tt, *J*=11.87, 3.36 Hz), 3.68 (3 H, s), 3.96 (3 H, s), 7.73 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.93 - 7.99 (2 H, m), 8.00 (1 H, s), 8.16 (1 H, s), 8.40 (1 H, s), 8.94 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₄N₄O₃ *m/z* 393.2 (M+1)

【0915】

20



1085

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル-1-d)ピペリジン-4-カルボキサミド1085。

帯黄白色固体(105.0mg、0.312mmol、収率81.1%)。

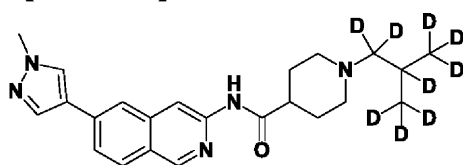
¹H NMR (500 MHz,

30

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53 (2 H, qd, *J*=12.12, 3.98 Hz), 1.70 (2 H, br dd, *J*=12.21, 1.78 Hz), 2.44 - 2.49 (2 H, m), 2.64 (1 H, tt, *J*=11.60, 3.64 Hz), 2.94 - 3.01 (2 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.03 (1 H, d, *J*=1.37 Hz), 8.08 (1 H, d, *J*=0.82 Hz), 8.35 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 10.40 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀[²H]N₅O *m/z* 337.2 (M+1)

【0916】

40



1086

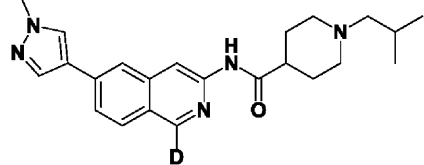
N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-1-(2-(メチル-*d*₃)プロピル-1,1,2,3,3,3-*d*₆)ピペリジン-4-カルボキサミド1086。

ベージュ色固体(160.0mg、0.399mmol、収率67.0%)。

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.61 - 1.73 (2 H, m), 1.74 - 1.80 (2 H, m), 1.86 (2 H, td, $J=11.66, 2.20$ Hz), 2.51 - 2.58 (1 H, m), 2.86 (2 H, br d, $J=11.25$ Hz), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 7.99 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.04 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.45 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}[^2\text{H}_9]\text{N}_5\text{O}$ m/z 401.3 (M+1)

【 0 9 1 7 】



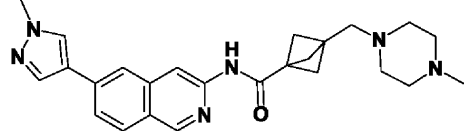
1087

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル-1-d)ピペリジン-4-カルボキサミド1087。

白色固体(75.0mg、0.191mmol、収率64.3%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.86 (6 H, d, $J=6.59$ Hz), 1.63 - 1.73 (2 H, m), 1.74 - 1.80 (3 H, m), 1.83 - 1.90 (2 H, m), 2.02 (2 H, d, $J=7.41$ Hz), 2.51 - 2.57 (1 H, m), 2.86 (2 H, br d, $J=11.25$ Hz), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.00 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.04 (1 H, d, $J=1.37$ Hz), 8.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 10.45 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}[^2\text{H}]\text{N}_5\text{O}$ m/z 393.25 (M+1)

【 0 9 1 8 】



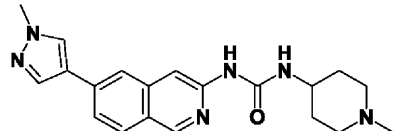
1088

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド1088。

明褐色非晶質固体(13.9mg、0.032mmol、収率30.2%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.04 (6 H, s), 2.14 (3 H, s), 2.31 (4 H, br d, $J=1.92$ Hz), 2.36 - 2.46 (4 H, m), 2.38 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.76 (1 H, dd, $J=8.51, 1.65$ Hz), 8.01 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 8.04 (1 H, s), 8.09 (1 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.39 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 10.13 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$ m/z 431.25 (M+1)

【 0 9 1 9 】



1090

1-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)尿素1090。

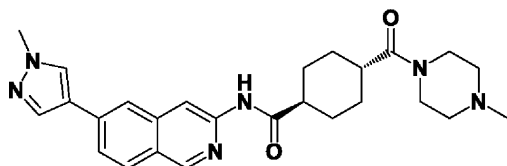
ベージュ色固体(35.0mg、0.096mmol、収率87.3%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.35 - 1.49 (2 H, m), 1.77 - 1.88 (2 H, m), 1.98 - 2.09 (2 H, m), 2.17 (3 H, s), 2.63 (2 H, ddd, *J*=5.35, 3.43, 1.65 Hz), 3.54 (1 H, br dd, *J*=4.12, 1.65 Hz), 3.90 (3 H, s), 7.15 - 7.24 (1 H, m), 7.65 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.93 (3 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.88 - 8.96 (2 H, m); ESIMS found for C₂₀H₂₄N₆O *m/z* 365.2 (M+1)

10

【0920】



1091

trans-N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド1091。

ベージュ色固体(80.0mg、0.174mmol、収率50.6%)。

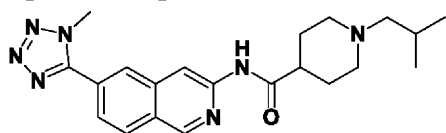
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.35 - 1.47 (2 H, m), 1.57 (2 H, qd, *J*=12.76, 2.88 Hz), 1.69 - 1.75 (2 H, m), 1.84 - 1.93 (2 H, m), 2.18 (3 H, s), 2.23 (2 H, br s), 2.30 (2 H, br s), 2.51 - 2.60 (1 H, m), 2.64 (1 H, tt, *J*=11.73, 3.22 Hz), 3.44 (2 H, br s), 3.50 (2 H, br s), 3.90 (3 H, s), 7.74 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 7.99 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.04 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 10.43 (1 H, s); ESIMS found for C₂₆H₃₂N₆O₂ *m/z* 461.3 (M+1)

20

30

【0921】



1092

1-イソブチル-N-(6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)イソキノリン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド1092。N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル-1-d)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド

帯黄白色固体(18.0mg、0.046mmol、収率7.1%)。

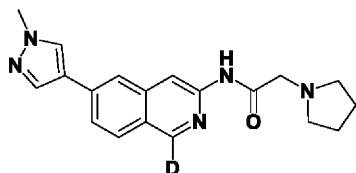
¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.86 (6 H, d, *J*=6.59 Hz), 1.61 - 1.72 (2 H, m), 1.74 - 1.82 (3 H, m), 1.82 - 1.94 (2 H, m), 2.02 (2 H, d, *J*=7.41 Hz), 2.52 - 2.61 (1 H, m), 2.87 (2 H, br d, *J*=11.53 Hz), 4.29 (3 H, s), 7.92 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.65 Hz), 8.26 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.44 (1 H, s), 8.67 (1 H, s), 9.27 (1 H, s), 10.67 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₇N₇O *m/z* 394.2 (M+1)

40

50

【0922】



1093

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル-1-d)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド1093。

ベージュ色固体(45.0mg、0.134mmol、収率44.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.78 (4 H, dt, *J*=6.59, 3.29 Hz), 2.63 - 2.69 (4 H, m), 3.35 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.77 (1 H, dd, *J*=8.64, 1.51 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 8.10 (2 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 9.92 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀[²H]N₅O *m/z* 337.2 (M+1)

【0923】

実施例13

Wnt活性に関するスクリーニングアッセイは以下に記載の通りである。ホタルルシフェラーゼ遺伝子の発現を推進するWnt応答性プロモーターを含むレンチウイルス構築物をがん細胞株(例えば結腸がん)または初代細胞(例えばIEC-6腸細胞)に安定的に形質導入することで、レポーター細胞系を発生させることができる。

【0924】

SW480結腸がん細胞に、8個のTCF/LEF結合部位の配列からなるヒトSp5プロモーターを有する、ルシフェラーゼを発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。Sp5-Lucレポーター遺伝子およびハイグロマイシン耐性遺伝子を安定的に発現するSW480細胞を、ハイグロマイシン150 μg/mLで7日間処理することで選択した。これらの安定的に形質導入されたSW480細胞を細胞培養液中で増殖させ、すべてのさらなるスクリーニング作業に使用した。DMSOに10mMストックとして各化合物を溶解させて、化合物源プレートを用意するために使用した。段階希釈(1:3、10 μMから開始する10点用量反応曲線)および化合物の移動は、ECHO 550(カリフォルニア州サニーベール、Labcyte)を使用して、384ウェル白色ソリッドボトムアッセイプレート(Greiner Bio-One)へ、最終DMSO濃度が0.1%になるよう適切にDMSOをバックフィルしながら行った。Sp5-Lucレポーター遺伝子アッセイでは、細胞を、1%ウシ胎仔血清および1%ペニシリン-ストレプトマイシンを含むDME M培地を伴う384ウェルプレートに細胞4,000個/ウェルで播種し、37°C、5% CO₂で36~48時間インキュベートした。インキュベーション後、BriteLite Plus発光試薬(Perkin Elmer)15 μLを384ウェルアッセイプレートの各ウェルに加えた。プレートをオービタルシェーカー上に2分間置いた後、発光をEnvision(Perkin Elmer)プレートリーダーを使用して定量化した。読取値を、DMSOのみで処理された細胞に対して正規化し、正規化された活性を、GraphPad Prism 5.0(またはDotmatics)において利用可能な用量反応ロジスティック(阻害剤)対応可変勾配(4パラメータ)非線形回帰特徴を使用するEC₅₀計算に利用した。EC₅₀が10 μM超の場合、10 μMでの阻害パーセントを示す。

【0925】

表2は、本明細書に記載の式Iの代表的化合物の活性測定値を示す。

【0926】

10

20

30

40

50

【表 2】

化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)
1	0.650	302	3.646	523	0.683	993	7.974
3	1.700	303	9.831	527	>10 (23.5%)	994	7.901
4	0.983	304	2.317	528	1.154	995	>10 (43.8%)
6	1.111	305	1.942	531	1.062	996	4.389
10	0.277	306	3.698	535	>10 (44.9%)	997	3.886
14	0.354	307	>10 (25.9%)	537	4.800	998	2.249
16	>10	308	1.809	547	2.226	999	3.100
69	3.700	309	>10 (43.5%)	554	0.272	1000	4.324
71	3.900	310	1.462	561	1.456	1001	0.593
72	0.920	311	0.578	579	0.899	1002	1.916
73	0.485	312	>10 (23.8%)	643	0.129	1003	1.315
75	0.520	313	0.577	699	0.541	1004	0.618
76	0.705	314	0.859	700	0.771	1005	1.396
77	0.610	315	1.588	704	>10 (10.2%)	1006	0.704
78	1.000	316	2.845	707	0.472	1007	1.130
81	0.735	317	1.266	711	0.703	1008	3.350
82	4.950	318	0.442	713	9.246	1009	1.108
83	2.900	320	1.142	718	0.589	1010	2.021
84	1.900	324	0.145	731	3.046	1011	>10 (25.0%)
85	1.200	325	0.552	737	1.291	1012	2.718
86	4.000	326	0.438	741	0.444	1013	>10 (42.9%)
87	1.000	327	0.258	743	9.487	1014	2.364

10

20

30

40

50

89	0.765	328	0.804	758	1.253	1015	3.734
90	1.100	329	1.173	760	3.970	1016	4.057
91	>10	330	0.449	767	3.225	1017	0.621
92	1.600	331	2.988	773	6.549	1018	0.608
96	>10	332	0.662	784	5.885	1019	3.799
110	1.100	333	0.384	785	2.837	1020	1.142
111	0.743	334	0.787	791	0.212	1021	>10 (16.5%)
112	3.200	335	0.993	795	0.471	1022	1.370
113	>10	336	0.395	798	0.594	1023	>10 (38.2%)
114	0.835	338	7.369	803	3.551	1024	3.510
115	2.400	340	0.932	822	0.517	1025	>10
116	7.100	341	4.097	826	0.603	1026	0.513
118	3.600	342	7.215	831	0.706	1027	0.875
119	1.060	343	3.587	839	0.776	1028	3.870
120	2.205	344	5.468	851	>10 (6.4%)	1029	3.336
121	3.500	345	2.123	883	>10 (43.2%)	1030	>10 (44.8%)
188	>10	346	4.358	885	4.475	1031	3.969
248	>10	347	9.442	888	1.038	1032	>10 (27.4%)
262	1.700	348	>10 (36.9%)	900	1.013	1034	2.040
263	1.300	349	0.712	921	0.779	1035	1.374
264	>10	350	1.005	932	0.946	1037	3.643
265	1.243	351	2.521	939	2.072	1040	1.211
266	2.441	352	2.958	946	1.881	1041	0.776
267	1.379	353	5.711	952	1.469	1047	>10 (32.6%)
268	2.072	354	2.320	953	>10 (48.7%)	1048	9.381
269	3.624	355	3.512	959	4.235	1049	2.544
270	>10	358	0.413	960	1.658	1051	0.480
271	1.715	359	0.669	962	>10 (45.0%)	1052	2.285
272	3.753	360	0.690	963	1.199	1057	>10 (5.0%)
273	1.511	362	0.951	964	1.449	1061	1.614
274	3.720	363	2.359	965	3.175	1064	4.119
275	1.917	364	>10 (24.1%)	966	1.592	1067	>10 (48.7%)
276	5.183	365	0.381	967	4.423	1068	3.718
277	5.264	366	0.334	968	>10 (38.0%)	1070	0.738
278	0.413	367	0.524	969	3.926	1071	>10 (43.2%)
279	5.650	368	0.689	970	1.356	1073	>10 (5.9%)
280	2.325	369	0.743	971	0.720	1074	>10 (19.7%)
281	>10 (47.0%)	370	0.608	972	0.420	1075	2.542
282	>10 (49.3%)	371	0.643	973	0.609	1076	0.640
283	2.486	372	3.398	974	3.742	1077	5.189
284	1.874	376	2.206	975	0.423	1078	4.033
285	3.405	433	0.191	976	2.965	1079	1.429
286	3.143	441	1.214	977	0.875	1080	1.218
287	7.330	443	0.397	978	2.223	1081	2.734
288	1.197	448	0.289	979	4.093	1082	9.902
289	2.647	452	0.787	980	>10 (40.5%)	1083	8.209
290	5.231	468	0.363	981	1.085	1084	3.407
291	4.641	470	1.184	982	2.709	1085	2.195
292	3.385	472	0.382	983	5.533	1086	0.485
293	3.222	475	0.701	984	2.987	1087	0.514
294	5.186	477	0.327	985	1.160	1088	7.403
295	2.571	481	1.536	986	1.380	1090	0.722
296	3.479	483	1.872	987	>10 (10.7%)	1091	2.949
297	4.811	487	0.446	988	>10 (11.1%)	1092	0.247
298	3.229	500	3.232	989	4.320	1093	1.781
299	1.529	513	6.428	990	2.865		
300	1.117	517	>10 (35.8%)	991	1.705		
301	0.467	521	1.805	992	3.209		

【0927】

実施例14

代表的化合物を、以下に記載のDYRK1Aキナーゼ活性に関するアッセイ手順を使用してスクリーニングした。

【0928】

DMSOに10mMストックとして各化合物を溶解させて、化合物源プレートを用意するために使用した。段階希釈(1:3、10 μ M~0.00016 μ Mの11点用量反応曲線)および化合物の移動は、ECHO 550(カリフォルニア州サニーベール、Labcyte)を使用して、1536ウェル黒色壁丸底プレート(Corning)へ行った。

【0929】

DYRK1Aキナーゼアッセイを、製造者の説明書に従ってSer/Thr 18ペプチドZ-lyteアッ

セイキット(Life Technologies。Thermo-Fisherの一部門)を使用することで実行した。これは、クマリンとフルオレセインとの間の蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)を使用することで、クマリン発光/フルオレセイン発光の比として表されるキナーゼ活性を検出する、非放射性アッセイである。

【0930】

簡潔に言えば、組換えDYRK1Aキナーゼ、ATP、およびSer/Thrペプチド18を1Xキナーゼ緩衝液中でそれぞれ最終濃度0.19 μg/mL、30 μM、および4 μMになるように用意した。混合物を代表的化合物と共に室温で1時間インキュベートした。すべての反応を二つ組で行った。Ser/Thr 18の非リン酸化(「0%対照」)およびリン酸化(「100%対照」)形態を対照反応物として使用した。さらに、スタウロスポリンの11点用量反応曲線(最高1 μM)を、陽性化合物対照として使用するために実行した。

【0931】

インキュベーション後、発色試薬Aを発色緩衝液に希釈し、次に反応液に加え、室温で1時間さらにインキュベートした。プレートをEx 400 Em 455で読み取ってクマリンシグナルを検出し、Ex 400 Em 520で読み取ってシグナルを測定した(EnVisionマルチラベルプレートリーダー、PerkinElmer)。

【0932】

発光比(Em)を、クマリン(C)発光シグナル(445nmでの)/フルオレセイン(F)発光シグナル(520nmでの)の比として計算した。次にリン酸化パーセントを、下記式を使用して計算した: $[1 - ((Em \text{ 比} \times F100\%) - C100\%) / ((C0\% - C100\%) + (Em \text{ 比} \times (F100\% - F0\%)))]$ 。DotmaticsのStudiesソフトウェア(英国ビショップス・ストートフォード)で用量反応曲線を作成し、阻害濃度(IC₅₀)値を非線形回帰曲線フィットを使用して計算した。

【0933】

表3は、本明細書に記載の式Iの代表的化合物の活性測定値を示す。

【0934】

【表3】

化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)
1	0.0040	302	0.0077	523	0.0029	993	0.0147
3	0.0037	303	0.0080	527	0.0098	994	0.0129
4	0.0018	304	0.0027	528	0.0008	995	0.0133
6	0.0013	305	0.0082	531	0.0009	996	0.0134
10	0.0013	306	0.0072	535	0.0045	997	0.1864
14	0.0015	307	6.2229	537	0.0089	998	0.0062
16	0.0039	308	0.0024	547	0.0034	999	0.0209
69	0.0062	309	0.0343	554	0.0014	1000	0.0111

10

20

30

40

50

71	0.0136	310	0.0062	561	0.0015	1001	0.0073
72	0.0025	311	0.0019	579	0.0250	1002	0.0285
73	0.0017	312	0.0127	643	0.0018	1003	0.0021
75	0.0026	313	0.0025	699	0.0021	1004	0.0020
76	0.0023	314	0.0221	700	0.0022	1005	0.0015
77	0.0016	315	0.0123	704	0.0082	1006	0.0030
78	0.0047	316	0.0042	707	0.0009	1007	0.0024
81	0.0015	317	0.0370	711	0.0010	1008	0.0075
82	0.0009	318	0.0588	713	0.0031	1009	0.0062
83	0.0012	320	0.0099	718	0.0013	1010	0.0026
84	0.0013	324	0.0021	731	0.0014	1011	0.0026
85	0.0014	325	0.0021	737	0.0010	1012	0.0130
86	0.0025	326	0.0029	741	0.0009	1013	0.0171
87	0.0033	327	0.0017	743	0.0013	1014	0.0094
89	0.0027	328	0.0019	758	0.0243	1015	0.0058
90	0.0030	329	0.0027	760	0.0038	1016	0.0291
91	0.0105	330	0.0016	767	0.0043	1017	0.0031
92	0.0065	331	0.0018	773	0.0038	1018	0.0025
96	0.0071	332	0.0035	784	0.0108	1019	0.0289
110	0.0047	333	0.0012	785	0.0101	1020	0.0104
111	0.0039	334	0.0016	791	0.0022	1021	0.0422
112	0.0206	335	0.0038	795	0.0024	1022	0.0042
113	0.0241	336	0.0029	798	0.0031	1023	0.0087
114	0.0019	338	0.0062	803	0.0126	1024	0.0170
115	0.0034	340	0.0019	822	0.0041	1025	0.0780
116	0.0043	341	0.0056	826	0.0039	1026	0.0050
118	0.0096	342	0.0065	831	0.0032	1027	0.0500
119	0.0029	343	0.0099	839	0.0038	1028	0.0225
120	0.0048	344	0.0105	851	5.0052	1029	0.0257
121	0.0034	345	0.0040	883	0.0089	1030	0.1938
188	0.0286	346	0.0099	885	0.0346	1031	0.0704
248	0.0374	347	0.0104	888	0.0014	1032	0.0012
262	0.0015	348	0.0775	900	0.0029	1034	0.0019
263	0.0013	349	0.0065	921	0.0021	1035	0.0026
264	0.3476	350	0.0062	932	0.0169	1037	0.0102
265	0.0037	351	0.0136	939	0.0139	1040	0.0048
266	0.0174	352	0.0215	946	0.0230	1041	0.0033
267	0.0294	353	0.0086	952	0.0072	1047	0.4629
268	0.0058	354	0.0044	953	0.0168	1048	0.5407
269	0.0050	355	0.0064	959	0.0154	1049	0.0069
270	0.9524	358	0.0006	960	0.0171	1051	0.0146
271	0.0021	359	0.0030	962	0.0236	1052	0.0180
272	0.0140	360	0.0019	963	0.0267	1057	0.0027
273	0.0107	362	0.1319	964	0.0052	1061	0.0043
274	0.0059	363	0.0503	965	0.0106	1064	0.0067
275	0.0047	364	0.8403	966	0.0020	1067	0.0188
276	0.0051	365	0.0027	967	0.0019	1068	0.0053
277	0.0023	366	0.0106	968	0.0314	1070	0.0076
278	0.0032	367	0.0111	969	0.0500	1071	0.0165
279	0.0078	368	0.0079	970	0.0023	1073	1.5241
280	0.0108	369	0.0028	971	0.0342	1074	0.0069
281	0.0081	370	0.0031	972	0.0030	1075	0.0137
282	0.0115	371	0.0024	973	0.0029	1076	0.0084
283	0.0070	372	0.0106	974	0.0135	1077	0.0045
284	0.0071	376	0.0055	975	0.0120	1078	0.0060
285	0.0442	433	0.0019	976	0.0061	1079	0.0057
286	0.0649	441	0.0091	977	0.0032	1080	0.0032
287	5.1353	443	0.0022	978	0.0039	1081	0.0022
288	0.0273	448	0.0012	979	0.0100	1082	0.0102
289	0.0137	452	0.0004	980	0.0191	1083	0.0042
290	0.0058	468	0.0049	981	0.0137	1084	0.0017
291	0.0082	470	0.0027	982	0.0192	1085	0.0024
292	0.0078	472	0.0032	983	0.0223	1086	0.0025
293	0.0050	475	0.0032	984	0.0055	1087	0.0035
294	0.0124	477	0.0011	985	0.0041	1088	0.0093
295	0.0028	481	0.0043	986	0.0110	1090	0.0069
296	0.0143	483	0.0113	987	0.0428	1091	0.0014
297	0.0237	487	0.0077	988	0.0249	1092	0.0627
298	0.0135	500	0.0106	989	0.0162	1093	0.0117
299	0.0067	513	0.0104	990	0.0213		
300	0.0082	517	0.0096	991	0.0033		
301	0.0020	521	0.0016	992	0.0253		

【0935】

実施例15

代表的化合物を、以下に記載のGSK3βキナーゼ活性に関するアッセイ手順を使用してスクリーニングした。

【0936】

DMSOに10mMストックとして各化合物を溶解させて、化合物源プレートを用意するために使用する。段階希釈(1:3、10μM~0.0003μMの11点用量反応曲線)および化合物の移動は、ECHO 550(カリフォルニア州サニーベール、Labcyte)を使用して、1536ウェル黒色壁丸底プレート(Corning)へ行った。

10

20

30

40

50

【0937】

GSK3βキナーゼアッセイを、製造者の説明書に従ってSer/Thr 09ペプチドZ-lyteアッセイキット(Life Technologies, Thermo-Fisherの一部門)を使用することで実行する。これは、クマリンとフルオレセインとの間の蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)を使用することで、クマリン発光/フルオレセイン発光の比として表されるキナーゼ活性を検出する、非放射性アッセイである。

【0938】

簡潔に言えば、組換えGSK3βキナーゼ、ATP、およびSer/Thrペプチド09を1Xキナーゼ緩衝液中でそれぞれ最終濃度0.04 μg/mL、46 μM、および4 μMになるように用意する。混合物を代表的化合物と共に室温で1時間インキュベートする。すべての反応を二つ組で行った。Ser/Thr 18の非リン酸化(「0%対照」)およびリン酸化(「100%対照」)形態を対照反応物として使用する。

10

【0939】

インキュベーション後、希釈発色試薬を反応液に加え、室温で1時間さらにインキュベートする。プレートをEx 400 Em 455で読み取ってクマリンシグナルを検出し、Ex 400 Em 520で読み取ってシグナルを測定する(EnVisionマルチラベルプレートリーダー、PerkinElmer)。

【0940】

発光比(Em)を、クマリン(C)発光シグナル(445nmでの)/フルオレセイン(F)発光シグナル(520nmでの)の比として計算する。次にリン酸化パーセントを、下記式を使用して計算する: $[1 - ((Em \text{ 比} \times F100\%) - C100\%) / ((C0\% - C100\%) + (Em \text{ 比} \times (F100\% - F0\%)))]$ 。

20

【0941】

DotmaticsのStudiesソフトウェア(英国ビショップス・ストートフォード)で用量反応曲線を作成し、阻害濃度(IC₅₀)値を、非線形回帰曲線フィットを使用して計算する。

【0942】

表4は、本明細書において提供される式Iの代表的化合物の活性を示す。

【0943】

30

40

50

【表 4】

化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)
1	0.008	302	0.038	523	0.042	993	0.087
3	0.038	303	0.089	527	0.415	994	0.110
4	0.080	304	0.029	528	0.096	995	0.177
6	0.065	305	0.051	531	0.050	996	0.141
10	0.051	306	0.066	535	0.087	997	0.033
14	0.059	307	5.256	537	0.095	998	0.102
16	0.024	308	0.107	547	0.104	999	0.086
69	0.013	309	0.120	554	0.038	1000	0.270
71	0.062	310	0.105	561	0.012	1001	0.009
72	0.064	311	0.020	579	0.048	1002	0.425
73	0.049	312	0.031	643	0.049	1003	0.043
75	0.064	313	0.039	699	0.024	1004	0.037
76	0.031	314	0.012	700	0.049	1005	0.032
77	0.024	315	0.044	704	1.831	1006	0.050
78	0.063	316	0.509	707	0.046	1007	0.083
81	0.030	317	0.030	711	0.067	1008	0.091
82	0.022	318	0.012	713	0.098	1009	0.015
83	0.034	320	0.010	718	0.079	1010	0.053
84	0.020	324	0.030	731	0.042	1011	0.030
85	0.029	325	0.003	737	0.062	1012	0.155
86	0.048	326	0.019	741	0.107	1013	1.429
87	0.032	327	0.066	743	0.063	1014	0.096
89	0.064	328	0.016	758	0.050	1015	0.101
90	0.042	329	0.029	760	0.133	1016	0.087
91	0.838	330	0.015	767	0.157	1017	0.076
92	0.361	331	0.055	773	0.219	1018	0.054
96	0.350	332	0.039	784	0.133	1019	0.158
110	0.034	333	0.060	785	0.044	1020	0.013
111	0.040	334	0.047	791	0.005	1021	1.585
112	0.292	335	0.071	795	0.033	1022	0.124
113	0.586	336	0.083	798	0.031	1023	0.838
114	0.032	338	0.067	803	0.164	1024	0.150
115	0.030	340	0.257	822	0.009	1025	0.100
116	0.024	341	0.089	826	0.007	1026	0.508
118	0.079	342	0.137	831	0.010	1027	3.073
119	0.007	343	0.071	839	0.017	1028	0.104
120	0.138	344	0.175	851	5.005	1029	0.018
121	0.053	345	0.026	883	0.076	1030	0.390
188	0.265	346	0.084	885	0.046	1031	0.380
248	0.266	347	0.165	888	0.008	1032	0.072
262	0.024	348	0.221	900	0.011	1034	0.027
263	0.018	349	0.066	921	0.005	1035	0.010
264	>10	350	0.033	932	0.014	1037	1.923
265	0.007	351	0.130	939	0.013	1040	0.098
266	0.038	352	0.110	946	0.038	1041	0.058
267	0.039	353	0.029	952	0.008	1047	4.745
268	0.017	354	0.037	953	0.023	1048	5.812
269	1.022	355	0.228	959	0.045	1049	0.012
270	5.310	358	0.080	960	0.015	1051	0.009
271	0.003	359	0.082	962	0.057	1052	0.011
272	0.105	360	0.047	963	0.006	1057	0.097
273	0.048	362	1.102	964	0.102	1061	0.008
274	0.025	363	0.035	965	0.079	1064	0.126
275	0.115	364	3.122	966	0.032	1067	0.067
276	0.006	365	0.052	967	0.046	1068	0.036
277	0.104	366	0.116	968	0.061	1070	0.016
278	0.007	367	0.056	969	7.613	1071	2.733
279	0.014	368	0.051	970	0.478	1073	>10
280	0.185	369	0.101	971	0.034	1074	0.278
281	0.071	370	0.089	972	0.064	1075	0.015
282	0.134	371	0.023	973	0.020	1076	0.011
283	0.062	372	0.079	974	0.096	1077	0.032
284	0.037	376	0.710	975	1.094	1078	0.070

10

20

30

40

50

285	0.149	433	0.001	976	0.146	1079	0.048
286	0.186	441	0.005	977	0.246	1080	0.056
287	9.838	443	0.013	978	0.220	1081	0.082
288	0.020	448	0.011	979	0.791	1082	0.210
289	0.062	452	0.007	980	0.389	1083	0.914
290	0.075	468	0.007	981	0.141	1084	0.040
291	0.043	470	0.004	982	0.265	1085	0.083
292	0.173	472	0.008	983	0.303	1086	0.028
293	0.059	475	0.023	984	0.236	1087	0.037
294	0.041	477	0.006	985	0.283	1088	0.937
295	0.020	481	0.004	986	0.021	1090	0.288
296	0.080	483	0.045	987	2.316	1091	0.069
297	0.155	487	0.007	988	1.093	1092	0.132
298	0.125	500	0.023	989	0.298	1093	0.047
299	0.044	513	0.043	990	0.100		
300	0.031	517	0.470	991	0.029		
301	0.010	521	0.234	992	0.014		

10

【0944】

実施例16

代表的化合物を、以下に記載のタウリン酸化活性に関するアッセイ手順を使用してスクリーニングした。

【0945】

SH-SY5Y細胞(ヒト神経芽腫)を、15% FBS、非必須アミノ酸、およびペニシリン/ストレプトマイシンを補充したDMEM/F-12培地中で培養した。処理の2日前に、細胞を96ウェルプレートに細胞 5×10^4 個/ウェルで播種した。

20

【0946】

上記で合成した化合物を、以下に記載のSer396でのタウリン酸化(pSer396)の減少を評価する細胞アッセイ手順を使用してスクリーニングした。

【0947】

DMSOで再懸濁した化合物を、培地中 $10 \mu\text{M}$ ～最終 4.6 nM の段階的力価測定液として8個のウェルに分注し、細胞を 36.6°C の加湿インキュベーター中で終夜(16～18時間)曝露した後、収集した。ウェルを細胞死または細胞形態変化について目視で確認し、必要であれば上清を細胞毒性について乳酸脱水素酵素放出の測定(LDH、CytoToxOneキット、Promega)により試験した。対照として、市販のDYRK1A阻害剤HarmineおよびIndyは、キナーゼアッセイにおいて良好なDYRK1A阻害を示し、CDK1活性を示さない($6 \mu\text{M}$ CDK1でそれぞれ EC_{50} 18 nM および 53 nM)が、タウアッセイにおいて $10 \mu\text{M}$ 超という弱い EC_{50} を示すことが示された。

30

【0948】

細胞を、ホスファターゼ阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤を補完したRIPA緩衝液で溶解させた後、溶解液を $12,000\text{g}$ で10分間遠心沈殿して細胞片を除去した。次に溶解液をpSer396についてELISA(Life Technology、キットKHB7031)によって直接試験するか、またはウエスタンブロット解析用にNuPage Bis-Trisゲルに載せる。ELISAシグナルの比色検出をCytation3プレートリーダー(Biotek)により行い、ウエスタンブロット法において使用されるHRP結合抗体の化学発光シグナルをCarestream Image Stationを使用して検出する。両アッセイにおいて同じpSer396抗体をpTauの検出に使用する。

40

【0949】

pSer396および β -アクチンのブロットデンシトメトリーを、ImageJ(NIH)を使用して解析し、Prism(GraphPad)においてpSer396タウELISAシグナルを使用してプロットし、カーブフィッティングさせ、各化合物の EC_{50} を決定した。

【0950】

表5は、本明細書において提供される代表的化合物の活性を示す。

【0951】

50

【表 5】

化合物	pSer396 Tau EC ₅₀ (μ M)	化合物	pSer396 Tau EC ₅₀ (μ M)	化合物	pSer396 Tau EC ₅₀ (μ M)	化合物	pSer396 Tau EC ₅₀ (μ M)
1	0.149	301	0.108	513	0.864	988	>10
3	0.288	302	0.628	517	1.300	989	>10
4	0.671	303	0.783	521	1.100	990	1.800
6	0.475	304	0.210	523	2.200	991	10.000
10	0.227	305	0.247	527	2.400	992	0.350
14	0.408	306	0.592	528	0.323	993	0.702
16	>10	307	2.080	531	0.146	994	1.900
69	0.383	308	0.361	535	6.200	995	2.400
71	1.510	309	1.220	537	0.451	996	3.100
72	0.757	310	0.628	547	0.379	997	1.300
73	0.199	311	0.163	554	0.095	998	0.638
75	0.227	312	0.762	561	0.395	999	0.659
76	0.219	313	0.330	579	0.062	1000	1.500
77	0.184	314	0.128	643	0.049	1001	3.300
78	0.265	315	0.346	699	0.423	1002	1.900
81	0.452	316	8.780	700	0.513	1003	0.732
82	0.315	317	0.200	704	10.000	1004	0.667
83	0.432	318	0.072	707	0.449	1005	0.898
84	0.454	320	0.280	711	0.443	1006	0.296
85	0.392	324	0.180	713	5.000	1007	0.435
86	0.682	325	0.440	718	0.294	1008	0.643
87	0.414	326	0.574	731	0.450	1009	0.068
89	0.364	327	0.411	737	0.865	1010	0.622
90	0.302	328	0.231	741	0.528	1011	>10
91	4.700	329	0.524	743	0.432	1012	0.555
92	3.900	330	0.246	758	0.384	1013	4.200
96	2.000	331	0.311	760	1.200	1014	0.767
110	0.636	332	0.249	767	1.000	1015	0.523
111	0.597	333	1.100	773	2.200	1016	0.631
112	1.750	334	0.820	784	2.200	1017	0.320
113	3.800	335	0.289	785	0.485	1018	0.280
114	0.286	336	0.820	791	0.055	1019	1.500
115	0.311	338	1.700	795	0.401	1020	0.049
116	0.870	340	2.300	798	0.320	1021	5.700
118	1.200	341	1.600	803	3.700	1022	9.600
119	0.418	342	3.600	822	0.247	1023	1.800
121	1.030	343	2.400	826	0.568	1024	1.200
188	4.220	344	3.500	831	0.189	1025	>10
248	0.905	345	0.774	839	0.254	1027	2.200
262	0.174	346	1.800	851	0.350	1028	0.536
263	0.119	347	4.400	883	1.100	1029	0.239
264	>10	348	2.000	885	0.878	1030	1.200
265	0.656	349	0.351	888	0.195	1031	0.969
266	1.200	350	0.417	900	0.180	1034	0.430
267	0.555	351	0.846	921	0.109	1035	0.129
268	0.478	352	1.300	932	0.357	1037	>10
269	4.300	353	0.724	939	0.274	1040	1.600
270	>10	354	1.200	946	0.571	1041	1.300
271	0.124	355	1.700	952	0.269	1047	>10
272	1.660	358	0.353	953	0.398	1048	4.700
273	0.492	359	0.521	959	0.443	1049	0.319

10

20

30

40

50

274	0.535	360	0.659	960	0.233	1051	0.147
275	0.232	363	0.406	962	0.447	1052	0.254
276	0.150	364	>10	963	0.252	1057	0.342
277	1.080	365	1.200	964	0.576	1061	0.058
278	0.076	366	1.100	965	1.000	1064	0.109
279	0.498	367	0.258	966	0.236	1067	0.729
280	0.677	368	0.660	967	0.373	1068	0.689
281	0.518	369	0.970	968	2.700	1070	0.091
282	0.973	370	0.256	970	0.862	1071	6.900
283	0.411	371	0.581	971	0.191	1074	1.300
284	0.359	372	1.100	972	0.355	1075	0.709
285	1.580	376	7.900	973	0.102	1076	0.041
286	1.150	433	0.032	974	2.000	1077	0.425
288	0.159	441	0.073	975	4.600	1078	0.458
289	0.185	443	0.289	976	0.536	1079	0.190
290	0.490	448	0.106	977	0.426	1080	0.251
291	0.716	452	0.912	978	0.274	1081	0.470
292	1.350	468	0.039	979	0.569	1082	1.100
293	0.668	470	0.095	980	2.100	1086	0.168
294	0.905	472	0.200	981	1.100	1087	0.160
295	0.430	475	1.800	982	1.100	1088	8.600
296	0.978	477	0.188	983	1.500	1090	0.969
297	1.420	481	0.662	984	2.100	1091	0.869
298	1.390	483	0.611	985	3.200	1092	0.131
299	0.573	487	0.161	986	0.387	1093	0.422
300	0.222	500	0.388	987	>10		

【0952】

実施例17

代表的化合物を、以下に記載のAPP過剰発現細胞株中での分泌β-アミロイド40(Aβ40)ペプチドに関する細胞ベースアッセイ手順を使用してスクリーニングした。

【0953】

SH-SY5Y細胞(ヒト神経芽腫)を、15% FBS、1%非必須アミノ酸、および1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補充した1:1 DMEM/F-12培地中で培養した。HEK293T細胞(ヒト腎臓)を、10% FBSおよび1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補充したDMEM培地中で培養した。

【0954】

SH-SY5Y細胞に、アミロイド(A4)β前駆体タンパク質(APP)を過剰発現するレンチウイルスを感染させた。以下、これをSH-SY5Y-APP細胞と呼ぶ。具体的には、10cmディッシュにおいて、HEK293T細胞を細胞 2.5×10^5 個/mLで播種し、APP(Myc-DDKタグ化)-ヒトアミロイドβ(A4)前駆体タンパク質(APP)転写変異体3のpLenti-ORF発現構築物(バイシストロニックIRES-ピューロマイシンを含むRC215147のカスタム修飾体、OriGene)を用いて遺伝子導入した。遺伝子導入の18時間後に培地を変えた後、遺伝子導入の42時間後に1回目のウイルス上清を収集した。培地をもう一度補充した後、遺伝子導入の66時間後に2回目のウイルス上清を収集した。2回分のウイルス上清を一緒にし、1800gで回転させた後、0.45 μm PVDFフィルターを通じて濾過した。

【0955】

SH-SY5Y細胞を6ウェルプレートに細胞 5.0×10^5 個/ウェルで播種し、37℃で終夜インキュベートした。次に、ウイルス上清を用いて、ウイルス上清10%→100%の範囲の濃度(適宜Opti-MEM中で希釈)で細胞に感染させ、透過性を目的として10 μg/mLポリブレンを加えた(H9268、Sigma)。遺伝子導入の24時間後、各ウェルの全量を通常のSH-SY5Y培地に置き換えた。遺伝子導入の4日後、APP過剰発現SH-SY5Y細胞を、ピューロマイシン(A11138-03、Gibco)を各ウェルに最終濃度2 μg/mLで加えることによって選択した。次にピューロマイシン耐性細胞を増殖させ、収集し、保管した。APP過剰発現を全APPおよびMyc-DDKに関する免疫ブロット法により調節した。

【0956】

細胞アッセイ手順を処理の18時間前に開始し、このとき、SH-SY5Y-APP細胞を96ウェルプレートに細胞 2.0×10^4 個/ウェルで播種した。培地の200 μL全量をすべてのウェルから取り除き、補充することで、処理前に分泌された可能性があるAβ40ペプチドをリセット

10

20

30

40

50

した。DMSOで再懸濁した化合物を、培地中10 μ M～最終濃度4.6nMの段階希釈液として8個のウェルに分注した。このとき、指定のウェルにSH-SY5Y細胞を播種し、10 μ g/mLのピューロマイシンで処理した。細胞を37℃インキュベーター中で終夜(16～18時間)曝露した後、上清を収集した。ウェルを細胞死について目視で確認した後、上清150 μ Lを各ウェルから収集してV字底96ウェルプレート(3894、Corning)に入れた。播種細胞入りの最初のプレートは、蒸留水中で1:4希釈されたCellTiter-Glo(登録商標)(G7573、Promega)を加え、溶解した細胞を完全黒色96ウェルプレートに移してCytation3で読み取ることによる、アデノシン三リン酸(ATP)放出の測定によって、細胞毒性について試験した。上清を含むプレートを1200gで10分間遠心沈殿して細胞片を除去した。次に上清をV-PLEX A β 40ペプチド(6E10)キットからの希釈液で1:2希釈し、分泌A β 40ペプチドについて直接試験した(K150SKE、Meso Scale Discovery)。Prism(GraphPad)においてシグナルを使用してプロットし、カーブフィッティングさせ、各化合物のEC₅₀を決定した。

【0957】

表6は、本明細書において提供される代表的化合物の活性を示す。

【0958】

【表6】

化合物	A β 40 IC ₅₀ (μ M)	化合物	A β 40 IC ₅₀ (μ M)	化合物	A β 40 IC ₅₀ (μ M)	化合物	A β 40 IC ₅₀ (μ M)
1	3.96	81	2.3	111	0.272	269	>10
72	2.1	82	5.1	115	0.956	271	4.6
76	1.2	83	>10	248	>10		
77	1.1	84	4.4	262	2.2		
78	0.889	85	1.3	263	5.3		

【0959】

実施例18

代表的化合物を、以下に記載の細胞生存率に対する効果を評価するアッセイ手順を使用してスクリーニングした。

【0960】

SW480結腸がん細胞に、8個のTCF/LEF結合部位の配列からなるヒトSp5プロモーターを有する、ルシフェラーゼを発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。Sp5-Lucレポーター遺伝子およびハイグロマイシン耐性遺伝子を安定的に発現するSW480細胞を、ハイグロマイシン150 μ g/mLで7日間処理することで選択した。これらの安定的に形質導入されたSW480細胞を細胞培養液中で増殖させ、活性のすべてのさらなるスクリーニング作業に使用した。DMSOに10mMストックとして各化合物を溶解させて、化合物源プレートを用意するために使用した。段階希釈(1:3、10 μ M～0.0045 μ Mの8点用量反応曲線)および化合物の移動は、ECHO 550(カリフォルニア州サニーベール、Labcyte)を使用して、384ウェル白色ソリッドボトムアッセイプレート(Greiner Bio-One)へ、最終DMSO濃度が0.1%になるよう適切にDMSOをバックフィルしながら行った。

【0961】

細胞生存率アッセイでは、細胞を、1%ウシ胎仔血清および1%ペニシリン-ストレプトマイシンを含むDMEM培地を伴う384ウェルプレートに細胞2,000個/ウェルで播種し、37℃、5% CO₂で4日間インキュベートした。DMSO処理細胞の8つの複製物を対照として使用し、化合物による細胞処理を二つ組で行った。

【0962】

インキュベーション後、CellTiter-Glo(Promega)10 μ Lを各ウェルに加え、約12分間インキュベートした。この試薬は「細胞を溶解させ、かつ存在するATPの量に比例した発光シグナルの発生を生じさせる。ATPの量は、以前の報告と一致して、培養液中に存在する細胞の数と直接比例している。CellTiter-Glo(登録商標)アッセイは、ルシフェラーゼ反応により生成される『グロー型』発光シグナルを発生させる(Promega.com)」。

【0963】

10

20

30

40

50

インキュベーション後、プレートをEx 560nm Em 590nm(Cytation 3、BioTek)で読み取った。GraphPad Prism(カリフォルニア州サンジエゴ)またはDotmaticsのStudiesソフトウェア(英国ビショップス・ストートフォード)で用量反応曲線を作成し、EC₅₀濃度を、非線形回帰曲線フィットを使用して計算した。EC₅₀が10 μM超の場合、10 μMでの阻害パーセントを示す。

【0964】

表7は、本明細書において提供される式Iの代表的化合物の活性を示す。

【0965】

【表7】

化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)
1	0.130	302	>10 (34.9%)	521	3.629	991	3.957
3	2.802	303	7.804	523	0.447	992	5.599
4	1.937	304	1.338	527	>10 (43.6%)	993	6.585
6	1.256	305	1.651	528	1.415	994	>10 (36.8%)
10	0.324	306	3.199	531	0.989	995	>10 (47.6%)
14	0.898	307	>10	535	>10 (42.0%)	996	>10 (32.2%)
16	7.845	308	>10 (32.0%)	537	8.303	997	5.060
69	3.931	309	>10 (9.6%)	547	0.931	998	4.753
71	8.098	310	5.347	554	0.366	999	7.514
72	0.911	311	0.751	561	0.924	1000	7.295
73	0.769	312	>10	579	0.954	1001	0.677
75	1.322	313	0.711	643	0.115	1002	>10 (37.6%)

10

20

30

40

50

76	1.556	314	1.196	699	0.834	1003	0.804
77	0.767	315	1.251	700	0.623	1004	0.678
78	1.844	316	2.340	704	>10 (18.1%)	1005	1.126
81	0.949	317	6.336	707	0.947	1006	0.584
82	2.710	318	0.940	711	0.706	1007	0.922
83	6.336	320	1.784	713	6.976	1008	>10 (37.2%)
84	1.954	324	0.266	718	0.483	1009	2.351
85	1.637	325	0.526	731	1.103	1010	3.965
86	>10	326	0.400	737	4.342	1011	>10 (25.0%)
87	3.156	327	1.585	741	0.462	1012	3.195
89	0.738	328	0.929	743	1.544	1013	5.498
90	1.174	329	4.119	758	1.336	1014	5.417
91	9.592	330	6.784	760	3.284	1015	6.419
92	0.983	331	3.115	767	9.054	1016	6.136
96	>10	332	1.003	773	>10 (48.4%)	1017	0.659
110	1.049	333	0.641	784	>10 (39.7%)	1018	0.498
111	0.526	334	7.370	785	2.860	1019	9.381
112	6.425	335	1.120	791	0.137	1020	1.032
113	>10	336	0.510	795	0.806	1021	>10 (11.6%)
114	3.892	338	9.332	798	0.613	1022	3.337
115	3.505	340	2.232	803	4.533	1023	>10 (39.9%)
116	6.495	341	>10 (33.9%)	822	0.708	1024	6.773
118	5.936	342	>10 (40.0%)	826	0.897	1026	0.554
119	0.525	343	7.886	831	0.911	1027	0.488
120	2.486	344	7.678	839	1.177	1028	3.523
121	4.307	345	3.076	851	>10 (30.4%)	1029	>10 (34.6%)
188	>10	346	9.663	883	>10 (35.5%)	1030	>10 (19.3%)
248	>10	347	>10 (48.5%)	885	7.720	1031	3.892
262	1.391	348	>10 (22.4%)	888	2.471	1032	>10 (34.7%)
263	1.287	349	0.704	900	3.883	1034	3.242
264	8.750	350	1.081	921	1.624	1035	2.463
265	4.348	351	6.882	932	5.449	1037	>10 (32.7%)
266	6.316	352	8.599	939	>10 (31.6%)	1040	2.684
267	2.025	353	8.225	946	>10 (42.6%)	1041	2.763
268	2.774	354	4.992	952	7.090	1047	>10 (41.7%)
269	2.3303	355	8.634	953	>10 (40.3%)	1048	4.057
270	>10	358	2.372	959	>10 (45.0%)	1049	>10 (31.3%)
271	2.962	359	0.261	960	6.673	1051	>10 (22.5%)
272	5.869	360	0.570	962	>10 (30.9%)	1052	>10 (40.7%)
273	1.184	362	5.476	963	>10 (49.2%)	1057	4.505
274	4.051	363	3.057	964	3.828	1061	1.595
275	1.275	364	5.601	965	8.630	1064	4.851
276	>10 (29.6%)	365	0.522	966	0.259	1067	>10 (43.1%)
277	1.401	366	0.910	967	0.459	1068	>10 (46.0%)
278	1.232	367	8.240	968	>10 (14.5%)	1070	8.388
279	>10 (52.4%)	368	0.651	969	2.885	1071	>10 (26.2%)
280	9.566	369	0.864	970	1.255	1073	>10 (8.5%)
281	>10	370	1.246	971	1.197	1074	>10 (25.0%)
282	6.613	371	1.063	972	0.757	1075	5.281
283	3.121	372	8.816	973	0.391	1076	1.576
284	2.670	376	4.195	974	3.161	1077	5.246
285	7.023	433	0.615	975	0.334	1078	4.407
286	3.292	441	5.268	976	3.878	1079	2.605
287	>10 (47.8%)	443	1.676	977	0.615	1080	1.380
288	2.660	448	0.626	978	1.577	1081	4.648
289	7.755	452	1.453	979	2.223	1082	7.100
290	3.783	468	2.507	980	5.743	1083	0.901
291	>10 (24.4%)	470	4.187	981	0.546	1084	3.666
292	2.821	472	5.093	982	1.212	1085	1.240
293	2.857	475	1.063	983	4.619	1086	0.592
294	4.154	477	0.719	984	3.128	1087	0.746
296	3.465	481	1.368	985	1.722	1088	9.194
297	5.718	483	7.343	986	3.305	1090	0.994
298	2.381	487	2.684	987	>10 (10.6%)	1091	1.246
299	2.237	500	>10 (25.1%)	988	>10 (18.0%)	1092	2.984
300	1.298	513	9.064	989	>10 (36.4%)		
301	0.550	517	>10 (27.5%)	990	3.547		

【0966】

実施例19

代表的化合物を、TGF- β 1で処理された初代ヒト線維芽細胞(IPF患者に由来)を使用して、線維化過程を阻害する該化合物の能力を測定することでスクリーニングした。

【0967】

ヒト線維芽細胞培養

IPF患者に由来する初代ヒト線維芽細胞(LL29細胞)[¹Xiaoqiu Liu, et.al., "Fibrotic Lung Fibroblasts Show Blunted Inhibition by cAMP Due to Deficient cAMP Response Element-Binding Protein Phosphorylation", Journal of Pharmacology and

Experimental Therapeutics (2005), 315(2), 678-687; 2Watts, K. L., et.al., "RhoA signaling modulates cyclin D1 expression in human lung fibroblasts; implications for idiopathic pulmonary fibrosis", Respiratory Research (2006), 7(1), 88]をAmerican Type Culture Collection(ATCC)から取得し、15%ウシ胎仔血清および1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補充したF12培地中で増殖させた。

【0968】

化合物スクリーニング

DMSOに10mMストックとして各化合物を溶解させて、化合物源プレートを用意するために使用した。段階希釈(1:2、10 μ M~0.94nMの11点用量反応曲線)および化合物の移動は、ECHO 550(カリフォルニア州サニーベール、Labcyte)を使用して、384ウェル透明底アッセイプレート(Greiner Bio-One)へ、最終DMSO濃度が0.1%になるよう適切にDMSOをバックフィルしながら行った。LL29細胞を、1%ウシ胎仔血清を補充した70 μ L/ウェルF12培地中に細胞1,500個/ウェルで播種した。TGF- β 1(Peprotech; 20ng/mL)をプレートに加えて線維症を誘発した(上記参照番号1および2)。TGF- β 1で処理されかつDMSOを含むウェルを陽性対照として使用し、DMSOのみを伴う細胞を陰性対照とした。細胞を37℃、5% CO₂で4日間インキュベートした。4日間のインキュベーション後、SYTO Xグリーン核酸染色(Life Technologies [Thermo Fisher Scientific])をウェルに最終濃度1 μ Mで加え、室温で30分間インキュベートした。次に細胞を4%ホルムアルデヒド(Electron Microscopy Sciences)を使用して固定し、PBSで3回洗浄した後、PBS中3%ウシ血清アルブミン(BSA; Sigma)および0.3% Triton X-100(Sigma)を使用してブロッキングおよび透過処理した。次に細胞をPBS中3%ウシ血清アルブミン(BSA; Sigma)および0.3% Triton X-100(Sigma)中にて α -平滑筋アクチン(α SMA; Abcam)に特異的な抗体で染色し(上記参照番号1および2)、4℃で終夜インキュベートした。次に細胞をPBSで3回洗浄した後、PBS中3%ウシ血清アルブミン(BSA; Sigma)および0.3% Triton X-100(Sigma)中でAlexa Fluor-647結合二次抗体(Life Technologies [Thermo Fisher Scientific])およびDAPIと共に室温で1時間インキュベートした。次に細胞をPBSで3回洗浄し、プレートを画像化のために密封した。 α SMA染色を630nmでの励起および665nmでの発光により画像化し、CellInsight CX5(Thermo Scientific)でコンパートメント解析プログラムを使用して定量化した。死細胞またはアポトーシス細胞を陽性SYTO Xグリーン染色に基づいて解析から除外した。DotmaticsのStudiesソフトウェアを使用して、 α SMAに陽性である全細胞の割合(%)を各ウェル中でカウントし、同じプレート上のTGF- β 1で処理された11個のウェルの平均に対して正規化した。DotmaticsのStudiesソフトウェアで、各化合物濃度に関する3個の複製ウェルの正規化平均値(未処理に対する変化倍率)を使用して用量反応曲線を作成し、EC₅₀値を、非線形回帰曲線フィットを使用して計算した。EC₅₀が10 μ M超の場合、10 μ Mでの阻害パーセントを示す。

【0969】

表8は、本明細書において提供される式Iの代表的化合物の活性を示す。

【0970】

10

20

30

40

50

【表 8】

化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)
1	0.135	290	1.056	367	0.211	965	1.369
3	0.103	291	>10 (49.6%)	368	0.272	966	0.014
4	0.068	292	2.216	369	0.295	967	0.079
6	>10 (45.6%)	293	7.768	370	0.379	968	>10 (24.1%)
10	>10 (39.6%)	294	>10 (41.3%)	371	0.394	969	0.935
14	0.035	295	4.465	372	0.504	970	1.239
16	1.266	296	1.964	376	>10 (21.0%)	971	0.866
69	0.394	297	0.447	433	0.052	972	0.754
71	>10 (33.4%)	298	1.340	441	0.057	973	0.134
72	0.096	299	1.208	443	0.371	974	>10 (49.6%)
73	0.169	300	0.511	448	0.059	975	0.138
75	0.148	301	4.807	452	0.220	976	1.174
76	0.087	302	0.901	470	0.387	977	0.136
77	0.146	303	0.817	472	0.243	978	0.722
78	0.108	304	0.150	475	0.140	979	1.032
81	0.104	305	5.510	477	0.077	980	>10 (40.3%)
82	0.156	306	0.282	481	1.021	981	0.605
83	0.067	307	7.150	483	0.315	982	0.767
84	0.148	308	>10 (27.6%)	487	0.367	983	0.679
85	0.097	309	0.014	500	0.675	984	1.239
86	>10 (14.6%)	310	0.294	513	1.353	985	>10 (38.0%)
87	0.081	311	0.076	517	>10 (29.9%)	986	0.158
89	0.137	312	>10 (36.5%)	521	1.991	987	>10 (42.0%)
90	0.096	313	0.105	523	>10 (32.6%)	988	>10 (46.5%)
91	>10 (17.3%)	314	0.045	527	>10 (37.3%)	989	4.418
92	>10 (16.7%)	315	1.822	528	0.103	990	0.782
96	0.677	316	1.082	531	0.153	991	2.678
110	0.286	317	0.174	535	>10 (17.7%)	992	2.972
111	0.280	318	0.073	537	0.599	993	1.487
112	0.546	320	0.069	547	0.160	994	0.567
113	2.113	324	0.068	554	0.190	995	1.254
114	0.735	325	1.304	561	0.600	996	1.204
115	0.605	326	>10 (47.2%)	579	0.167	997	0.567
116	0.830	327	0.058	643	0.138	998	0.260
118	0.821	328	>10 (34.5%)	699	0.234	999	0.779
119	1.410	329	0.212	700	0.275	1000	2.957
120	2.133	330	0.020	704	4.383	1001	0.065
121	1.083	331	0.096	707	4.242	1002	>10 (27.5%)
188	>10 (12.4%)	332	0.291	711	0.540	1003	0.049
248	7.922	333	0.061	713	>10 (37.6%)	1004	5.041
262	0.043	334	0.063	718	0.168	1005	0.072
263	0.134	335	0.111	737	0.080	1006	0.061
264	>10 (11.7%)	336	>10 (38.4%)	741	0.175	1007	0.942
265	2.563	338	0.643	743	0.447	1008	0.318
266	0.697	340	0.413	758	0.265	1009	>10 (22.4%)
267	0.590	341	2.372	760	0.765	1010	0.103
268	0.073	342	0.948	767	>10 (33.2%)	1011	>10 (15.9%)
269	0.396	343	0.446	773	>10 (30.3%)	1012	>10 (10.2%)
270	>10 (11.4%)	344	>10 (24.3%)	784	>10 (37.4%)	1013	2.436
271	0.064	345	>10 (38.0%)	785	1.174	1014	0.695
272	2.543	346	0.965	791	0.067	1015	>10 (9.7%)
273	0.515	347	5.220	795	0.227	1016	2.132
274	0.195	348	1.457	803	>10 (27.8%)	1017	0.097
275	0.431	349	0.145	822	0.212	1018	0.088
276	0.336	350	0.100	826	0.149	1019	6.529
277	0.245	351	>10 (38.8%)	831	0.244	1020	>10 (30.6%)
278	0.211	352	1.322	851	0.692	1021	4.494
279	1.202	353	>10 (31.7%)	883	>10 (14.0%)	1022	0.222
280	0.909	354	0.346	885	2.620	1023	4.671
281	0.486	355	6.191	900	0.449	1024	0.549
282	1.937	358	0.145	921	0.075	1025	>10 (31.4%)
283	0.782	359	0.127	932	0.594	1026	2.255
284	2.338	360	0.094	939	1.137	1029	>10 (31.8%)
285	1.473	362	0.782	946	0.970	1030	2.806
286	>10 (16.4%)	363	0.387	952	0.741	1031	>10 (39.2%)
287	2.347	364	>10 (15.0%)	960	0.957	1071	0.712
288	0.532	365	4.799	963	1.187	1073	>10
289	>10 (14.3%)	366	0.173	964	>10 (19.7%)	1074	>10

【0971】

実施例20

代表的化合物を、IL-6を阻害する該化合物の能力を測定することで該化合物の抗炎症特性を実証する、以下のアッセイ手順を使用してスクリーニングした。

【0972】

ヒト末梢血単核細胞

新鮮で正常なPB MNC(カリフォルニア州アラメダ、AllCells、カタログ番号PB001)を4℃で終夜輸送し、1%ペニシリン-ストレプトマイシン(マサチューセッツ州ウォルサム、ThermoFisher Scientific、カタログ番号15140163)および1%ウシ胎仔血清(FBS)(マサチ

10

20

30

40

50

ューセッツ州ウォルサム、ThermoFisher Scientific、カタログ番号16140089)アッセイ培地を補充したGlutaMAXサプリメント(マサチューセッツ州ウォルサム、ThermoFisher Scientific、カタログ番号61870127)入りのロズウェルパーク記念研究所(RPMI)1640培地に再懸濁させた。

【0973】

化合物スクリーニング

新鮮で正常なヒト末梢血単核細胞(huPBMC)を1%ペニシリン-ストレプトマイシン1%入りの1% FBS-RPMIアッセイ培地に細胞 1×10^6 個/mLの細胞濃度で再懸濁させた。DMSO(ミズーリ州セントルイス、Sigma-Aldrich、カタログ番号D8418 - 100ml)に10mMストックとして各化合物を溶解させて、化合物源プレートを用意するために使用した。段階希釈(1:3、10 μ Mから開始する10点用量反応曲線)および化合物の移動は、ECHO 550(カリフォルニア州サニーベール、Labcyte)を使用して、384ウェル白色Proxiplate-Plusアッセイプレート(コネチカット州シェルトン、PerkinElmer、カタログ番号6008289)へ、最終DMSO濃度が0.25%になるよう適切にDMSOをバックフィルしながら行った。huPBMCを384ウェルProxiplate-Plusアッセイプレートに細胞5000個/ウェルで播種し、37°C、5% CO₂で2時間インキュベートした。2時間後に大腸菌(Escherichia coli) 0111:B4(ミズーリ州セントルイス、Sigma-Aldrich、カタログ番号L5293-2ML)由来のリボ多糖50ng/mLを加え、細胞を37°C、5% CO₂でさらに22時間インキュベートした。22時間のインキュベーション後、再構成緩衝液中で希釈された抗IL6 XL665および抗IL-6クリプテートの混合物(マサチューセッツ州ベッドフォード、Cisbio Inc.、カタログ番号62IL6PEC)を各ウェルに加えた。室温で3時間のインキュベーション後、均一時間分解蛍光(HTRF)を、Envision(コネチカット州シェルトン、Perkin Elmer)を665nmおよび620nmで使用して測定した。665nm対620nmの蛍光比をIL-6定量化のための読取値として使用した。すべての試料を二つ組で処理した。読取値を、DMSO処理細胞に対して正規化し、正規化した活性をEC₅₀計算に利用した。EC₅₀を、Dotmatics Limited(英国Windhill Bishops Stortford Herts)が作成したソフトウェアによって、有限差分勾配によるLevenberg-Marquardt 4パラメータフィッティング手順を使用して決定した。EC₅₀が10 μ M超の場合、10 μ Mでの阻害パーセントを示す。

【0974】

表9は、本明細書において提供される式Iの代表的化合物の活性を示す。

【0975】

10

20

30

40

50

【表 9】

化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)
1	0.338	300	2.739	487	3.299	988	>10 (8.8%)
3	0.792	301	0.393	500	>10 (4.0%)	989	>10 (12.5%)
4	1.131	302	7.698	513	>10 (14.5%)	990	>10 (0%)
6	1.286	303	5.235	517	9.068	991	3.236
10	0.399	304	1.144	521	3.248	992	>10 (2.6%)
14	0.643	305	1.144	523	0.201	993	8.836
16	2.166	306	2.517	527	9.975	994	>10 (31.8%)
69	2.157	307	>10 (4.3%)	528	1.785	995	8.930
71	6.733	308	9.229	531	0.698	996	>10 (10.6%)
72	1.127	309	>10 (4.5%)	535	>10 (3.1%)	997	>10 (28.6%)
73	0.963	310	1.167	537	1.243	998	7.082
75	0.806	311	0.396	547	1.119	999	>10 (30.3%)
76	1.127	312	>10 (3.9%)	554	0.439	1000	8.724
77	0.958	313	1.009	561	0.634	1001	>10 (49.7%)
78	2.941	314	1.273	579	1.017	1002	>10 (5.9%)
81	0.395	315	0.819	643	0.129	1003	1.146
82	1.186	316	0.395	699	0.410	1004	1.177
83	2.152	317	1.897	700	0.380	1005	2.890
84	2.463	318	1.031	704	>10 (4.8%)	1006	1.128
85	1.148	320	1.264	707	0.446	1007	1.262
86	1.772	324	0.321	711	1.080	1008	7.591
87	2.939	325	0.357	713	3.633	1009	1.840
89	1.136	326	0.380	718	0.406	1010	1.170
90	1.083	327	0.947	731	1.179	1011	>10 (15.3%)
91	>10 (40.0%)	328	0.398	737	1.179	1012	3.122
92	>10 (33.0%)	329	1.158	741	0.380	1013	6.824
96	>10 (5.8%)	330	1.157	743	1.127	1014	3.201
110	0.484	331	0.882	758	2.871	1015	3.119
112	2.989	332	1.066	760	1.245	1016	>10 (5.4%)
113	1.917	333	0.790	767	3.817	1017	0.655
114	1.140	334	0.263	773	3.481	1018	0.441
115	1.913	335	0.401	784	>10 (3.7%)	1019	8.973
116	1.334	336	0.569	785	9.147	1020	1.181
118	3.606	338	4.458	791	0.350	1021	>10 (5.1%)
119	1.198	340	0.562	795	1.218	1022	3.288
120	2.291	341	>10 (46.1%)	798	1.268	1023	>10 (20.7%)
121	3.653	342	4.167	803	3.317	1024	>10 (33.1%)
188	9.975	343	>10 (47.4%)	822	3.260	1025	>10 (13.6%)
248	9.730	344	9.133	826	3.294	1026	9.523
262	1.092	345	4.167	831	0.812	1027	>10 (0%)

10

20

30

40

50

263	0.451	346	9.438	839	3.276	1028	1.934
264	>10 (4.0%)	347	>10 (4.5%)	851	>10 (2.9%)	1029	>10 (7.3%)
265	2.997	348	>10 (19.0%)	883	>10 (9.1%)	1030	>10 (7.7%)
266	1.933	349	0.307	885	>10 (7.0%)	1031	>10 (2.0%)
267	9.407	350	0.578	888	3.944	1032	3.323
268	8.174	351	3.009	900	9.862	1034	3.325
269	3.389	352	5.026	921	>10 (9.9%)	1035	1.027
270	9.975	353	>10 (39.9%)	932	>10 (7.5%)	1037	7.521
271	3.084	354	7.000	939	>10 (3.6%)	1040	1.177
272	3.095	355	9.133	946	>10 (18.2%)	1041	0.941
273	0.842	358	0.613	952	>10 (10.1%)	1047	>10 (4.5%)
274	3.223	359	1.026	959	>10 (6.1%)	1048	>10 (4.3%)
275	1.142	360	1.167	960	>10 (8.2%)	1049	>10 (10.4%)
276	2.920	362	9.153	962	>10 (9.6%)	1057	3.202
277	>10 (4.0%)	363	1.223	963	>10 (8.2%)	1061	0.947
278	3.988	364	>10 (5.8%)	964	>10 (6.8%)	1064	3.505
279	>10 (14.2%)	365	0.526	965	3.263	1067	8.940
280	>10 (11.6%)	366	1.120	967	1.130	1068	3.404
281	>10 (0%)	367	1.153	968	9.238	1070	6.470
282	>10 (2.4%)	368	1.186	969	9.123	1071	>10 (8.8%)
283	5.452	369	1.128	970	1.132	1073	>10 (3.3%)
284	1.182	370	3.708	971	1.220	1074	>10 (5.6%)
285	2.273	371	1.209	972	1.134	1075	3.266
286	1.227	372	3.656	973	0.395	1076	>10 (3.0%)
287	9.578	376	>10 (11.8%)	974	>10 (45.9%)	1077	3.167
288	1.236	433	0.411	975	0.425	1078	3.242
289	3.195	441	3.351	977	0.404	1079	1.214
290	4.782	443	3.289	978	3.364	1080	1.073
291	9.827	448	2.185	979	4.303	1081	1.097
292	1.116	452	2.973	980	3.680	1082	2.929
293	1.170	468	5.776	981	1.104	1083	8.734
294	6.228	470	3.550	982	2.787	1084	0.752
295	>10 (5.9%)	472	5.409	983	>10 (9.1%)	1085	0.453
296	1.575	475	2.562	984	8.760	1086	0.394
297	1.170	477	2.994	985	3.891	1087	0.470
298	5.533	481	1.143	986	>10 (13.4%)	1088	5.978
299	4.528	483	9.616	987	>10 (6.5%)	1090	0.484

【0976】

実施例21

代表的化合物を、以下に記載のリポ多糖刺激マウスグリア細胞株中での分泌サイトカインに関する細胞ベースアッセイ手順を使用してスクリーニングした。

【0977】

BV-2細胞(マウスミクログリア細胞)を、10% FBSおよび1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補充した1:1 DMEM培地中で培養した。

【0978】

化合物スクリーニング

BV-2細胞を、細胞35,000個/ウェルとなるよう100ulの量で播種し、少なくとも4時間の後に化合物を加える。DMSOで再懸濁した化合物を最初に96ウェルプレートに分注し、培地中で最終濃度10 μ M~4.6nMとなるよう段階希釈した。化合物を細胞に加え終夜おいた。1ミリリットル当たり250ngのリポ多糖(大腸菌O55:B5、SIGMA)を加え5時間おいた。上清を取り出し、さらなるサイトカイン検出のために保存する。播種細胞入りの最初のプレートは、蒸留水中で1:4希釈されたCellTiter-Glo(登録商標)(G7573、Promega)を加え、溶解した細胞を完全黒色96ウェルプレートに移してCytation3で読み取ることによる、アデノシン三リン酸(ATP)放出の測定によって、細胞毒性について試験した。次に上清をV-PLEXサイトカインキットからの希釈液で1:2希釈し、分泌サイトカインTNF α 、IL-6、およびKC-GROについて電気化学発光を使用して直接試験した(Meso Scale Discovery)。各サイトカインの標準曲線を使用して電気化学発光シグナルを1mL当たりのタンパク質のpgに変換した。Prism(GraphPad)においてシグナルを使用してプロットし、カーブフィッティングさせ、各化合物のEC₅₀を決定した。

【0979】

表10は、本明細書において提供される式Iの代表的化合物の活性を示す。

【0980】

【表 10】

化合物	TNF α EC ₅₀ (μ M)	IL-6 EC ₅₀ (μ M)	KC/Gro EC ₅₀ (μ M)	化合物	TNF α EC ₅₀ (μ M)	IL-6 EC ₅₀ (μ M)	KC/Gro EC ₅₀ (μ M)
73	0.023	0.080	ND	500	1.2	0.034	0.007
81	>10	0.030	ND	966	0.060	0.022	0.071
83	ND	0.006	ND	1006	0.024	0.011	0.027
262	3.2	1.5	ND	1017	0.029	0.024	0.022
278	>10	0.217	ND	1020	0.597	0.087	0.708
324	0.033	0.020	ND	1064	0.030	0.006	0.014
338	0.724	0.144	ND	1070	ND	0.014	ND
468	2.1	0.023	ND	1076	1.8	0.008	0.291

ND = 未決定

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 491/08 (2006.01)
 C 0 7 D 498/08 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 C 0 7 D 453/02 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725(2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 A 6 1 K 31/496(2006.01)
 A 6 1 K 31/4985(2006.01)
 A 6 1 K 31/407(2006.01)
 A 6 1 K 31/5386(2006.01)
 A 6 1 K 31/506(2006.01)
 A 6 1 K 31/497(2006.01)
 A 6 1 K 31/551(2006.01)
 A 6 1 K 31/553(2006.01)
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)

F I

C 0 7 D 487/08
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 491/08
 C 0 7 D 498/08
 C 0 7 D 487/04 1 3 8
 C 0 7 D 417/04
 C 0 7 D 453/02
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 31/407
 A 6 1 K 31/5386
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 31/553
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 29/00
 C 0 7 D 417/14

弁理士 井上 隆一
 (74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光
 (74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一
 (74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦
 (74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀
 (74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人
 (74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥
 (72)発明者 ケーシー スニル クマール

アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州 サンディエゴ クラジコ コート 1 0 5 0 4

(72)発明者 ミッタパリ ゴピ クマール

アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ デコロ ストリート 4 1 5 8 # 4 7

(72)発明者 ホフィレナ ブライアン ジョゼフ

アメリカ合衆国 9 2 1 0 4 カリフォルニア州 サンディエゴ フロリダ ストリート 4 0 4 9 # 1

(72)発明者 マラコビッツ ジョゼフ ティモシー

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニータス サマーヒル ドライブ 2 4 0 3

(72)発明者 チルタ チャンドラモーリ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ デコロ ストリート 4 1 5 8 アパ
 ートメント 6 1

(72)発明者 マック チ チン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州 サンディエゴ カナリッジ ロード 1 1 9 4 2

(72)発明者 カオ ジャングオ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州 サンディエゴ アベンジャー コート 9 8 9 8

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表 2 0 0 9 - 5 3 5 3 9 3 (J P , A)

特表 2 0 1 3 - 5 2 3 7 1 5 (J P , A)

特表 2 0 1 3 - 5 0 1 7 9 2 (J P , A)

特表 2 0 1 4 - 5 2 6 5 1 0 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 3 6 7 5 2 (J P , A)

Mallinger, Aurelie, 2,8-disubstituted-1,6-naphthyridines and 4,6-disubstituted-isoquinoline
s with potent, selective affinity for CDK8/19, ACS Medicinal Chemistry Letters , 2016年
, 7(6), 573-578

Wu, Jing-Fang, Design and synthesis of novel substituted naphthyridines as potential c-Met
kinase inhibitors based on MK-2461, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2015年
, 25(16), 3251-3255

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)