

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-531477

(P2024-531477A)

(43)公表日 令和6年8月29日(2024.8.29)

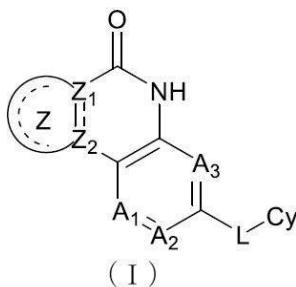
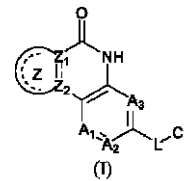
(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	C S P 4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全128頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号 特願2024-513014(P2024-513014)	(71)出願人 523385880
(86)(22)出願日 令和4年8月26日(2022.8.26)	インバクト セラピューティクス (シャ ンハイ), インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日 令和6年3月21日(2024.3.21)	中華人民共和国 2 0 1 2 1 0 シャンハ イ, チャイナ (シャンハイ) パイロ ット フリー トレード ゾーン, シャン ケ ロード 1 1 1, ビルディング ナ ン パー 3, ルーム 6 0 3
(86)国際出願番号 PCT/CN2022/115259	(74)代理人 100078282
(87)国際公開番号 WO2023/025307	弁理士 山本 秀策
(87)国際公開日 令和5年3月2日(2023.3.2)	(74)代理人 100113413
(31)優先権主張番号 202111000443.7	弁理士 森下 夏樹
(32)優先日 令和3年8月27日(2021.8.27)	(74)代理人 100181674
(33)優先権主張国・地域又は機関 中国(CN)	弁理士 飯田 貴敏
(31)優先権主張番号 202111447991.4	(74)代理人 100181641
(32)優先日 令和3年11月30日(2021.11.30)	
(33)優先権主張国・地域又は機関 中国(CN)	
(31)優先権主張番号 202210274490.9	
最終頁に続く	最終頁に続く

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

(57)【要約】

P A R P 阻害剤としての置換三環式化合物およびその使用が提供される。化合物は、以下の式 ( I ) によって表され、式中、環 Z、Z 1、Z 2、A 1、A 2、A 3、L および C y は、本明細書で定義される。式 ( I ) の化合物は、P A R P 阻害剤であり、したがって、P A R P 活性の阻害に应答するがんなどの疾患、障害、および状態の治療に有用である。P A R P 活性の阻害に应答する疾患または状態の治療または予防のための薬剤の調製における、式 ( I ) の化合物を含む医薬組成物と、式 ( I ) の化合物の使用もまた、提供される。

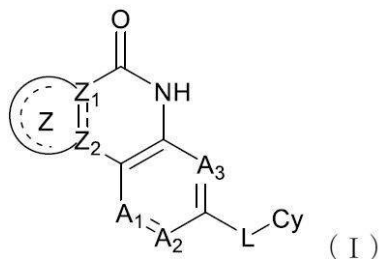


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物、

## 【化 4 7】

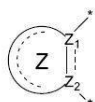


10

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

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、および A<sub>3</sub> が各々独立して、N および C R<sub>1</sub> から選択され、

## 【化 4 8】



20

として示される Z 環が、任意選択で置換された 5 ~ 7 員炭素環式基、任意選択で置換された 5 ~ 7 員複素環式基、または任意選択で置換された 5 員ヘテロアリアル基であり、\* は、前記 Z 環が前記化合物の残りの部分に結合している位置を示し、破線は、不飽和結合の任意の存在を示し、式中、Z<sub>1</sub> および Z<sub>2</sub> は各々独立して C または N であり、式中、Z<sub>1</sub> および Z<sub>2</sub> は同時に N ではなく、さらに Z<sub>1</sub> および Z<sub>2</sub> は、以下の条件を満たす：( 1 ) 前記 Z 環が、任意選択で置換された 5 ~ 7 員炭素環式基または任意選択で置換された 5 ~ 7 員複素環式基である場合、Z<sub>1</sub> および Z<sub>2</sub> の両方が C であり、前記 Z 環の結合のうち、Z<sub>1</sub> と Z<sub>2</sub> との間の結合のみが二重結合であり、( 2 ) 前記 Z 環が任意で置換された 5 ~ 7 員複素環式基であり、Z<sub>2</sub> が C である場合、前記 Z 環の Z<sub>2</sub> に結合される環原子は、N ではなく、( 3 ) 前記 Z 環が、任意選択で置換された 5 員ヘテロアリアル基であり、Z<sub>1</sub> が N である場合、Z<sub>1</sub> 位置での N に加えて、前記 5 員ヘテロアリアルが、1 ~ 3 個の N ヘテロ原子をさらに含み、または Z 環が任意で置換された 5 員ヘテロアリアルである場合、Z<sub>1</sub> が N であり、前記 Z 環に他のヘテロ原子はなく、A<sub>1</sub> が C R<sub>1</sub> であり、

30

L は、R<sub>2</sub> および / または R<sub>3</sub> によって任意選択で置換された結合およびアルキレンから選択され、

Cy が、任意選択で置換された複素環式基、任意選択で置換されたアリアル、および任意選択で置換されたヘテロアリアルからなる群から選択され、

R<sub>1</sub> が、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、および任意選択で置換された炭素環式基からなる群から選択され、

40

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が各々独立して、ハロゲン、シアノ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、および任意選択で置換されたアルキニルからなる群から選択されるか、または R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が、結合された C と一緒になって環を形成する、式 I の化合物、または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらのプロドラッグ、もしくはそれらの混合物。

## 【請求項 2】

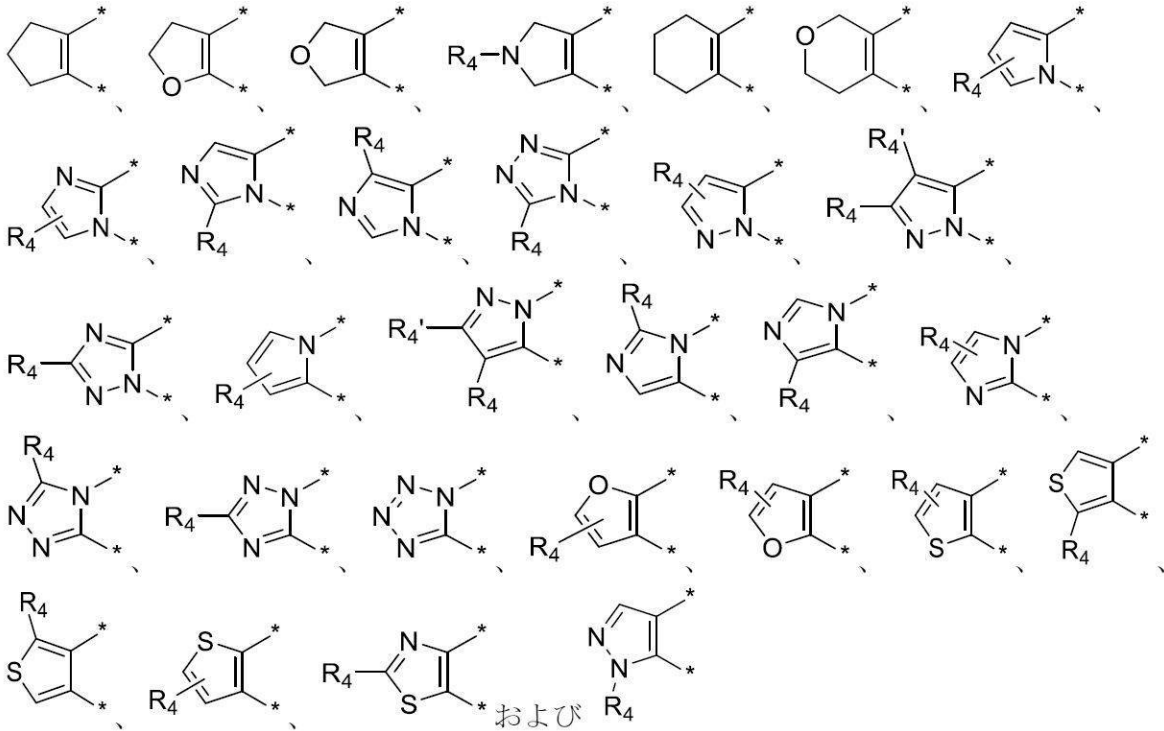
前記 Z 環が、ヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1</sub> - 4 アルキル、ハロゲン化 C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、ヒドロキシで置換された C<sub>1</sub> - 4

50

アルキル、ヒドロキシおよびアミノ(-NR'R'')で置換されたC<sub>4</sub>アルコキシからなる群から選択される1~3個の基によって任意選択で置換され、式中、R'およびR''は各々独立してHまたはC<sub>1</sub>-4アルキルであり、好ましくは、前記Z環が、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-4アルキルからなる群から選択される1~3個の基によって任意選択で置換され、

好ましくは、前記Z環は、以下の基：

【化49】



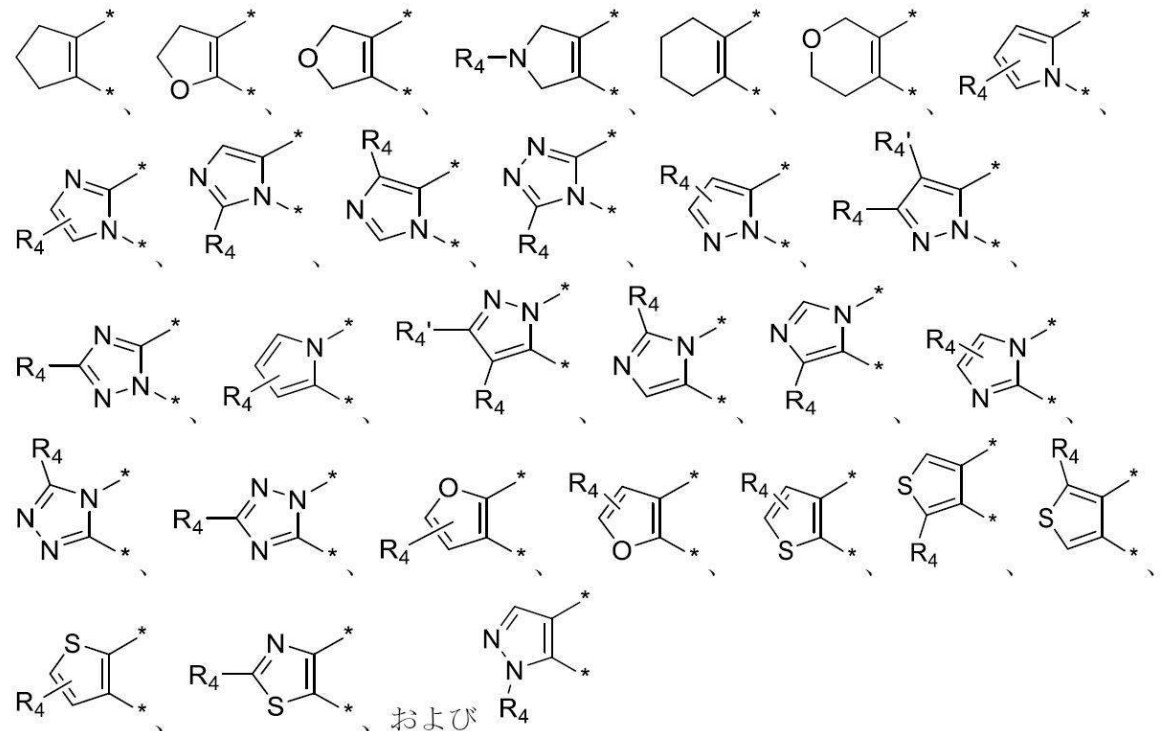
10

20

から選択され、

好ましくは、前記Z環は、以下の基：

【化50】



30

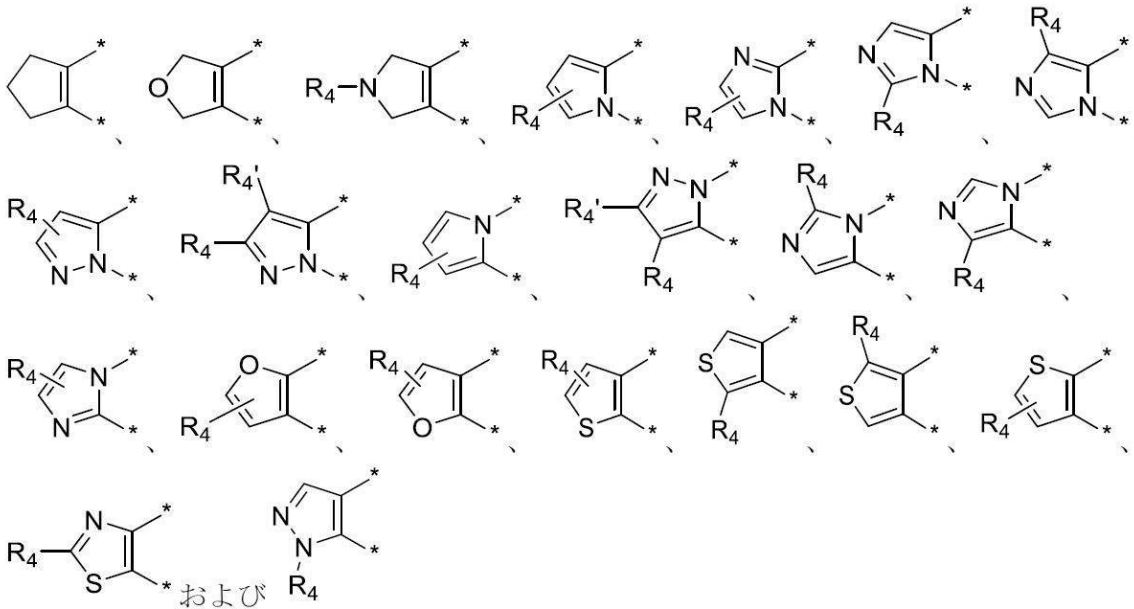
40

50

から選択され、

より好ましくは、前記 Z 環は、以下の基：

【化 5 1】



10

20

から選択され、

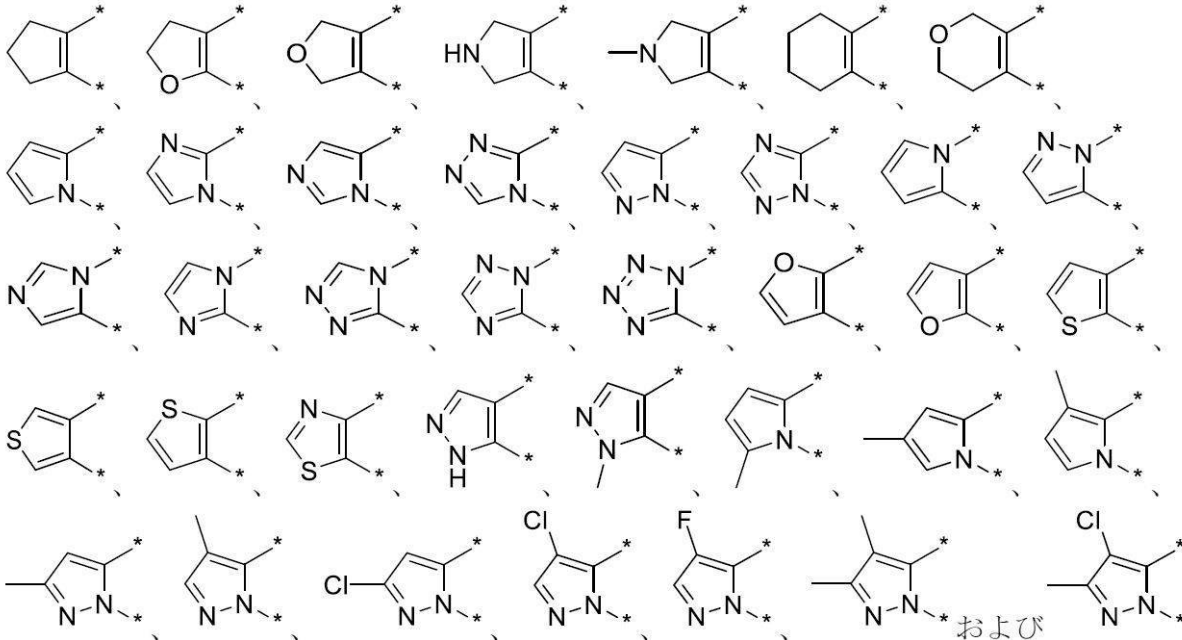
式中、\*は、前記 Z 環が前記化合物の残りの部分に結合している位置を示し、各 R<sub>4</sub> は独立して、水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、および任意選択で置換された C<sub>1</sub>-3 アルキルからなる群から選択され、各 R<sub>4</sub>' は独立して、水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、および任意選択で置換された C<sub>1</sub>-3 アルキルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらのプロドラッグ、もしくはそれらの任意の混合物。

30

【請求項 3】

前記 Z 環が、以下の基：

【化 5 2】



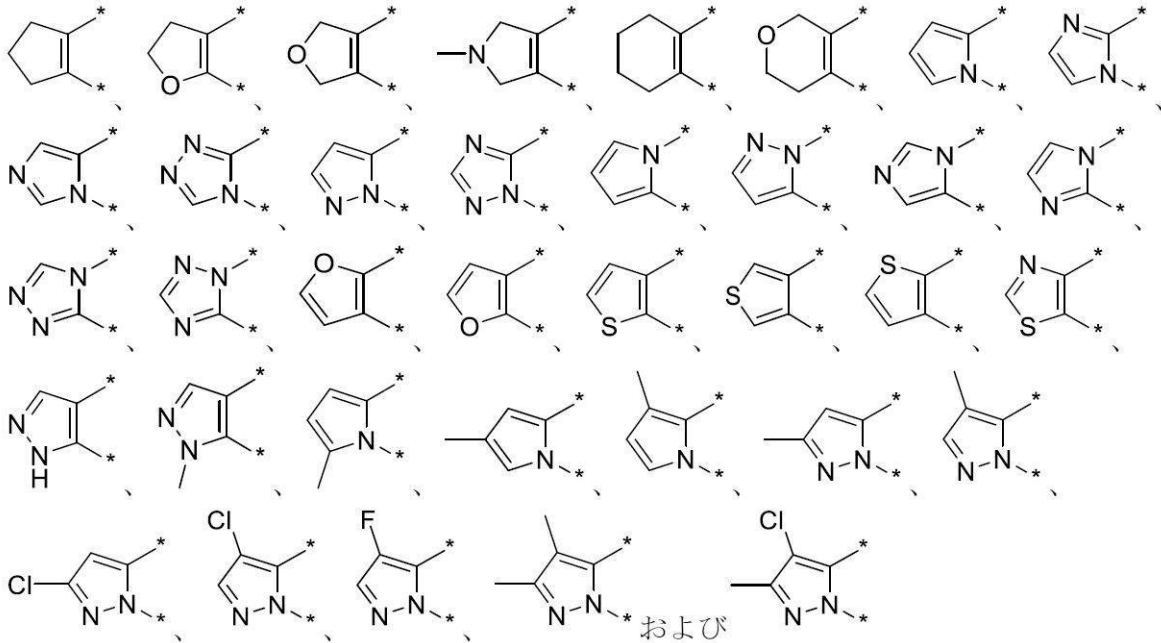
40

50

から選択され、

好ましくは、前記 Z 環は、以下の基：

【化 5 3】



10

20

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

【請求項 4】

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、および A<sub>3</sub> のうちのの一つのみが N であり、他の二つが独立して C R<sub>1</sub> であるか、または A<sub>3</sub> が C H であり、A<sub>1</sub> および A<sub>2</sub> のうちの一方が N であり、他方が C R<sub>1</sub> であるか、A<sub>1</sub> が N であり、A<sub>2</sub> および A<sub>3</sub> の両方が C H であるか、または A<sub>2</sub> が N であり、A<sub>1</sub> および A<sub>3</sub> の両方が C H であるか、または A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、および A<sub>3</sub> のすべてが C R<sub>1</sub> であるか、および / または

30

各 R<sub>1</sub> は独立して、水素、ハロゲン、またはハロゲン、ヒドロキシ、および - N R' R'' からなる群から選択される 1 ~ 5 個の基で任意選択で置換された C<sub>1</sub> - 3 アルキルもしくは C<sub>1</sub> - 3 アルコキシであり、R' および R'' は各々独立して、H、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、もしくは C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキルであり、好ましくは、R<sub>1</sub> は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、もしくはハロゲン化 C<sub>1</sub> - 3 アルキルであり、および / または

L は、非置換 C<sub>1</sub> - 3 アルキレン、好ましくは R<sub>2</sub> および / R<sub>3</sub> によって任意選択で置換されたメチレンであり、式中、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は各々独立してハロゲンまたは C<sub>1</sub> - 3 アルキルであるか、または R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、結合 C と一緒になって 3 ~ 6 員シクロアルキルを形成する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導體、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらのプロドラッグ、もしくはそれらの任意の混合物。

40

【請求項 5】

C<sub>y</sub> が、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1</sub> - 4 アルキル、ハロゲン化 C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、および 6 ~ 14 員アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 10 員複素環式基および C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で任意選択で置換された 5 ~ 7 員窒素含有複素環式基であり、これらは各々独立して、ハロゲン、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換された炭素環式基、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、- N R' R''、- C (O) - N R' R''、およびカルボキシルからなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基によって任意選択で置換され、式中、前記 R' および R''

50

' は各々独立してH、任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-10アルキル、任意選択で置換されたC<sub>3</sub>-8シクロアルキル、任意選択で置換されたアリーールまたは任意選択で置換されたヘテロアリーールであり、

好ましくは、前記6~14員アリーール、5~10員ヘテロアリーール、4~10員複素環式基、およびC<sub>3</sub>-8シクロアルキルが、-C(O)-NR'R''によって各々少なくとも置換されており、ハロゲン、C<sub>1</sub>-4アルキル、およびハロゲン化C<sub>1</sub>-4アルキルからなる群から選択される一つまたは二つの置換基によって任意選択でさらに置換され、

より好ましくは、Cyが、5~10員ヘテロアリーールによって置換されたピペラジニル、好ましくは5~10員窒素含有ヘテロアリーール、より好ましくはピリジルであり、これは少なくとも-C(O)-NR'R''によって置換され、ハロゲン、C<sub>1</sub>-4アルキル、およびハロゲン化C<sub>1</sub>-4アルキルからなる群から選択される一つまたは二つの置換基によって任意選択でさらに置換される、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらのプロドラッグ、もしくはそれらの任意の混合物。

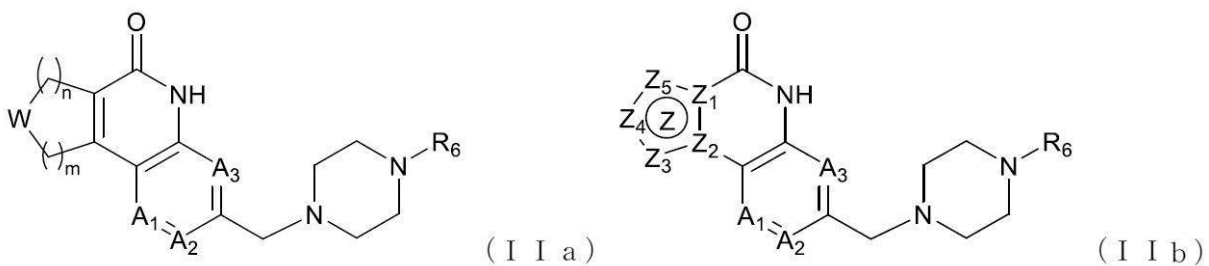
【請求項6】

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>は、各々独立してCR<sub>1</sub>であり、各R<sub>1</sub>は独立して、H、C<sub>1</sub>-3アルキルまたはハロゲンであり、Lは、-CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、Cyが、ピリジルで置換されたピペラジニルであり、前記ピリジルが、-C(O)-NR'R''で置換され、ハロゲン、C<sub>1</sub>-4アルキルおよびハロゲン化C<sub>1</sub>-4アルキルからなる群から選択される一つまたは二つの置換基によって任意選択でさらに置換され、R'およびR''は各々独立してH、ヒドロキシによって任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-4アルキル、またはC<sub>3</sub>-8シクロアルキルである、請求項1のいずれか一項に記載の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらのプロドラッグ、もしくはそれらの任意の混合物。

【請求項7】

前記式Iの化合物が、以下に示される式IIaおよび式IIbによって表され、

【化54】



式中、

Wが、CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、O、S、およびNR<sub>4</sub>から選択され、好ましくは、Wが、O、CH<sub>2</sub>、またはN-CH<sub>3</sub>であり、

Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は各々独立してCまたはNであるが、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は同時にNではなく；Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>およびZ<sub>5</sub>は独立してCR<sub>4</sub>、O、S、NおよびNR<sub>4</sub>からなる群から選択され；Z<sub>1</sub>がNである場合、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>およびZ<sub>5</sub>のうちの少なくとも一つはNであり；またはZ<sub>1</sub>がNであり、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>およびZ<sub>5</sub>のすべてがCR<sub>4</sub>である場合、A<sub>1</sub>はCR<sub>1</sub>であり；好ましくは、前記Z環は以下の基：

10

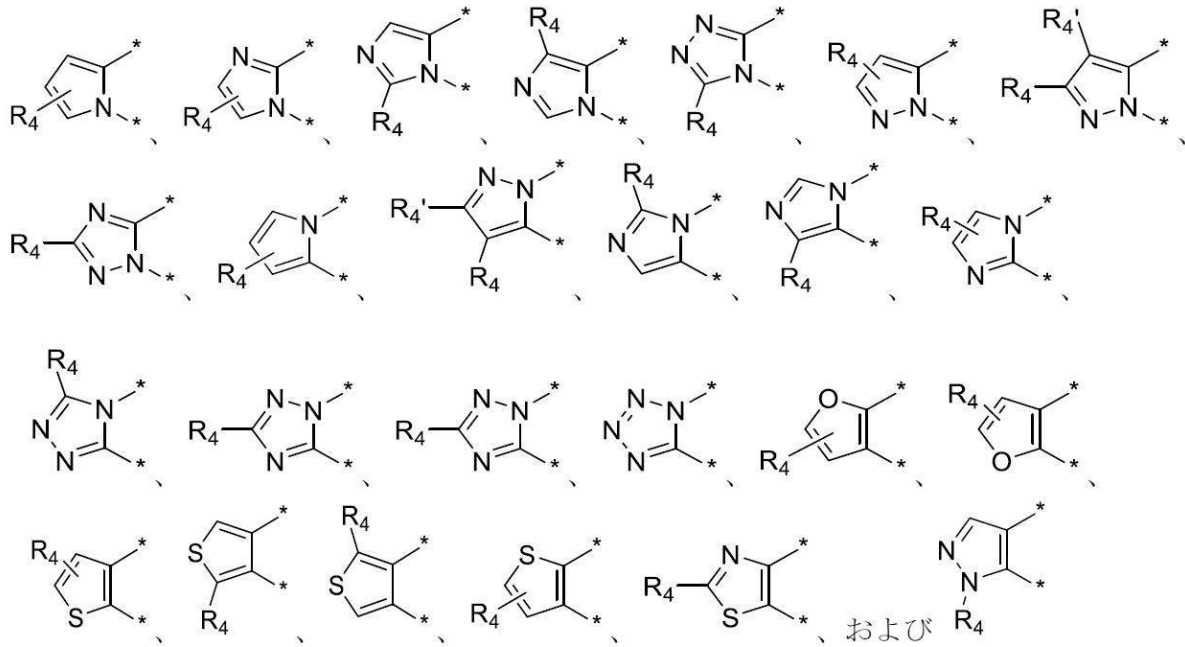
20

30

40

50

## 【化 5 5】



10

20

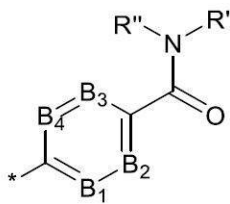
から選択され、

より好ましくは、前記 Z 環が、請求項 3 に定義される 5 員ヘテロアリアル基であり、  
A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub> および R<sub>1</sub>、が、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に定義されるとおりで  
あり、

R<sub>4</sub>、R<sub>4</sub>'、および R<sub>5</sub> が各々独立して、水素、ハロゲン、および任意選択で置換さ  
れたアルキルから選択され、

R<sub>6</sub> は、任意選択で置換されたアリアルおよび任意選択で置換されたヘテロアリアルか  
ら選択され、好ましくは、R<sub>6</sub> は以下であり、

## 【化 5 6】



30

式中、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub> および B<sub>4</sub> は独立して、N および C R<sub>7</sub> からなる群から選択され  
、R<sub>7</sub> は、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアル  
コキシ、任意選択で置換された炭素環式基、任意選択で置換されたアルケニルおよび任意  
選択で置換されたアルキニルからなる群から選択され、式中、R' および R'' は、各々独  
立して水素、任意選択で置換された C<sub>1</sub> - 10 アルキル、任意選択で置換された C<sub>3</sub> - 8  
シクロアルキル、任意選択で置換されたアリアルまたは任意選択で置換されたヘテロアリ  
ールであり、\* は前記基が前記化合物の残りの部分に結合している位置を示し、

n および m は各々独立して、0、1、2、および 3 からなる群から選択され、2 ≤ n +  
m ≤ 4 であり、好ましくは、n は 1 または 2 であり、好ましくは、m は 1 または 2 であり

、  
m が 0 であり、n が 3 である場合、W は NH ではなく、

好ましくは、W は、O、CH<sub>2</sub>、または N - CH<sub>3</sub> であり、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、および A<sub>3</sub> は  
各々独立して、N および C R<sub>1</sub> から選択され、式中、各 R<sub>1</sub> は独立して、水素、C<sub>1</sub> - 3  
アルキル、またはハロゲンであり、R<sub>6</sub> は、任意選択で置換されたアミノアシル基でパラ

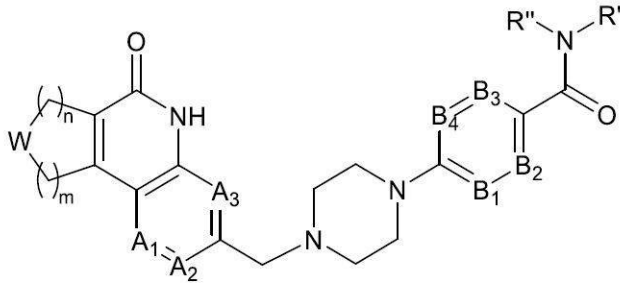
50

位置にて置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、またはピリダジニルであり、 $n$ は1であり、 $m$ は1または2である、請求項1に記載の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらのプロドラッグ、もしくはそれらの混合物。

【請求項8】

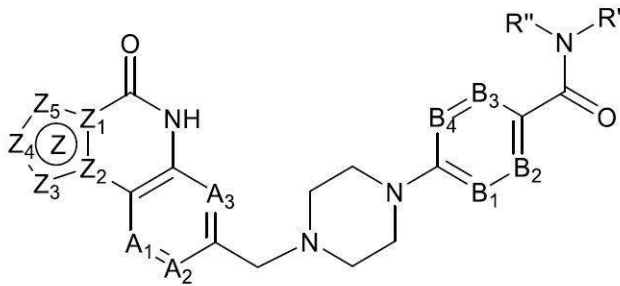
前記式Iの化合物が、以下に示される式III aおよび式III bによって表され、

【化57】



(III a)

10



(III b)

20

式中、

$W$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$ 、 $n$ および $m$ は、請求項7に記載のとおりであり、

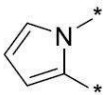
$R'$ および $R''$ は各々独立して、H、任意選択で置換された $C_{10}$ アルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり、または

30

$B_3$ および $R''$ は、結合アミノアシル基と共に、6員複素環式基を形成し、

好ましくは、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ は各々独立してNおよび $CR_1$ から選択され、前記Z環が

【化58】



である場合、 $A_1$ は $CR_1$ であり、 $A_2$ 、および $A_3$ は各々独立してNまたは $CR_1$ であり、 $R_1$ は水素、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンであり、

40

好ましくは、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、および $B_4$ は各々独立して、Nおよび $CR_7$ からなる群から選択され、 $R_7$ は、水素、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、またはハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキルあり、

好ましくは、 $R'$ および $R''$ は各々独立して、水素、任意選択で置換された $C_3$ アルキル、任意選択で置換された $C_{3-6}$ シクロアルキルであり、

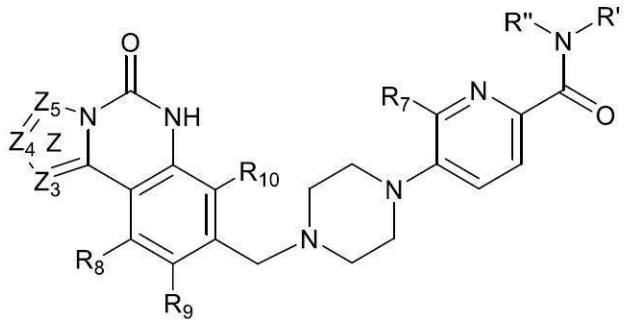
好ましくは、 $B_3$ および $R''$ が、結合アミド基と一緒になって6員複素環式基を形成する、請求項1に記載の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらのプロドラッグ、もしくはそれらの混合物。

【請求項9】

50

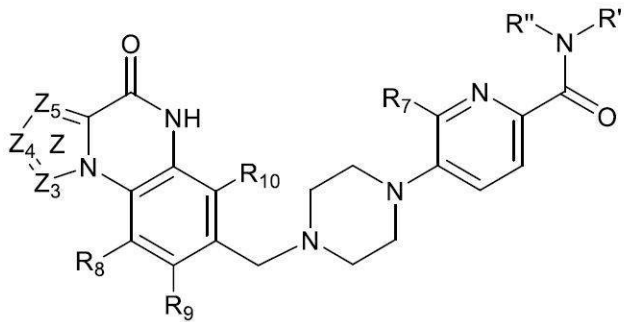
前記式 I の化合物が、以下に示される式 I V a、式 I V b および式 I V c によって表され、

【化 5 9】



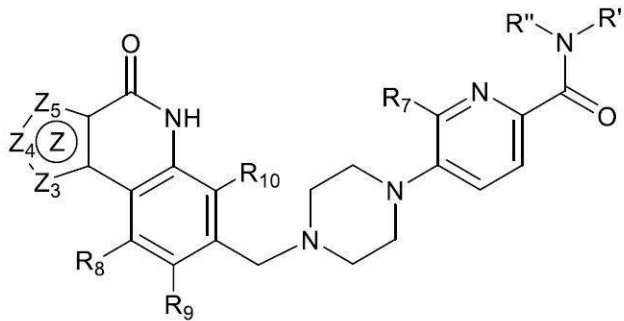
( I V a )

10



( I V b )

20



( I V c )

30

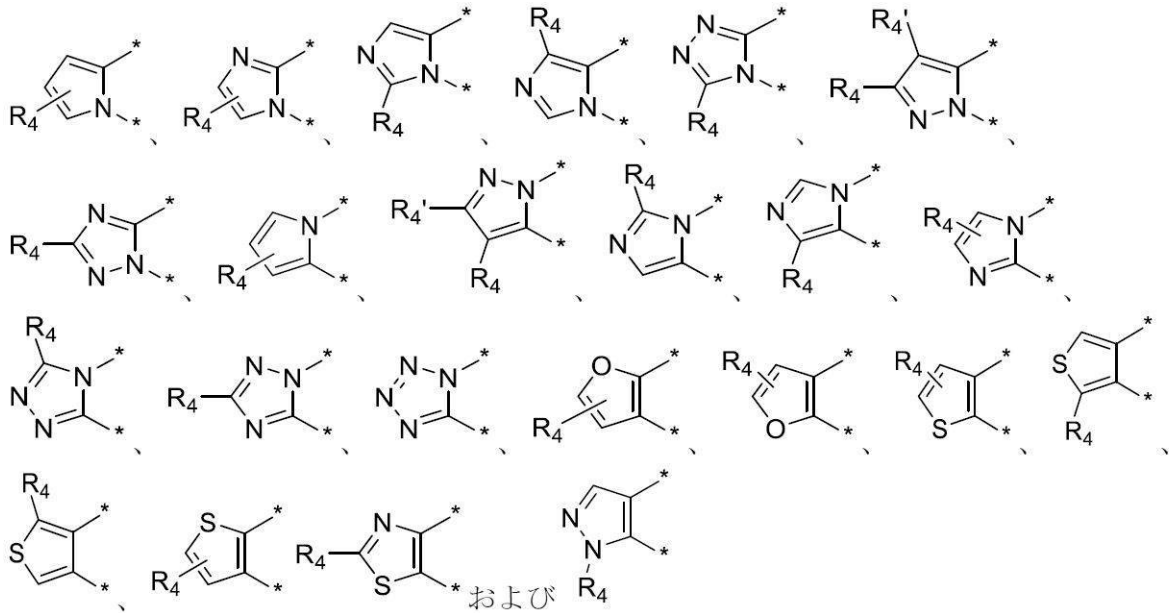
式中、

Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、およびZ<sub>5</sub>は、請求項 8 に記載のとおりであり、好ましくは、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、およびZ<sub>5</sub>を含有する前記 5 員環は、以下の基：

40

50

【化60】



10

から選択され、

R<sub>7</sub>、R' および R'' は、請求項7または8に記載されるとおりであり、

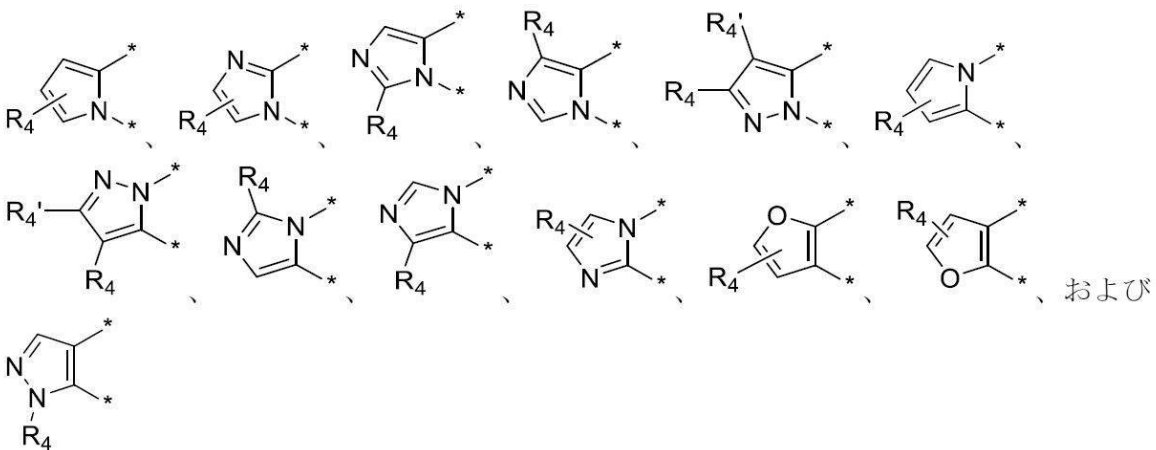
20

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、各々独立して、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたアルキル、および任意選択で置換されたアルコキシからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらのプロドラッグ、もしくはそれらの混合物。

【請求項10】

Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、およびZ<sub>5</sub>を含有する前記5員環が、以下の基：

【化61】



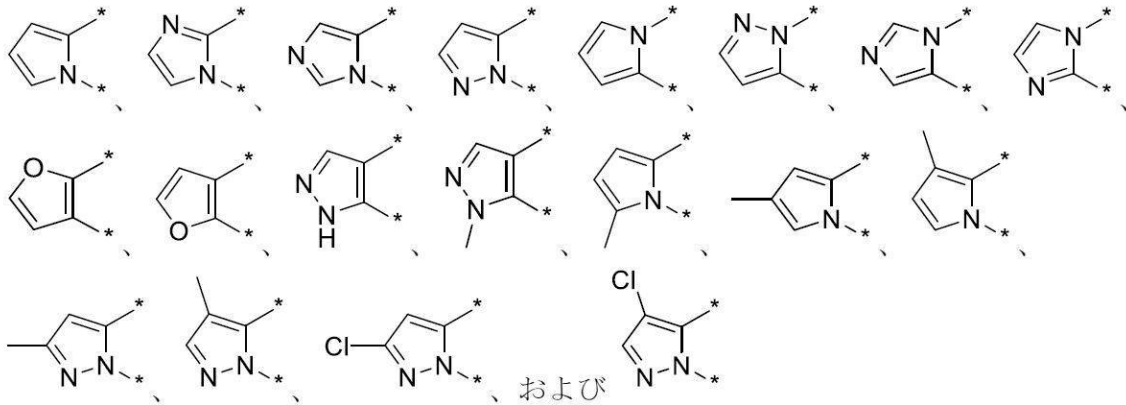
30

40

から選択され、

式中、各R<sub>4</sub>は独立して、水素およびC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルからなる群から選択され、各R<sub>4</sub>'は独立して、水素およびC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルからなる群から選択され、好ましくは、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、およびZ<sub>5</sub>を含有する前記5員環は、以下の基：

## 【化 6 2】



10

から選択され、

R<sub>7</sub>は、H、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、またはハロゲンであり、

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、およびR<sub>10</sub>は各々、水素、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり、好ましくは、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルまたはハロゲンであり、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>の両方は、Hであるか、またはR<sub>9</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルまたはハロゲンであり、R<sub>8</sub>およびR<sub>10</sub>の両方は、Hであるか、またはR<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>の両方は、Hであり、R<sub>10</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルまたはハロゲンであるか、またはR<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、およびR<sub>10</sub>のすべては、Hであり、

20

R'およびR''は各々独立してH、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、またはC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらのプロドラッグ、もしくはそれらの混合物。

## 【請求項11】

前記化合物が、

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

50

- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - 6 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロフェナントリジン - 6 ( 5 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ c ] キノリン - 4 - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ c ] キノリン - 4 - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 2 - c ] キノリン - 4 ( 2 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 2 - c ] キノリン - 4 ( 2 H ) - オン、
- 3 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 7 , 9 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 6 ( 5 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - ピロロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 - オン、
- 8 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 2 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - ピラノ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 5 - オン、
- 8 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 2 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - ピラノ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 5 - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラ

10

20

30

40

50



ジン - 1 - イル)メチル) - 9 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - (シクロプロピルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、

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

7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - (シクロプロピルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、

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

7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - (シクロプロピルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン、

10

20

30

40

50



7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( シクロプロピルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ c ] キノリン - 4 - オン、

7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( シクロプロピルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ c ] キノリン - 4 - オン、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50



7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - カルボキシピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、  
 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( N - ( ヒドロキシメチル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、

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

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

10

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

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

50

- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 6 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( シクロプロピルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 6 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 6 - フルオロ - 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( ( メチル - d 3 ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 6 - フルオロ - 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( ( メチル - d 3 ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 6 - フルオロ - 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( ( メチル - d 3 ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) フロ [ 2 , 3 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 6 - フルオロ - 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( ( メチル - d 3 ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) フロ [ 2 , 3 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 6 - フルオロ - 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( ( メチル - d 3 ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 9 - フルオロ - 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( ( メチル - d 3 ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 6 - フルオロ - 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( ( メチル - d 3 ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 6 - フルオロ - フロ [ 2 , 3 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 6 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 6 - フルオロピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] キノリン - 4 - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - クロロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 , 9 - ジフルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 6 - フルオロ - フロ [ 2 , 3 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン、
- 8 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 7 - フルオロピロロ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H

) - オン

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

【請求項 1 2】

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

10

【請求項 1 3】

前記がんが、肝臓がん、黒色腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、乳がん、卵巣がん、肺がん（小細胞肺がんなど）、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、精巣がん、軟部組織肉腫、原発性マクログロブリン血症、膀胱がん、慢性骨髄性白血病、原発性脳がん、悪性黒色腫、胃がん、結腸がん、悪性膵島腫瘍、悪性カルチノイドがん、絨毛がん、菌状息肉腫、頭頸部がん、骨肉腫、膵臓がん、急性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、横紋筋肉腫、カポジ肉腫、尿生殖器がん、甲状腺がん、食道がん、悪性高カルシウム血症、子宮頸部過形成、腎細胞がん、子宮内膜がん、真性多血症、特発性血小板血症、副腎皮質がん、皮膚がん、または前立腺がんから選択される、および/または

20

前記薬剤が、少なくとも一つの公知の抗がん剤またはその薬学的に許容可能な塩をさらに含み、好ましくは、前記抗がん剤が、ブスルファン、メルファラン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ベンダムスチン、シスプラチン、マイトマイシンC、プレオマイシン、カルボプラチン、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、ドキシルピシン、エピルピシン、アクラルピシン、ミトキサントロン、メチルヒドロキシエリブチシン、エトポシド、5 - アザシチジン、ゲムシタピン、5 - フルオロウラシル、カペシタピン、メトトレキサート、5 - フルオロ - 2 ' - デオキシ - ウリジン、フルダラビン、ネララビン、アラ - C、プララトレキサート、ペメトレキセド、ヒドロキシ尿素、チオグアニン、コルヒチン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル、イキサベピロン、カバジタキセル、ドセタキセル、m A b、パニツムマブ、ネシツムマブ、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、ラムシルマブ、ベバシズマブ、ベルツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、ブレンツキシマブ、ダラツムマブ、エロツズマブ、T - D M 1、オフアツムマブ、ジヌツキシマブ、ブリナツモマブ、イピリムマブ、アバスチン、ハーセプチン、マブテラ、T - D M 1、トラスツズマブデルクステカン、トラスツズマブエムタンシン、ダトポタマブデルクステカン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ブレンツキシマブベドチン、イノツズマブオゾガマイシン、サシツズマブゴピテカン、エンホルツマブベドチン、ベランタマブマホドチン、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、アフアチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、エルロチニブ、ラフェニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ペムラフェニブ、ダブラフェニブ、アフリベルセプト、スニチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ボナチニブ、イブルチニブ、カボザチニブ、レンバチニブ、バンデタニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、アキシチニブ、テムシロリムス、イデラリシブ、パゾパニブ、トーリセル、エベロリムス、タモキシフェン、レトロゾール、フルベストラント、ミトグアゾン、オクトレオチド、レチノイン酸、ヒ素、ゾレドロン酸、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、ビスモデギブ、ソニデギブ、デノスマブ、サリドマイド、レナリドミド、ベネトクラクス、アルデスロイキン（組換えヒトインターロイキン - 2）、シプリューセル - T（前立腺がん治療ワクチン）からなる群から選択され、および/または

30

40

前記薬剤が、放射線療法と組み合わせて使用される、請求項 1 2 に記載の使用。

50

## 【請求項 14】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物、または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらのプロドラッグ、もしくはそれらの混合物、および薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

## 【請求項 15】

前記組成物が、少なくとも一つの公知の抗がん剤またはその薬学的に許容可能な塩をさらに含み、好ましくは、前記少なくとも一つの公知の抗がん剤が、ブスルファン、メルファラン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ベンダムスチン、シスプラチン、マイトマイシンC、プレオマイシン、カルボプラチン、カンブトテシン、イリノテカン、トポテカン、ドキシソルピシン、エピルピシン、アクラルピシン、ミトキサントロン、メチルヒドロキシエリブチシン、エトポシド、5 - アザシチジン、ゲムシタピン、5 - フルオロウラシル、カペシタピン、メトトレキサート、5 - フルオロ - 2' - デオキシ - ウリジン、フルダラビン、ネララビン、アラ - C、プララトレキサート、ペメトレキセド、ヒドロキシ尿素、チオグアニン、コルヒチン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、パクリタキセル、イキサベピロン、カバジタキセル、ドセタキセル、mAb、パニツムマブ、ネシツムマブ、ニボルマブ、ベムプロリズマブ、ラムシルマブ、ペバシズマブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、ブレンツキシマブ、ダラツムマブ、エロツズマブ、T - DM1、オフアツムマブ、ジヌツキシマブ、プリナツモマブ、イピリムマブ、アバスチン、ハーセプチン、マブテラ、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、オスチニブ、アフアチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ソルチニブ、ラフェニブ、レゴラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、アフリベルセプト、スニチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、プラチニブ、ブルチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、バンダチニブ、トラメチニブ、カビチニブ、アキシチニブ、テムシロリムス、イデラリシブ、バゾパニブ、エベロリムス、タモキシフェン、レトロゾール、フルベストラント、ミトグアンヒドラゾン、オクトレオチド、レチノイン酸、ヒ素、ゾレドロン酸、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、ビスモデギブ、ソニデギブ、デノスマブ、サリドマイド、レナリドミド、ベネトクラクス、アルデスロイキン（組換えヒトインターロイキン - 2）、シプリューセル - T（前立腺がん治療ワクチン）からなる群から選択される、請求項 14 に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本開示は、医薬品化学の分野にある。特に本開示は、置換三環式化合物、ならびに治療上有効なPARP阻害剤および抗がん剤としてのこれらの化合物の使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ポリ(ADP - リボース)ポリメラーゼ(PARP)は、ドナーNAD<sup>+</sup>から標的タンパク質上に負に荷電したADP - リボース基を移すタンパク質のファミリーである。これは、多くの転写後修飾のうちの一つである。したがって、PARPは、ADP - リボーストランスフェラーゼとしても称される。

## 【0003】

ヒトは、触媒ドメインに対するアミノ酸配列相同性に基づいて特定された17個のPARPを発現すると考えられている(Vyas et al., 2013 Nature Communication, 4: 3240/1 - 3240/13)。PARPは、標的タンパク質上の単一のADP - リボース単位の付加を触媒するか、またはADP - リボース単位の重合を触媒してポリADP - リボースを形成するかのいずれかであり、ポリ(ADP - リボース)修飾としても知られる。結果として、PARPファミリーは、それに

10

20

30

40

50

じて二つのサブファミリーにさらにグループ化される。ポリ(ADP-リボース)の翻訳後修飾は、タンパク質機能の多くの側面を調節し、多くのPARPの生理学的機能は確立されていない。

#### 【0004】

PARPファミリーの最も特徴的なメンバーは、PARP1であり、これは最も高い細胞内レベルを有することが見出された。PARP1は、1014アミノ酸(NCBIアクセッションP09874)からなり、総分子量はおよそ116kDaである。構造的に、この酵素は、N末端DNA結合ドメインおよび触媒ドメインを含む二つの主要ドメインから構成される。PARP1は、遺伝子発現、転写、細胞分裂、細胞分化、細胞アポトーシス、DNA損傷反応および修復を含む、多くの細胞機能において重要な役割を果たしていることが知られている。PARP1は、DNA損傷が発生すると活性化され、DNA一本鎖損傷修復の主要な機序である塩基除去修復(BER)に関与する。PARP1は、一本鎖切断(SSB)の部位に結合し、その後BERを介してDNAを修復する。DNA損傷に応答して、BER修復機構に加えて、細胞は二つの主要な修復経路：相同組換え(HR)および非相同末端結合(NHEJ)も進化してきた。HR欠損腫瘍は、PARP阻害剤に対して感受性であることが見いだされており、相同組換え欠損およびPARP1阻害が、臨床研究により検証された一対の合成致死性を形成したことを示している。現在、BRCA1/2変異などのDNA損傷修復不全を有する乳がん、卵巣がん、膵臓がん、および前立腺がんの治療に対し、いくつかのPARP阻害剤が承認されている。

#### 【0005】

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

したがって、PARP阻害剤の臨床用途を改善、強化、および拡大するためには、機構に関連しているか、または機構に依存しない毒性を軽減するために、高度に選択的なPARP1阻害剤を探索することが重要である。

様々なPARP1阻害剤が、例えば、WO2011006803、WO2013014038、WO2021013735、およびWO2021260092に開示されている。

。

10

20

30

40

50

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0006】

【特許文献1】国際公開第2011006803号

【特許文献2】国際公開第2013014038号

【特許文献3】国際公開第2021013735号

【特許文献4】国際公開第2021260092号

## 【非特許文献】

## 【0007】

【非特許文献1】Vyas et al., 2013 Nature Communication, 4: 3240/1-3240/13 10

【非特許文献2】Ame et al., 1999 J Biol Chem 274: 17860-17868

【非特許文献3】Schreiber et al., 2002 J Biol Chem 277: 23028-23036

【非特許文献4】Ryan et al., 2021, J Biol Chem 296: 100251/1-100251/13

【非特許文献5】Farres et al., 2013 Blood 122: 44-54

【非特許文献6】Farres et al., 2015 Cell Death and Differentiation 22: 1144-1157 20

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

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

## 【0009】

本開示はまた、式I（式II、式III、および式IVを含む）の化合物の有効量を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、がんの治療に使用することができる。

## 【0010】

特定の実施形態では、医薬組成物はさらに、一つまたは複数の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含み得る。

## 【0011】

特定の実施形態では、医薬組成物はまた、少なくとも一つの公知の抗がん剤またはその薬学的に許容可能な塩を含み得る。

## 【0012】

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

## 【0013】

本開示はまた、PARP活性（特にPARP1活性）の阻害に応答する疾患または状態を治療または予防するための方法も提供し、当該方法は、それを必要とする対象に、有効量の式I（式II、式IIIおよび式IVを含む）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。 40

## 【発明を実施するための形態】

## 【0014】

本明細書に記載される実施形態の特徴は、本開示の技術的解決策を形成するために任意に組み合わせることができることが理解されるべきである。本明細書の各基の定義は、本明細書に記載される実施形態のうちのいずれかに適用され得る。例えば、本明細書のアルキルの置換基の定義は、アルキルの置換基が実施形態で明確に定義されていない限り、本明細書に記載される実施形態のうちのいずれかに適用される。 50

## 【0015】

本明細書で用いられる「水素(H)」という用語は、その同位体DおよびTを含む。

## 【0016】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、O、S、およびNを含む。

## 【0017】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、アルキル自体、または最大十個の炭素の直鎖もしくは分岐鎖ラジカルを指す。有用なアルキル基としては、直鎖または分岐C<sub>1-10</sub>アルキル基、好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルキル基が挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキルは、C<sub>1-4</sub>アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは、C<sub>1-3</sub>アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは、重水素化C<sub>1-3</sub>アルキルである。典型的なC<sub>1-10</sub>アルキル基としては、メチル、メチル-d<sub>3</sub>、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル(3-ペンチルなど)、ヘキシル、およびオクチル基が挙げられ、これらは任意選択で置換されていてもよい。

10

## 【0018】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、鎖の長さがそれに限定されない限り、2~10個の炭素原子の直鎖または分岐鎖ラジカルを指し、鎖内の炭素原子のうちの一つの間に少なくとも一つの二重結合、好ましくは、C<sub>2-6</sub>アルケニルがある。典型的なアルケニル基としては、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、および2-ブテニルが挙げられる。

20

## 【0019】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、鎖の長さがそれに限定されない限り、2~10個の炭素原子の直鎖または分岐鎖ラジカルを指し、鎖内の炭素原子のうちの一つの間に少なくとも一つの三重結合、好ましくは、C<sub>2-6</sub>アルキニルがある。典型的なアルキニル基としては、エチニル、1-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、および2-ブチニルが挙げられる。

## 【0020】

有用なアルコキシ基としては、上述のC<sub>1-10</sub>アルキル基、好ましいC<sub>1-6</sub>アルキル基、またはC<sub>1-4</sub>アルキル基、例えば、メトキシ、エトキシなどによって置換された酸素が挙げられる。アルコキシ基中のアルキルは、任意選択で置換されていてもよい。アルコキシ基の置換基としては、限定されるものではないが、ハロゲン、モルホリノ、アミノ(アルキルアミノおよびジアルキルアミノを含む)、およびカルボキシ(そのエステルを含む)が挙げられる。

30

## 【0021】

有用なアミノ基および任意選択で置換されたアミノ基は、-NR'R''であり、式中、R'およびR''は各々独立して、水素、任意選択で置換されたC<sub>10</sub>アルキル、任意選択で置換されたC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールである。好ましくは、R'およびR''は各々独立して、水素、任意選択で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル、任意選択で置換されたC<sub>3-6</sub>シクロアルキルであるか、またはR'およびR''は、それらが結合しているNと一緒に、任意選択で置換された4~7員環状アミノ基を形成し、これは任意選択で、O、N、およびSからなる群から選択される一つまたは複数(2、3つなど)の追加のヘテロ原子を含む。好ましいアミノ基としては、NH<sub>2</sub>が挙げられ、R'およびR''のうちの一つは、-NR'R''中のC<sub>6</sub>アルキルである。

40

## 【0022】

本明細書で使用される場合、「オキソ」という用語は、=Oを指す。

## 【0023】

それ自体で、または別の基の一部として本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、6~14個の炭素原子を含む単環式、二環式、または三環式芳香族基を指す。アリールは、本明細書に記載される一つまたは複数の置換基によって置換されていてもよ

50

い。

【0024】

有用なアリール基としては、 $C_{6-14}$ アリール基、好ましくは、 $C_{6-10}$ アリール基が挙げられる。典型的な $C_{6-14}$ アリール基としては、フェニル、ナフチル、フェナントリル、アントラシル、インデニル、アズリル、ピフェニル、ピフェニレン、およびフルオレニルが挙げられる。

【0025】

本明細書で使用される場合、「炭素環式基」という用語は、シクロアルキルおよび部分飽和炭素環式基を含む。有用なシクロアルキル基は、 $C_{3-8}$ シクロアルキルである。いくつかの好ましい実施形態では、シクロアルキル基は、 $C_{3-6}$ シクロアルキルである。典型的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。有用な部分飽和炭素環式基は、シクロペンテニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルを含む、 $C_{3-8}$ シクロアルケニルなどのシクロアルケニルである。炭素環式基は、本明細書に記載される一つまたは複数の置換基によって置換されていてもよい。

10

【0026】

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

【0027】

有用なアシルアミノ(アミド)基は、アミノ窒素、例えば、アセトアミノ、プロピオンアミド、ブタノイルアミド、ペンタノイルアミド、およびヘキサノイルアミドに結合した任意の $C_{1-6}$ アシル(アルカノイル)、ならびにアリール置換 $C_{1-6}$ アシルアミノ基、例えば、ベンゾイルアミドである。

20

【0028】

有用なアシル基としては、アセチルなどの $C_{1-6}$ アシル基が挙げられる。アシルは、ハロ、アミノ、およびアリールから選択される基によって任意選択で置換されていてもよく、アミノおよびアリールは、任意選択で置換されてもよい。アシルがハロによって置換されている場合、ハロゲン置換基の数は、1~5の範囲であり得る。置換アシルの例としては、クロロアセチルおよびペンタフルオロベンゾイルが挙げられる。アシルがアミノによって置換されている場合、アミノ基は、本明細書に記載される一つまたは二つの置換基によって置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アミノアシルは、 $-C(O)-NR'R''$ であり、式中、 $R'$ および $R''$ は各々独立して、水素、任意選択で置換された $C_{1-10}$ アルキル、任意選択で置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールである。好ましくは、 $R'$ および $R''$ は各々独立して、水素、任意選択で置換された $C_{1-4}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{3-6}$ シクロアルキルである。

30

【0029】

本明細書で使用される場合、「複素環式基」という用語は、飽和または部分飽和3~7員単環、または7~10員二環式環、スピロ環式環系もしくは架橋環系(炭素原子、ならびにO、N、およびSからなる群から独立して選択される一個~四個のヘテロ原子からなる)を指し、窒素および/または硫黄ヘテロ原子は、任意選択で酸化され得、窒素は、任意選択で四級化され得、この用語はまた、上で定義される複素環式環のうちのいずれかがベンゼン環に融合される任意の二環式環系も含む。複素環式基は、得られた化合物が安定している場合、炭素原子または窒素原子に置換され得る。複素環式基は、本明細書に記載される一つまたは複数の置換基によって置換されていてもよい。

40

【0030】

有用な飽和または部分飽和複素環式基としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ペペリジニル、ペペラジニル、1,4-ジアゼパニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリン、イソインドリン、キヌクリジニル、モルホリニル、イソクロマニル、クロマニル、ピラゾリジン、ピラ

50

ゾリニル、テトラヒドロイソキノリル、テトロノイル、およびテトラモイルが挙げられ、これらは、本明細書に記載される一つまたは複数の置換基によって任意選択で置換されていてよい。

#### 【0031】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリアル」という用語は、5～14個の環原子、好ましくは、5～10個の環原子を有する基を指し、6、10、または14個の電子が環状アレイで共有される。環原子は、炭素原子、ならびに酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子である。ヘテロアリアルは、本明細書に記載される一つまたは複数の置換基によって任意選択で置換されていてよい。

#### 【0032】

有用なヘテロアリアル基としては、チエニル(チオフェニル)、ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアンスレニル、フリル(フラニル)、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル(限定されるものではないが、2-ピリジル、3-ピリジル、および4-ピリジルを含む、ピリジニル)、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタルジニル、ナフチリジニル、キノザリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、イソキサゾリル、フラザニル、フェノキサジニル、テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル、ベンゾイソキサゾリル、例えば、1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル、ベンズイミダゾリル、2-オキシンドリル、チアジアゾリル、2-オキソベンズイミダゾリル、イミダゾピリダジニル、イミダゾピリジニル、トリアゾロピリダジニル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピロロピリジニル、ピロロピラジニル、またはトリアゾロピラジニルが挙げられる。ヘテロアリアル基が環中に窒素原子を含む場合、このような窒素原子は、N-オキシド、例えば、ピリジルN-オキシド、ピラジニルN-オキシド、およびピリミジニルN-オキシドの形態であってもよい。

#### 【0033】

本開示では、別段の記載がない限り、置換されている場合、本明細書のいずれかの実施形態に記載されるアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、アシルオキシ、カルボキシル、ヒドロキシル、メルカプト、アルキルチオスルホニル、スルホニル、スルフィニル、アミノアシル、シリル、ホスフィンカルボキシ、ホスホノ、炭素環式基、複素環式基、アリアルまたはヘテロアリアルは、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 $C_{1-6}$ アミド、 $C_{1-6}$ アシルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、アリアルオキシ、アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アシル、 $C_{6-10}$ アリアル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、複素環式またはヘテロアリアル、メチレンジオキシ、尿素基、メルカプト基、アジド基、カルボニル、アルカンスルホニル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、およびアルキルスルフィニルなどからなる群から選択される一つまたは複数(例えば、1、2、3、4、5、または6つ)の置換基によって置換されていてよい。置換基自体も、任意選択で置換されていてよい。好ましい置換基としては、限定されるものではないが、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、 $C_{1-6}$ アミド、 $C_{1-6}$ アシルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アシル、およびアルカンスルホニルが挙げられる。

#### 【0034】

各実施形態では、置換基が複素環式基、アリアル、またはヘテロアリアルである場合、その数は通常1であることが理解されるべきである。

#### 【0035】

10

20

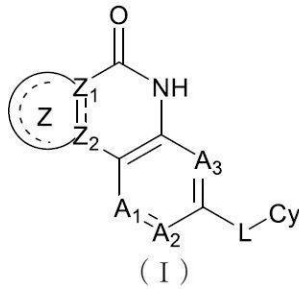
30

40

50

具体的には、本開示は、式 I によって表される化合物、

【化 1】

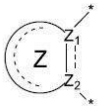


10

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

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、および A<sub>3</sub> が各々独立して、N および C R<sub>1</sub> から選択され、

【化 2】



20

として示される Z 環が、任意選択で置換された 5 ~ 7 員炭素環式基、任意選択で置換された 5 ~ 7 員複素環式基、または任意選択で置換された 5 員ヘテロアリアル基であり、\* は、Z 環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し、破線は、不飽和結合の任意の存在を示し、式中、Z<sub>1</sub> および Z<sub>2</sub> は各々独立して C または N であり、式中、Z<sub>1</sub> および Z<sub>2</sub> は同時に N ではなく、さらに Z<sub>1</sub> および Z<sub>2</sub> は、以下の条件を満たす：(1) Z 環が、任意選択で置換された 5 ~ 7 員炭素環式基または任意選択で置換された 5 ~ 7 員複素環式基である場合、Z<sub>1</sub> および Z<sub>2</sub> の両方が C であり、Z 環の結合のうち、Z<sub>1</sub> と Z<sub>2</sub> との間の結合のみが二重結合であり、(2) Z 環が任意で置換された 5 ~ 7 員複素環式基であり、Z<sub>2</sub> が C である場合、Z 環の Z<sub>2</sub> に結合される環原子は、N ではなく、(3) Z 環が、任意選択で置換された 5 員ヘテロアリアル基であり、Z<sub>1</sub> が N である場合、Z<sub>1</sub> 位置での N に加えて、5 員ヘテロアリアルが、1 ~ 3 個の N ヘテロ原子をさらに含み、または Z 環が任意で置換された 5 員ヘテロアリアルである場合、Z<sub>1</sub> が N であり、Z 環に他のヘテロ原子はなく、A<sub>1</sub> が C R<sub>1</sub> であり、

30

L は、R<sub>2</sub> および / または R<sub>3</sub> によって任意選択で置換された結合およびアルキレンから選択され、

Cy が、任意選択で置換された複素環式基、任意選択で置換されたアリアル、および任意選択で置換されたヘテロアリアルからなる群から選択され、

R<sub>1</sub> が、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、および任意選択で置換された炭素環式基からなる群から選択され、

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が各々独立して、ハロゲン、シアノ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、および任意選択で置換されたアルキニルからなる群から選択されるか、または R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が、結合された C と一緒になって環を形成する。

40

【0036】

式 I および本開示の各式において、別段の記載がない限り、各アルキルは独立して C<sub>1</sub> - 6 アルキル、好ましくは、C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり、各アルキレンは C<sub>1</sub> - 6 アルキレン、好ましくは、C<sub>1</sub> - 3 アルキレンであり、各アルケニルは独立して、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、好ましくは、C<sub>2</sub> - 4 アルケニルであり、各アルキニルは独立して、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、好ましくは、C<sub>2</sub> - 4 アルキニルであり、各アルコキシは独立して、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、好ましくは、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシである。好ましくは、アルキル、アルケニル、

50

アルキニル、およびアルコキシが置換されている場合、置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ(-NR'R')、アリール、複素環式基、ヘテロアリール、ハロゲン、およびカルボキシルなどからなる群から選択され得る。置換基の数は、1~5であってもよく、R'およびR''は、好ましくは、各々独立して、H、任意選択で置換されたC<sub>4</sub>アルキル、または任意選択で置換されたC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。例えば、置換アルキル自体、または他の基の置換基として、ヒドロキシルアルキル、ジヒドロキシルアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、複素環式アルキル、アラキル、ヘテロアリールアルキル、およびハロアルキルなどであってもよい。置換基がアリール、ヘテロアリール、複素環式基、シアノ、ニトロ、およびカルボキシルである場合、その数は、通常1であることが理解されるべきである。置換基がハロゲンである場合、置換基の数は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびアルコキシ基の炭素鎖の長さに応じて最大5個とすることができ、例示的な置換基は、トリフルオロメチル基およびペンタフルオロエチルなどである。

10

## 【0037】

式Iおよび本開示の各式において、別段の記載がない限り、各炭素環式基の環炭素原子の数は、好ましくは、3~8である。好ましい炭素環式基は、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基またはC<sub>3-8</sub>シクロアルケニルである。炭素環式基上の置換基は、好ましくは、C<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ(-NR'R')、アリール、複素環式基、ヘテロアリール、およびカルボキシルなどである。置換基の数は、1~5であってもよく、R'およびR''は、好ましくは、各々独立して、H、任意選択で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル、または任意選択で置換されたC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。置換基がアリール、ヘテロアリール、複素環式基、シアノ、ニトロ、およびカルボキシルである場合、その数は、通常1であることが理解されるべきである。置換基がハロゲンである場合、置換基の数は、最大5とすることができる。

20

## 【0038】

式Iおよび本開示の各式において、別段の記載がない限り、アリールは、C<sub>6-14</sub>アリールを指し、ヘテロアリールは、5~10員ヘテロアリールを指し、複素環式基は、4~10員複素環式基を指す。アリール、ヘテロアリール、および複素環式基の各々上の置換基は独立して、C<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ(-NR'R')、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換された複素環式基、ハロゲン、アミド、アミノアシル(-C(O)-NR'R')、およびカルボキシルなどからなる1~5個の基から選択することができ、式中、R'およびR''は各々独立して、水素、任意選択で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル、任意選択で置換されたC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールである。好ましくは、R'およびR''は各々独立して、水素、任意選択で置換されたC<sub>4</sub>アルキル、任意選択で置換されたC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。置換基の数は、1~5であり得る。当該任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、および任意選択で置換された複素環式基は、任意選択で、C<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ(-NR'R')、アミノアシル(-C(O)-NR'R')、およびカルボキシルから選択される1~5個の基によって置換されていてもよく、式中、当該R'およびR''は、好ましくは、各々独立して、H、任意選択で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル、または任意選択で置換されたC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。置換基がアリール、ヘテロアリール、複素環式基、シアノ、ニトロ、およびカルボキシルである場合、その数は、通常1であることが理解されるべきである。置換基がハロゲンである場合、置換基の数は、最大5とすることができる。

30

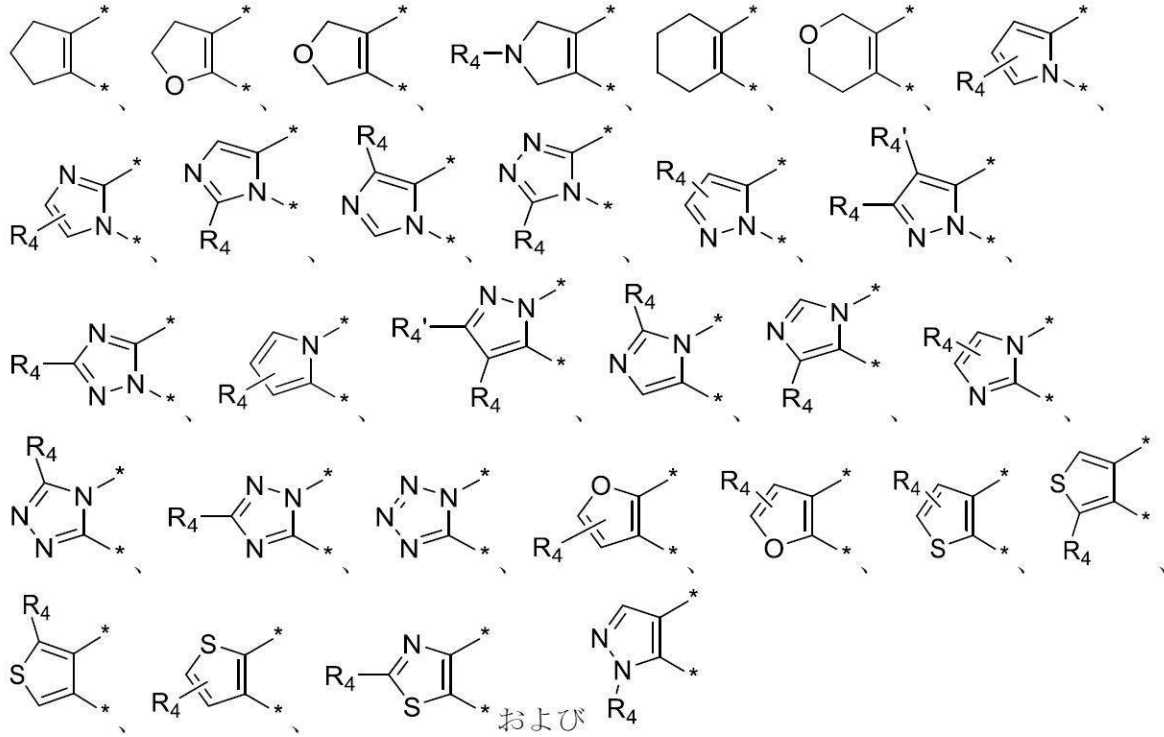
40

## 【0039】

式Iの化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z環は、以下の基：

50

【化3】

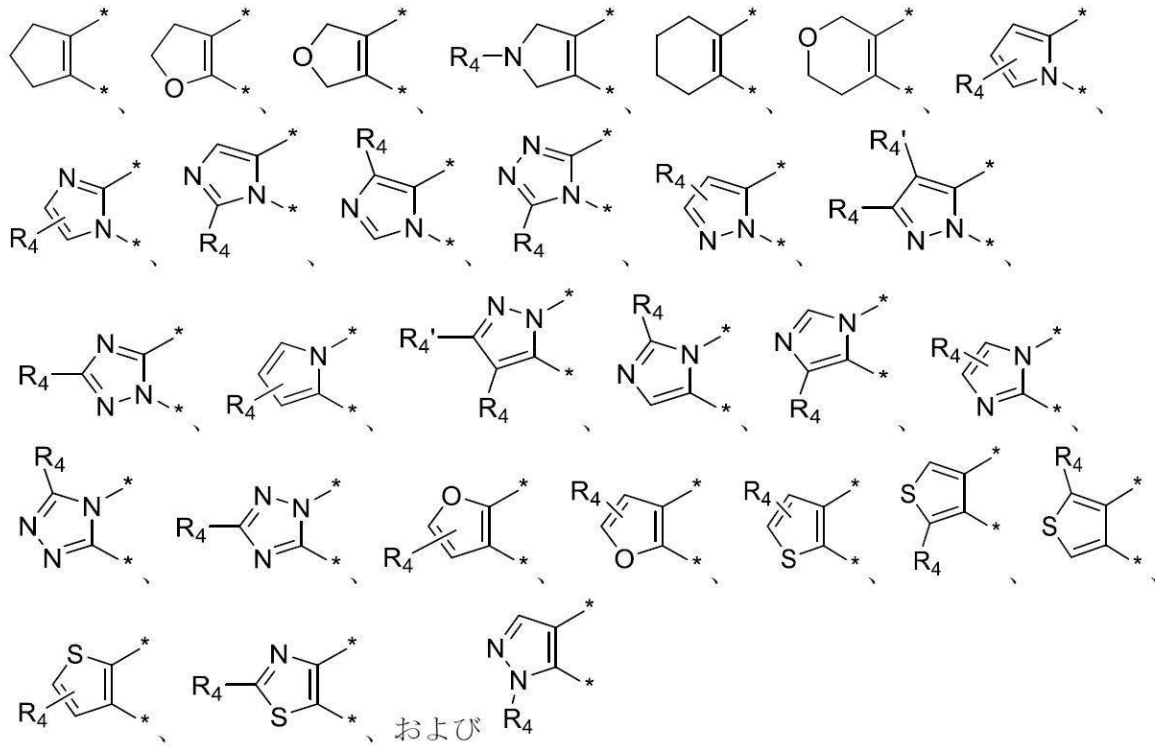


10

20

から選択され、  
好ましくは、Z環は、以下の基：

【化4】



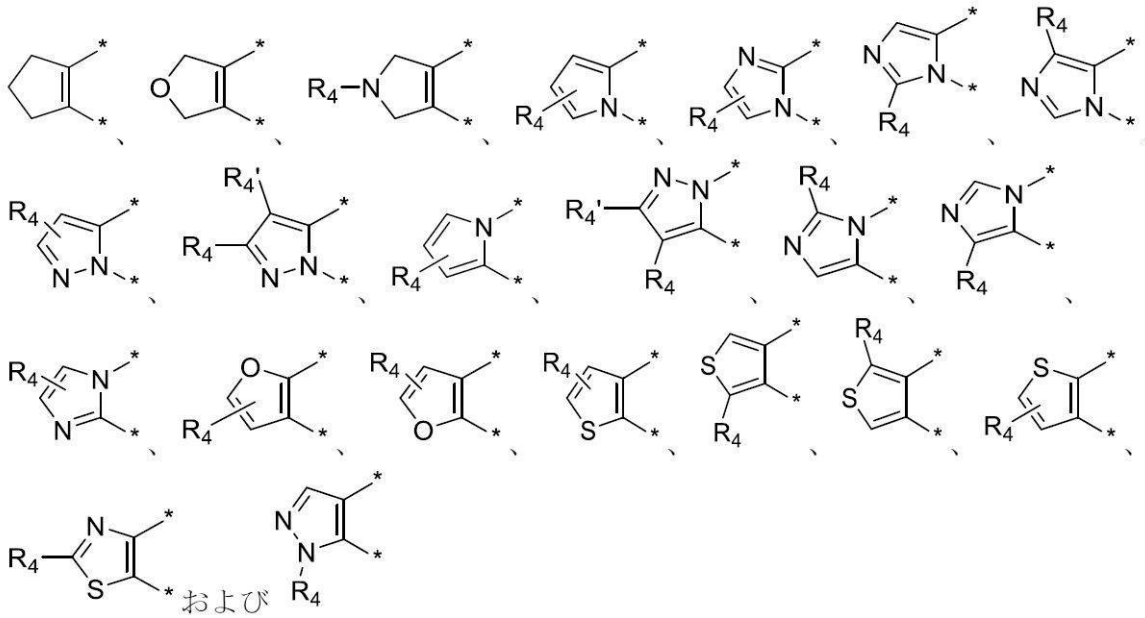
30

40

から選択され、  
より好ましくは、Z環は、以下の基：

50

【化5】



10

から選択され、

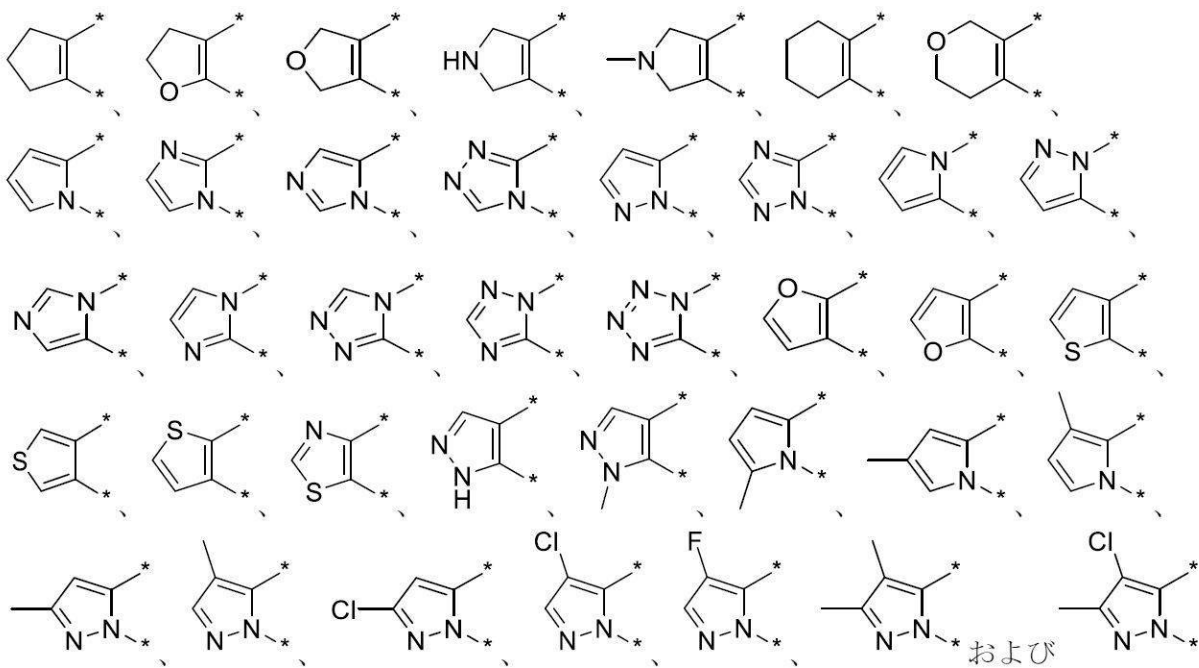
式中、\*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し、各R<sub>4</sub>は独立して、水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-3アルキルからなる群から選択され、各R<sub>4</sub>'は独立して、水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-3アルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、各R<sub>4</sub>は独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素および任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-3アルキルからなる群から選択される。

20

【0040】

式Iの化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z環は、以下の基：

【化6】



30

40

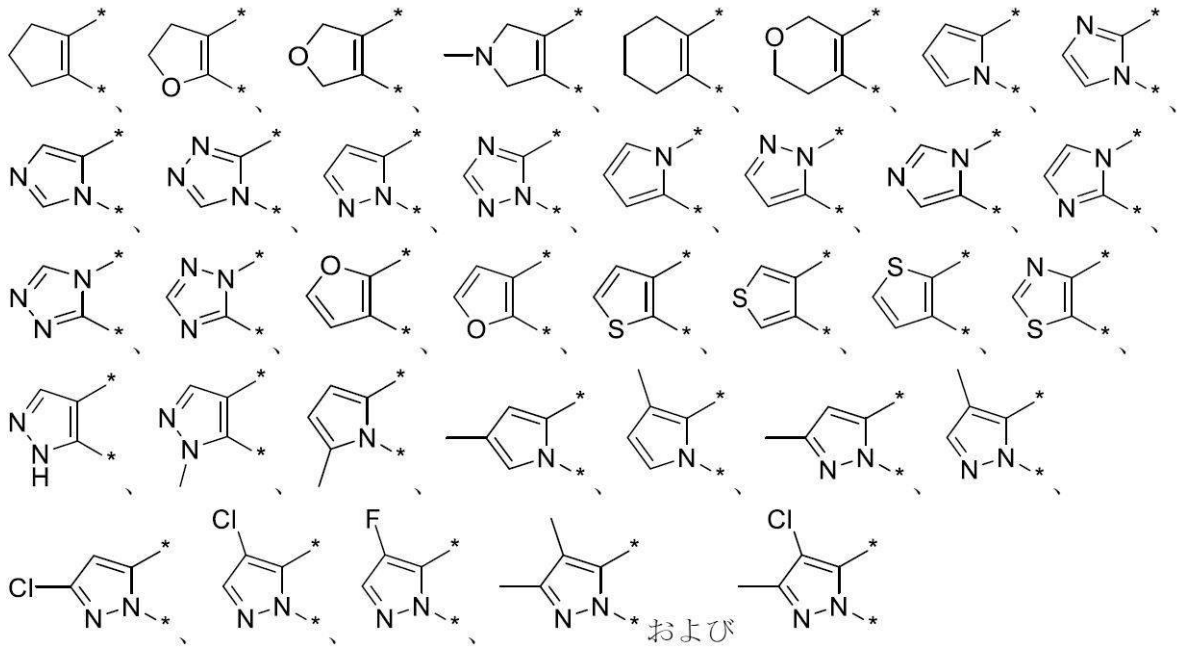
から選択される。

【0041】

50

式 I の化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z 環は、以下の基：

【化 7】



10

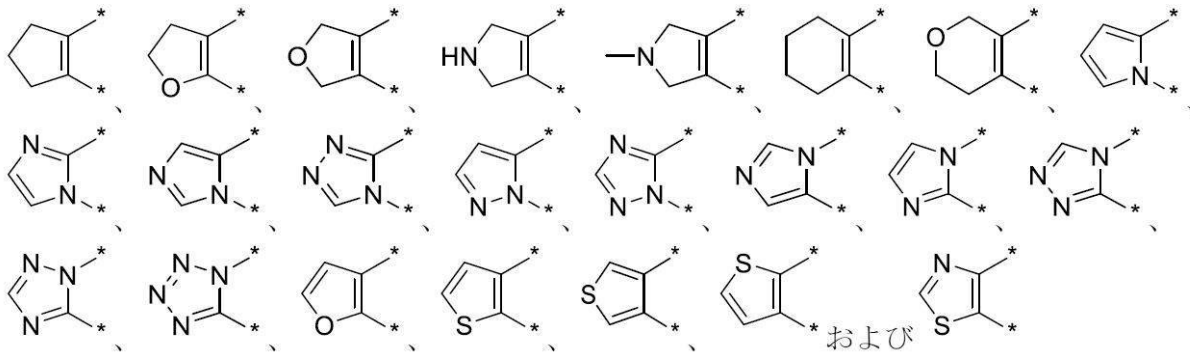
20

から選択される。

【0042】

式 I の化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z 環は、以下の基：

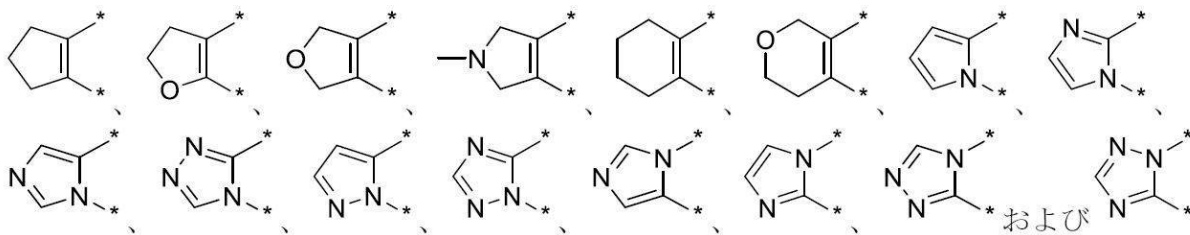
【化 8】



30

から選択され、好ましくは、Z 環は、以下の基：

【化 9】



40

から選択される。

【0043】

式 I の化合物の一つまたは複数の実施形態では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> および A<sub>3</sub> は各々独立して、N および CR<sub>1</sub> から選択され、式中、R<sub>1</sub> は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換された C<sub>1</sub> - 3 アルキル、または任意選択で置換された C<sub>1</sub> - 3 アルコキシであり、より好ましくは、R<sub>1</sub> は、水素、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、またはハロゲンである。いくつか

50

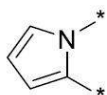
の実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ のうちの一つのみがNであり、他の二つは独立して、 $CR_1$ であり、好ましくは、 $R_1$ は独立して、H、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。より好ましい実施形態では、 $A_3$ は、CHであり、 $A_1$ および $A_2$ のうち的一方は、Nであり、他方は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、H、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ は、Nであり、 $A_2$ および $A_3$ の両方は、CHである。いくつかの実施形態では、 $A_2$ は、Nであり、 $A_1$ および $A_3$ の両方は、CHである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ のすべてが、 $CR_1$ であり、各 $R_1$ は独立して、H、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、 $A_3$ は、CHであり、 $A_1$ および $A_2$ のうち的一方は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、ハロゲンであり、より好ましくは、 $A_2$ および $A_3$ の両方は、CHであり、 $A_1$ は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、ハロゲンである。

10

【0044】

式Iの化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z環は

【化10】



ではなく、 $A_1$ 、 $A_2$ および $A_3$ は各々独立して、Nおよび $CR_1$ から選択され、式中、 $R_1$ は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルコキシであり、より好ましくは、 $R_1$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ のうちの一つのみがNであり、他の二つは独立して、 $CR_1$ であり、好ましくは、 $R_1$ は独立して、H、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。より好ましい実施形態では、 $A_3$ は、CHであり、 $A_1$ および $A_2$ のうち的一方は、Nであり、他方は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、H、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ は、Nであり、 $A_2$ および $A_3$ の両方は、CHである。いくつかの実施形態では、 $A_2$ は、Nであり、 $A_1$ および $A_3$ の両方は、CHである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ のすべてが、 $CR_1$ であり、各 $R_1$ は独立して、H、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、 $A_3$ は、CHであり、 $A_1$ および $A_2$ のうち的一方は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンであり、より好ましくは、 $A_2$ および $A_3$ の両方は、CHであり、 $A_1$ は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキルまたはハロゲンである。好ましくは、 $A_2$ は、CHであり、 $A_1$ および $A_3$ のうち的一方は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンであり、より好ましくは、 $A_1$ および $A_2$ の両方は、CHであり、 $A_3$ は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキルまたはハロゲンである。

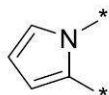
20

30

【0045】

式Iの化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z環は

【化11】



40

であり、 $A_1$ は $CR_1$ であり、 $A_2$ および $A_3$ は各々独立して、Nまたは $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルコキシであり、より好ましくは、 $R_1$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ は各々独立して $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は独立してH、ハロゲン、または $C_{1-3}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ は $CR_1$ であり、 $A_2$ および $A_3$ の両方はCHであり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態で

50

は、 $A_2$ は $CR_1$ であり、 $A_1$ および $A_3$ の両方は $CH$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_3$ は $CR_1$ であり、 $A_1$ および $A_2$ の両方は $CH$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ および $A_3$ のすべては、 $CH$ である。好ましくは、 $A_1$ は $CR_1$ であり、 $A_2$ および $A_3$ の両方は $CH$ であり、または $A_1$ および $A_2$ の両方は $CH$ であり、 $A_3$ は $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は $C_{1-3}$ アルキルまたはハロゲンである。

## 【0046】

Z環上の置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルコキシ、ヒドロキシで置換された $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシおよびアミノで置換された $C_{1-4}$ アルコキシ( $-NR'R''$ )からなる群から選択される1~3個の基であってもよく、式中、 $R'$ および $R''$ は各々独立してHまたは $C_{1-4}$ アルキルであることが好ましい。いくつかの実施形態では、Z環が置換される場合、置換基は、ハロゲンまたは $C_{1-4}$ アルキルから選択される1~3個の基であり得る。

## 【0047】

式Iの化合物の一つまたは複数の実施形態では、各 $R_1$ は、好ましくは独立して、水素、ハロゲン、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキルまたは任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルコキシである。いくつかの実施形態では、 $R_1$ は、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキルである。好ましくは、 $R_1$ が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ( $-NR'R''$ )などから選択される1~5個の基であってもよく、式中、 $R'$ および $R''$ は各々、好ましくは、独立して、H、任意選択で置換された $C_4$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{3-6}$ シクロアルキルである。好ましくは、 $R_1$ は、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R_1$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $R_1$ は、水素、またはハロゲンである。

## 【0048】

式Iの化合物の一つまたは複数の実施形態では、好ましくは、 $R_2$ および $R_3$ は各々独立して、ハロゲンまたは $C_{1-3}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R_2$ および $R_3$ は、結合しているCとともに、3~6員シクロアルキルを形成する。

## 【0049】

式Iの化合物の一つまたは複数の実施形態では、Lは、非置換アルキレン、好ましくは、非置換 $C_{1-3}$ アルキレン、より好ましくは、メチレンである。

## 【0050】

式Iの化合物の一つまたは複数の実施形態では、当該アリアルは、好ましくは、フェニルである。当該ヘテロアリアルは、酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5~10員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、当該ヘテロアリアルは、1個または2個の窒素原子を含有する5~10員ヘテロアリアルである。当該ヘテロアリアルは、ピリジル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、チエニル、フリル、およびチアゾリルなどを含むが、これらに限定されない。当該炭素環式基は、好ましくは、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは $C_{3-8}$ シクロアルケニルである。当該複素環式基は、好ましくは、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリル、およびモルホリニルなどを含むがこれらに限定されない、O、SおよびNを含む4~10員複素環式基である。

## 【0051】

式Iの化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $C_y$ は、任意選択で置換された5~7員窒素含有複素環式基である。好ましくは、5~7員窒素含有複素環式基は、その環窒素原子を介してLに共有結合している。さらに好ましくは、 $C_y$ は、任意選択で置換された

ピペラジニルである。好ましくは、C<sub>y</sub>が置換されている場合、C<sub>y</sub>上の置換基は、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルコキシ、任意選択で置換された6~14員アリアル、任意選択で置換された5~10員ヘテロアリアル、任意選択で置換された4~10員複素環式基、および任意選択で置換されたC<sub>3-8</sub>シクロアルキルからなる群から選択される1~3個の基であり得る。任意選択で置換された6~14員アリアル、任意選択で置換された5~10員ヘテロアリアル、任意選択で置換された4~10員複素環式基、および任意選択で置換されたC<sub>3-8</sub>シクロアルキルは各々独立して、ハロゲン、任意選択で置換されたアルキル（任意選択で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキルなど）、任意選択で置換されたアルコキシ（任意選択で置換されたC<sub>1-4</sub>アルコキシなど）、任意選択で置換された炭素環式基（任意選択で置換されたC<sub>3-8</sub>シクロアルキルなど）、任意選択で置換されたアルケニル（任意選択で置換されたC<sub>2-4</sub>アルケニルなど）、任意選択で置換されたアルキニル（任意選択で置換されたC<sub>2-4</sub>アルキニルなど）、アミノ（-NR'R''）、アミノアシル（-C(O)-NR'R''）およびカルボキシルからなる群から選択される1~5個の置換基によって置換され得、式中、当該R'およびR''は各々独立してH、任意選択で置換されたC<sub>10</sub>アルキル、任意選択で置換されたC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、任意選択で置換されたアリアル、または任意選択で置換されたヘテロアリアルであるのが好ましく、H、任意選択で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル、または任意選択で置換されたC<sub>3-8</sub>シクロアルキルであるのが好ましい。いくつかの好ましい実施形態では、置換基は、少なくとも-C(O)-NR'R''を含み、任意選択で、ハロゲン、C<sub>4</sub>アルキル、およびハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択される置換基のうちの一つまたは二つを含む。好ましくは、当該任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換された炭素環式基、任意選択で置換されたアルケニル、および任意選択で置換されたアルキニルは各々独立して、ハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキルおよびハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルコキシなどのハロゲン、ヒドロキシ、およびアミノからなる群から選択される1~5個の置換基によって置換され得る。

#### 【0052】

いくつかの好ましい実施形態では、C<sub>y</sub>は、任意選択で置換された5~10員ヘテロアリアルによって、好ましくは、任意選択で置換された5~10員窒素含有ヘテロアリアルによって置換されている。好ましくは、5~10員ヘテロアリアルまたは5~10員窒素含有ヘテロアリアルは、少なくとも-C(O)-NR'R''または-COOHによって置換され、かつハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、およびハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択される一つまたは二つの置換基によって任意選択でさらに置換されている。いくつかの特に好ましい実施形態では、C<sub>y</sub>は、任意選択で置換されたピリジルで置換されたピペラジニルであり、当該ピリジルは、-C(O)-NR'R''で少なくとも置換されている。好ましくは、本明細書に記載される実施形態では、当該R'およびR''が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、およびアミノからなる群から選択される1~5個の基であり得る。

#### 【0053】

式Iの化合物の一つまたは複数の実施形態では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>は各々独立してC<sub>R1</sub>であり、各R<sub>1</sub>は独立して、H、C<sub>1-3</sub>アルキルまたはハロゲンであり、Lは、-CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、C<sub>y</sub>は、ピリジルで置換されたピペラジニルであり、当該ピリジルは、-C(O)-NR'R''で置換され、ハロゲン、C<sub>4</sub>アルキルおよびハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択される一つまたは二つの置換基によって任意選択でさらに置換され、R'およびR''は各々独立してH、ヒドロキシによって任意選択で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル、またはC<sub>3-8</sub>シクロアルキルである。

#### 【0054】

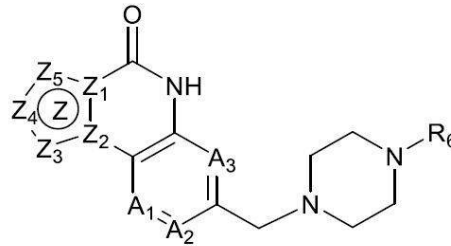
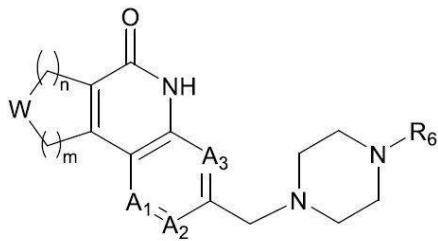
式Iの化合物の一つまたは複数の実施形態では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>は各々独立してC<sub>R1</sub>であり、各R<sub>1</sub>は独立して、H、C<sub>1-3</sub>アルキルまたはハロゲンであり、Lは、-CH<sub>2</sub>-であり、C<sub>y</sub>は、ピリジルで置換されたピペラジニルであり、当該ピリジルは

、 $-C(O)-NR'R''$ で置換され、ハロゲンおよび $C_4$ アルキルからなる群から選択される一つまたは二つの置換基によって任意選択でさらに置換され、 $R'$ および $R''$ は各々独立してH、ヒドロキシによって任意選択で置換された $C_{1-4}$ アルキル、または $C_{3-8}$ シクロアルキルである。

## 【0055】

本開示における式Iの好ましい化合物の一つの基は、式II(式IIaおよび式IIbを含む)の化合物、

## 【化12】



10

または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらの混合物、もしくはそれらのプロドラッグによって表され、式中、

$A_1$ 、 $A_2$ および $A_3$ は、式Iの任意の実施形態に定義されるとおりであり、

20

Wは、 $CR_4R_5$ 、O、S、および $NR_4$ からなる群から選択され、

$Z_1$ および $Z_2$ は各々独立してCまたはNであるが、ただし $Z_1$ および $Z_2$ は同時にNではなく、

$Z_3$ 、 $Z_4$ 、および $Z_5$ は、 $CR_4$ 、O、S、N、および $NR_4$ からなる群から独立して選択され、 $Z_1$ がNである場合、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、および $Z_5$ のうち少なくとも一つはNであるか、または $Z_1$ がNであり、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、および $Z_5$ のすべてが $CR_4$ である場合、 $A_1$ は $CR_1$ であり、

$R_1$ が、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、および任意選択で置換された炭素環式基からなる群から選択され、

$R_4$ および $R_5$ は各々独立して、水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたアルキルからなる群から選択され、

30

$R_6$ は、任意選択で置換されたアリールおよび任意選択で置換されたヘテロアリールから選択され、

nおよびmは各々独立して、0、1、2および3からなる群から選択され、 $2 \leq n+m \leq 4$ であり、

mが0であり、nが3である場合、WはNHではない。

## 【0056】

式IIaの化合物の一つまたは複数の実施形態では、Wは、 $CH_2$ 、O、または $N-C_{1-3}$ アルキル、好ましくはO、 $CH_2$ 、または $N-CH_3$ である。

## 【0057】

式IIbの化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、および $Z_5$ は、 $CR_4$ 、O、SおよびNからなる群から独立して選択され、 $Z_1$ がNである場合、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、および $Z_5$ のうち少なくとも一つはNであるか、または $Z_1$ がNであり、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、および $Z_5$ のすべてが $CR_4$ である場合、 $A_1$ は $CR_1$ である。

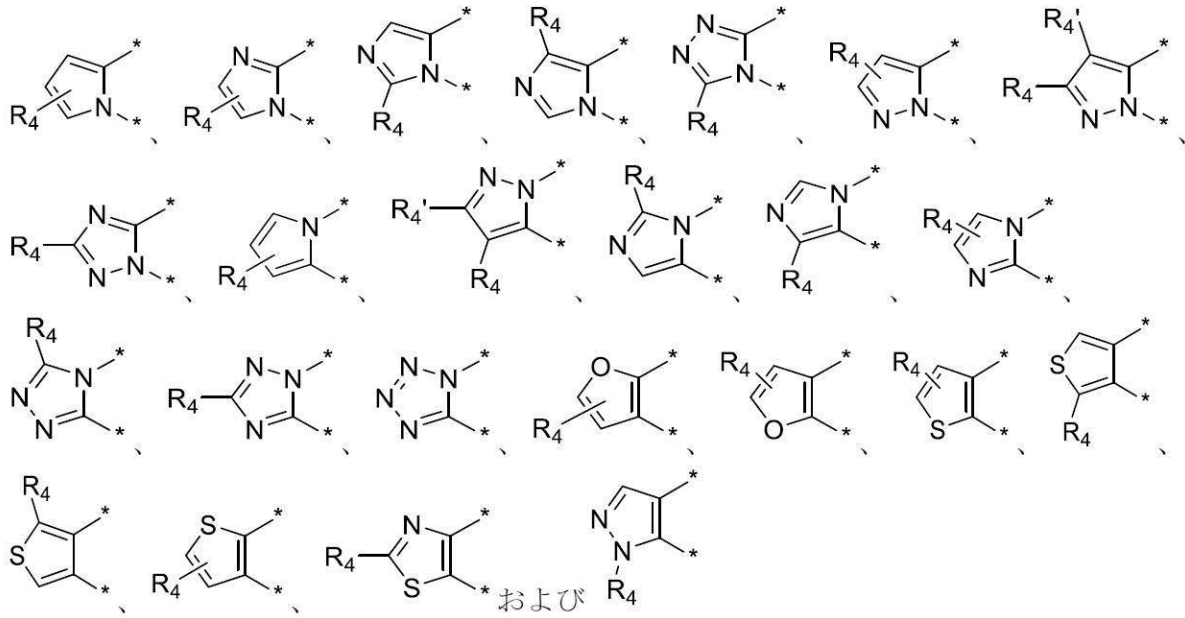
40

## 【0058】

式IIbの化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z環は、以下の基：

50

【化13】

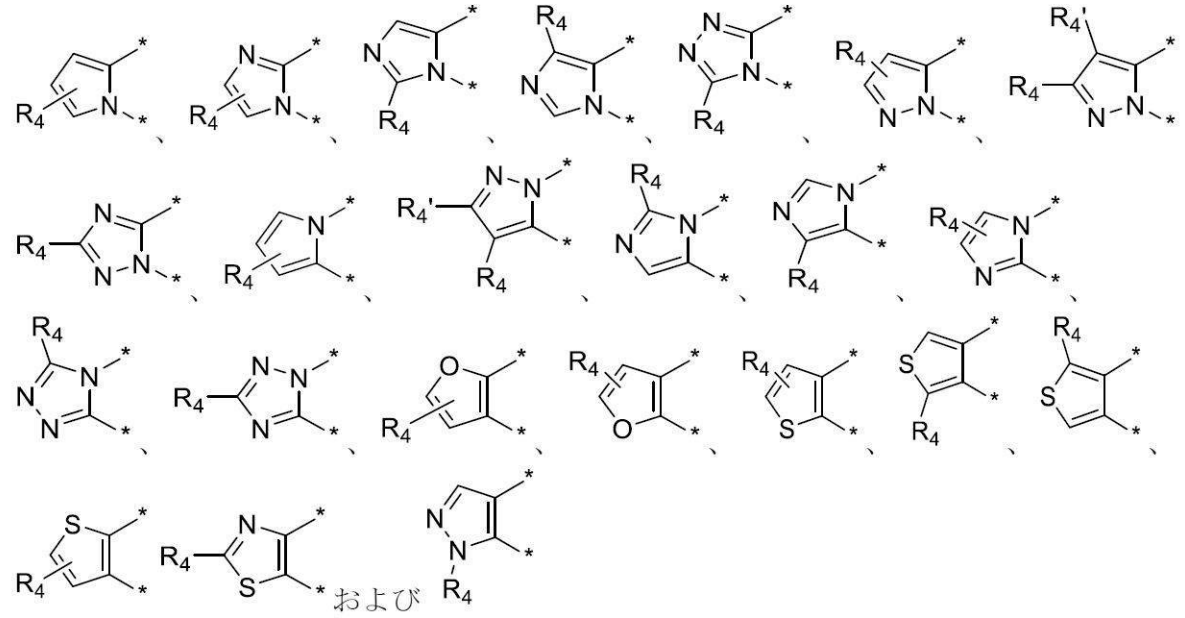


10

から選択され、  
好ましくは、Z環は、以下の基：

20

【化14】

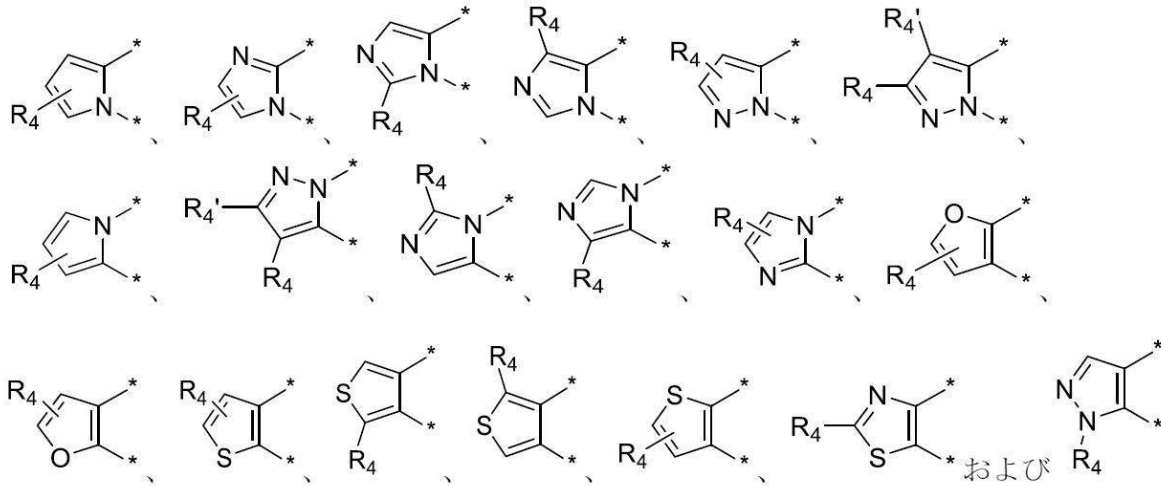


30

から選択され、  
より好ましくは、Z環は、以下の基：

40

## 【化 15】



10

から選択され、

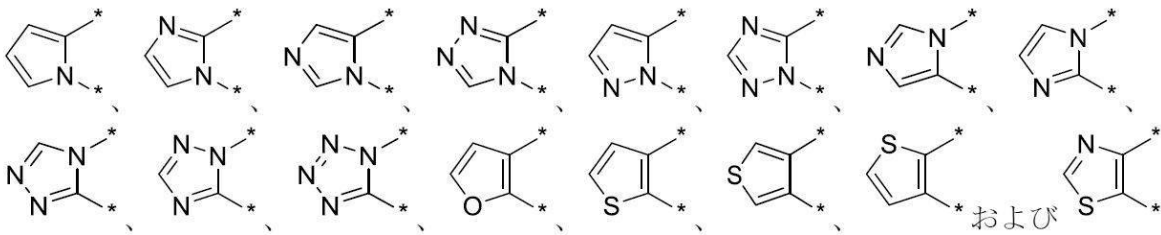
式中、\*は、Z環が化合物の残りの部分に結合している位置を示し、各R<sub>4</sub>は独立して、水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-3アルキルから選択され、各R<sub>4</sub>'は独立して、水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-3アルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、各R<sub>4</sub>は独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素および任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-3アルキルからなる群から選択される。

20

## 【0059】

式II（式IIaおよび式IIbを含む）の化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z環は、以下の基：

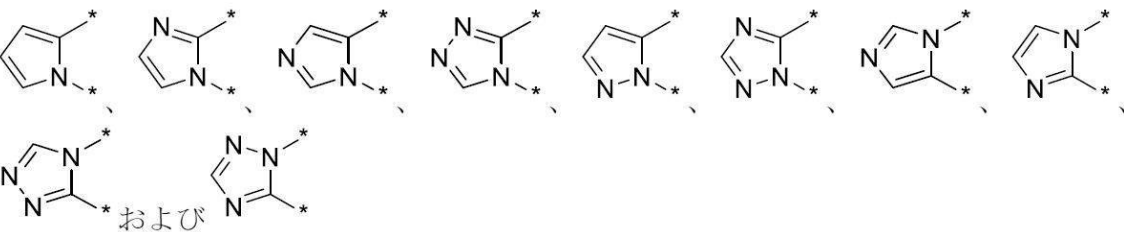
## 【化 16】



30

から選択され、好ましくは、Z環は、以下の基：

## 【化 17】



40

から選択される。

## 【0060】

式II（式IIaおよび式IIbを含む）の化合物の一つまたは複数の実施形態では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>は各々独立して、NおよびCR<sub>1</sub>から選択され、式中、R<sub>1</sub>は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-3アルキル、または任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-3アルコキシであり、より好ましくは、R<sub>1</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-3アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、およびA<sub>3</sub>のうちの一つ

50

のみがNであり、他の二つは独立して、CR<sub>1</sub>であり、好ましくは、R<sub>1</sub>は独立して、H、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。より好ましい実施形態では、A<sub>3</sub>は、CHであり、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>のうちの一方は、Nであり、他方は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、A<sub>1</sub>は、Nであり、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>の両方は、CHである。いくつかの実施形態では、A<sub>2</sub>は、Nであり、A<sub>1</sub>およびA<sub>3</sub>の両方は、CHである。いくつかの実施形態では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、およびA<sub>3</sub>のすべてが、CR<sub>1</sub>であり、各R<sub>1</sub>は独立して、H、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、A<sub>3</sub>は、CHであり、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>のうちの一方は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、ハロゲンであり、より好ましくは、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>の両方は、CHであり、A<sub>1</sub>は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、ハロゲンである。

10

## 【0061】

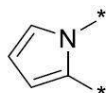
式II (式II aおよび式II bを含む)の化合物の一つまたは複数の実施形態では、各R<sub>1</sub>は、好ましくは独立して、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたC<sub>1-3</sub>アルキルまたは任意選択で置換されたC<sub>1-3</sub>アルコキシである。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>は、任意選択で置換されたC<sub>1-3</sub>アルキルである。好ましくは、R<sub>1</sub>が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、およびアミノ(-NR'R'')などから選択される1~5個の基であってもよく、式中、R'およびR''は各々、好ましくは、独立して、H、任意選択で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル、または任意選択で置換されたC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。好ましくは、R<sub>1</sub>は、C<sub>1-3</sub>アルキルまたはハロゲン化C<sub>1-3</sub>アルキルである。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>は、水素、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>は、水素、またはハロゲンである。

20

## 【0062】

式II (式II aおよび式II bを含む)の化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z環が

## 【化18】



ではない場合、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>は各々独立して、NおよびCR<sub>1</sub>から選択され、式中、R<sub>1</sub>は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたC<sub>1-3</sub>アルキル、または任意選択で置換されたC<sub>1-3</sub>アルコキシであり、より好ましくは、R<sub>1</sub>は、水素、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。好ましい実施形態では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、およびA<sub>3</sub>のうちのひとつのみがNであり、他の二つは独立して、CR<sub>1</sub>であり、好ましくは、R<sub>1</sub>は独立して、H、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。より好ましい実施形態では、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>のうちの一方は、Nであり、他方は、CR<sub>1</sub>であり、A<sub>3</sub>は、CHであり、式中、R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、A<sub>1</sub>は、Nであり、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>の両方は、CHである。いくつかの実施形態では、A<sub>2</sub>は、Nであり、A<sub>1</sub>およびA<sub>3</sub>の両方は、CHである。いくつかの実施形態では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、およびA<sub>3</sub>のすべてが、CR<sub>1</sub>であり、各R<sub>1</sub>は独立して、H、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、A<sub>3</sub>は、CHであり、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>のうちの一方は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンであり、より好ましくは、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>の両方は、CHであり、A<sub>1</sub>は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、C<sub>1-3</sub>アルキルまたはハロゲンである。好ましくは、A<sub>2</sub>は、CHであり、A<sub>1</sub>およびA<sub>3</sub>のうちの一方は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンであり、より好ましくは、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>の両方は、CHであり、A<sub>3</sub>は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、C<sub>1-3</sub>アルキルまたはハロゲンである。

30

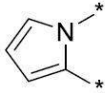
40

## 【0063】

式II bの化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z環が

50

## 【化 19】



である場合、 $A_1$ は $CR_1$ であり、 $A_2$ および $A_3$ は各々独立して、 $N$ または $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルコキシであり、より好ましくは、 $R_1$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ は各々独立して $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は独立して $H$ 、ハロゲン、または $C_{1-3}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ は $CR_1$ であり、 $A_2$ および $A_3$ の両方は $CH$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_2$ は $CR_1$ であり、 $A_1$ および $A_3$ の両方は $CH$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_3$ は $CR_1$ であり、 $A_1$ および $A_2$ の両方は $CH$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ および $A_3$ のすべては、 $CH$ である。好ましくは、 $A_1$ は $CR_1$ であり、 $A_2$ および $A_3$ の両方は $CH$ であり、または $A_1$ および $A_2$ の両方は $CH$ であり、 $A_3$ は $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は $C_{1-3}$ アルキルまたはハロゲンである。

10

## 【0064】

20

式II（式IIaおよび式IIbを含む）の化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $R_6$ は、任意選択で置換された6～14員アリアルまたは任意選択で置換された5～10員ヘテロアリアルである。例示的な6～14員アリアル基はフェニルである。当該5～10員ヘテロアリアルは、ピリジル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびインドリジニル、好ましくはピリジル、ピリミジニル、およびピリダジニルを含むがこれらに限定されない、好ましくは5～10員窒素含有ヘテロアリアルである。好ましくは、 $R_6$ が置換される場合、置換基は、ハロゲン、任意選択で置換されたアルキル（ $C_{1-4}$ アルキルおよびハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキルなど）、任意選択で置換されたアルコキシ（ $C_{1-4}$ アルコキシおよびハロゲン化 $C_{1-4}$ アルコキシなど）、アミノアシル（ $-C(O)-NR'R''$ ）、およびカルボキシルからなる群から選択される1～5個の基であり得る。より好ましくは、 $R_6$ は、少なくとも一つのアミノアシル基で置換されており、好ましくは、 $R_6$ は、任意選択で置換されたアミノアシル基で、パラ位置で置換されている。好ましくは、当該任意選択で置換されたアミノアシルは、 $-C(O)-NR'R''$ であり、式中、 $R'$ および $R''$ は各々独立して、 $H$ 、任意選択で置換された $C_{1-10}$ アルキル、任意選択で置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意選択で置換されたアリアル、または任意選択で置換されたヘテロアリアル、好ましくは $H$ 、任意選択で置換された $C_{1-4}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{3-6}$ シクロアルキルである。好ましくは、当該 $R'$ および $R''$ が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、酸素、およびアミノからなる群から選択される1～5個の基であり得る。好ましくは、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたアルコキシの炭素原子の数は、1～4個であり、好ましくは、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、酸素、およびアミノからなる群から選択される1～5個の基であり得る。いくつかの好ましい実施形態では、 $R_6$ 上の置換基は、少なくともアミノアシル（ $-C(O)-NR'R''$ ）を含み、任意選択で、ハロゲン、 $C_4$ アルキル、およびハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキルの任意の一つまたは二つの基を含む。

30

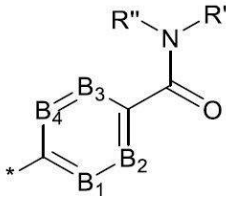
40

## 【0065】

式IIの化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $R_6$ は、以下であり、

50

## 【化 2 0】



式中、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ および $B_4$ は独立して、 $N$ および $CR_7$ からなる群から選択され、 $R_7$ は、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換された炭素環式基、任意選択で置換されたアルケニルおよび任意  
10  
選択で置換されたアルキニルからなる群から選択され、式中、 $R'$ および $R''$ は、各々独立して水素、任意選択で置換された $C_{1-10}$ アルキル、任意選択で置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意選択で置換されたアリールまたは任意選択で置換されたヘテロアリー  
ールである。好ましくは、 $R'$ および $R''$ は各々独立して、水素、任意選択で置換された $C_{1-4}$ アルキル（重水素化 $C_{1-4}$ アルキルを含む）、任意選択で置換された $C_{3-6}$ シク  
ロアルキルである。 $*$ は、当該基が化合物の残りの部分に結合している位置を示す。好ま  
しくは、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、および $B_4$ を含有する基は、フェニル、ピリジル、ピリミジ  
ニル、またはピリダジニルである。好ましくは、 $R_7$ は、 $H$ 、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキ  
ル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、またはハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキルである。好ましくは、 $B_3$   
20  
は、 $N$ であり、 $B_4$ は、 $CR_7$ であり、 $B_1$ および $B_2$ の両方は、 $CH$ であり、 $R_7$ は、  
 $H$ 、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、またはハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキ  
ルである。好ましくは、当該 $R'$ および $R''$ が置換されている場合、置換基は、ハロゲン  
、ヒドロキシ、およびアミノからなる群から選択される1~5個の基であり得る。好まし  
くは、 $R'$ は水素であり、 $R''$ は水素、 $C_3$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロ  
ゲン化 $C_{1-3}$ アルキル、重水素化 $C_{1-3}$ アルキル、またはヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキル  
である。いくつかの実施形態では、 $R'$ は、水素であり、 $R''$ は、水素、 $C_3$ アルキル  
、重水素化 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、またはハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキ  
ルである。

## 【0066】

好ましくは、本明細書に記載される実施形態では、当該 $R_7$ は、ハロゲン、ヒドロキシ  
30  
、およびアミノからなる群から選択される1~5個の置換基によって独立して置換され得  
る、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換  
された炭素環式基、任意選択で置換されたアルケニル、または任意選択で置換されたアル  
キニルである。

## 【0067】

式IIaの化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $n$ は、1または2である。

## 【0068】

式IIaの化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $m$ は、1または2である。

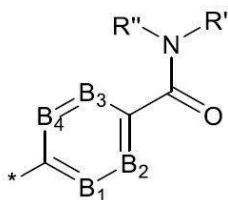
## 【0069】

式IIaの化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $m$ が0である場合、 $W$ は、 $O$ また  
40  
は $CH_2$ である。

## 【0070】

式IIaの化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $W$ は、 $O$ 、 $CH_2$ 、および $N-C$   
 $H_3$ から選択され、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ は各々独立して、 $N$ および $CR_1$ から選択さ  
れ、 $R_6$ は以下であり、

## 【化 2 1】



式中、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、および $B_4$ は独立して、 $N$ および $CR_7$ からなる群から選択され、 $R'$ および $R''$ は各々独立して、水素、任意選択で置換された $C_{10}$ アルキル、任意選択で置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールである。好ましくは、 $R'$ および $R''$ は各々独立して、水素、任意選択で置換された $C_{1-4}$ アルキル、任意選択で置換された $C_{3-6}$ シクロアルキルである。 $R_1$ は、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、および任意選択で置換された炭素環式基、好ましくは、 $H$ 、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキルから選択される。 $R_7$ は、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換された炭素環式基、任意選択で置換されたアルケニル、および任意選択で置換されたアルキニル、好ましくは、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンからなる群から選択される。 $n$ は1または2である。好ましくは、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ は各々独立して、 $N$ および $CR_1$ から選択され、式中、 $R_1$ は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルコキシであり、より好ましくは、 $R_1$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ のうちの一つのみが $N$ であり、他の二つは独立して、 $CR_1$ であり、好ましくは、 $R_1$ は独立して、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ および $A_2$ のうち的一方は、 $N$ であり、他方は、 $CR_1$ であり、 $A_3$ は、 $CH$ であり、式中、 $R_1$ は、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ は、 $N$ であり、 $A_2$ および $A_3$ の両方は、 $CH$ である。いくつかの実施形態では、 $A_2$ は、 $N$ であり、 $A_1$ および $A_3$ の両方は、 $CH$ である。いくつかの実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ のすべてが、 $CR_1$ であり、各 $R_1$ は独立して、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、 $A_3$ は、 $CH$ であり、 $A_1$ および $A_2$ のうち的一方は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンであり、より好ましくは、 $A_2$ および $A_3$ の両方は、 $CH$ であり、 $A_1$ は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキルまたはハロゲンである。好ましくは、 $A_2$ は、 $CH$ であり、 $A_1$ および $A_3$ のうち的一方は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンであり、より好ましくは、 $A_1$ および $A_2$ の両方は、 $CH$ であり、 $A_3$ は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキルまたはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_2$ は $CR_1$ であり、 $A_1$ および $A_3$ の両方は $CH$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_3$ は $CR_1$ であり、 $A_1$ および $A_2$ の両方は $CH$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ および $A_3$ のすべては、 $CH$ である。好ましくは、 $A_1$ は $CR_1$ であり、 $A_2$ および $A_3$ の両方は $CH$ であり、または $A_1$ および $A_2$ の両方は $CH$ であり、 $A_3$ は $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は $C_{1-3}$ アルキルまたはハロゲンである。好ましくは、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、および $B_4$ は、 $N$ および $CR_7$ からなる群から独立して選択され、式中、 $R_7$ は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルコキシであり、より好ましくは、 $R_7$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、 $B_1$ および $B_2$ の両方が $CH$ であり、 $B_3$ が $N$ であり、 $B_4$ が $CR_7$ であり、式中、 $R_7$ が $H$ 、ハロゲン、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルコキシであり、より好ましくは、 $R_7$ が水素、 $C_{1-3}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキル、ま

10

20

30

40

50

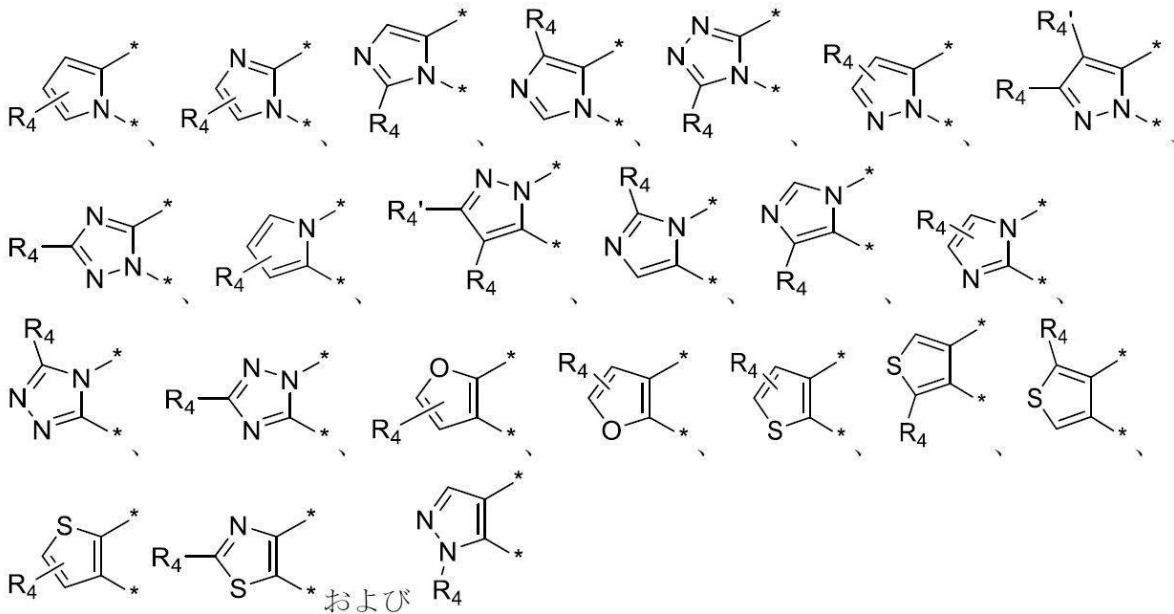
たはハロゲンである。好ましくは、R' および R'' は各々独立して、水素、任意選択で置換された C<sub>1-4</sub>アルキル、任意選択で置換された C<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。好ましくは、当該 R' および R'' が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、およびアミノからなる群から選択される 1 ~ 5 個の基であり得る。好ましくは、R' は水素であり、R'' は水素、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、ハロゲン化 C<sub>1-3</sub>アルキル、重水素化 C<sub>1-3</sub>アルキル、またはヒドロキシ C<sub>1-3</sub>アルキルである。好ましくは、R<sub>7</sub> は、水素、ハロゲン、または任意選択で置換された C<sub>1-3</sub>アルキルである。好ましくは、R<sub>7</sub> は、水素、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲン化 C<sub>1-3</sub>アルキルである。好ましくは、n は 1 または 2 であり、m は 1 または 2 である。より好ましくは、n は 1 であり、m は 1 または 2 である。

10

【0071】

式 I I b の化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z 環が

【化 2 2】

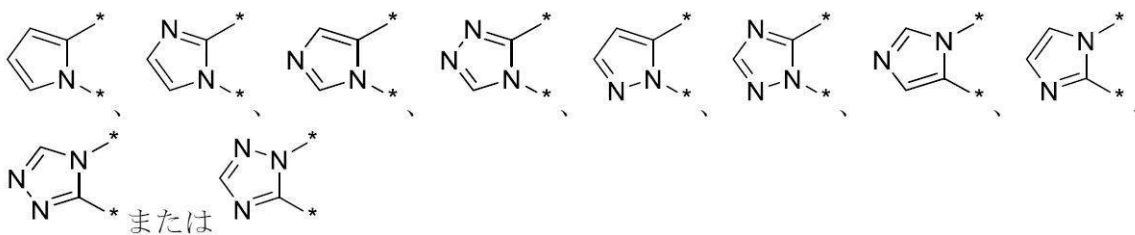


20

30

から選択され、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> および A<sub>3</sub> は各々独立して、N または CR<sub>1</sub> であり、式中、各 R<sub>4</sub> は独立して、水素、ハロゲンおよび任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素、ハロゲンおよび任意選択で置換された C<sub>1-3</sub>アルキルからなる群から選択され、各 R<sub>4'</sub> は、水素、ハロゲンおよび任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素、ハロゲンおよび任意選択で置換された C<sub>1-3</sub>アルキルからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、各 R<sub>4</sub> は、独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素および任意選択で置換された C<sub>1-3</sub>アルキルからなる群から選択され、好ましくは、Z 環は

【化 2 3】

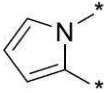


40

から選択され、  
または Z 環は、

50

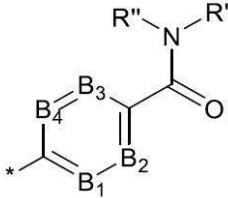
## 【化 2 4】



であり、 $A_1$ は、 $CR_1$ から選択され、 $A_2$ および $A_3$ は、独立して、 $N$ または $CR_1$ であり、

$R_6$ は、以下の群から選択され、

## 【化 2 5】



10

式中、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、および $B_4$ は独立して、 $N$ および $CR_7$ からなる群から選択され、 $R'$ および $R''$ は各々独立して、水素、任意選択で置換された $C_{10}$ アルキル、任意選択で置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールである。好ましくは、 $R'$ および $R''$ は各々独立して、水素、任意選択で置換された $C_{1-4}$ アルキル、任意選択で置換された $C_{3-6}$ シクロアルキルである。 $R_1$ は、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、および任意選択で置換された炭素環式基からなる群から選択される。 $R_7$ は、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換された炭素環式基、任意選択で置換されたアルケニル、および任意選択で置換されたアルキニルからなる群から選択される。好ましくは、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ は各々独立して、 $N$ および $CR_1$ から選択され、式中、 $R_1$ は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルコキシであり、より好ましくは、 $R_1$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ のうちの一つのみが $N$ であり、他の二つは独立して、 $CR_1$ であり、好ましくは、 $R_1$ は独立して、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、 $A_1$ および $A_2$ のうち的一方は、 $N$ であり、他方は、 $CR_1$ であり、 $A_3$ は、 $CH$ であり、式中、 $R_1$ は、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、 $A_1$ は、 $N$ であり、 $A_2$ および $A_3$ の両方は、 $CH$ である。いくつかの実施形態では、 $A_2$ は、 $N$ であり、 $A_1$ および $A_3$ の両方は、 $CH$ である。いくつかの実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ のすべてが、 $CR_1$ であり、各 $R_1$ は独立して、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、 $A_3$ は、 $CH$ であり、 $A_1$ および $A_2$ のうち的一方は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンであり、より好ましくは、 $A_2$ および $A_3$ の両方は、 $CH$ であり、 $A_1$ は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキルまたはハロゲンである。好ましくは、 $A_2$ は、 $CH$ であり、 $A_1$ および $A_3$ のうち的一方は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンであり、より好ましくは、 $A_1$ および $A_2$ の両方は、 $CH$ であり、 $A_3$ は、 $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキルまたはハロゲンである。好ましくは、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、および $B_4$ は、 $N$ および $CR_7$ からなる群から独立して選択され、式中、 $R_7$ は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルコキシであり、より好ましくは、 $R_7$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、 $B_1$ および $B_2$ の両方が $CH$ であり、 $B_3$ が $N$ であり、 $B_4$ が $CR_7$ であり、式中、 $R_7$ が $H$ 、ハロゲン、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルコキシであり、より好ましくは、 $R_7$ が水素、 $C_{1-3}$

20

30

40

50

アルキル、ハロゲン化  $C_{1-3}$  アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、 $R'$  および  $R''$  は各々独立して、水素、任意選択で置換された  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択で置換された  $C_{3-6}$  シクロアルキルである。好ましくは、当該  $R'$  および  $R''$  が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、およびアミノからなる群から選択される 1 ~ 5 個の基であり得る。好ましくは、 $R'$  は水素であり、 $R''$  は水素、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、ハロゲン化  $C_{1-3}$  アルキル、重水素化  $C_{1-3}$  アルキル、またはヒドロキシ  $C_{1-3}$  アルキルである。好ましくは、 $R_7$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、またはハロゲン化  $C_{1-3}$  アルキルである。

【0072】

式 I I の化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および  $A_3$  は各々独立して、 $CR_1$  であり、各  $R_1$  は独立して、 $H$ 、 $C_{1-3}$  アルキル、またはハロゲンであり、 $R_6$  は、 $-C(O)-NR'R''$  で置換され、ハロゲン、 $C_4$  アルキル、およびハロゲン化  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択される一つまたは二つの置換基によって任意選択でさらに置換されたピリジルであり、 $R'$  および  $R''$  は各々独立して、 $H$ 、ヒドロキシで、任意選択で置換された  $C_{1-4}$  アルキル、または  $C_{3-8}$  シクロアルキルである。

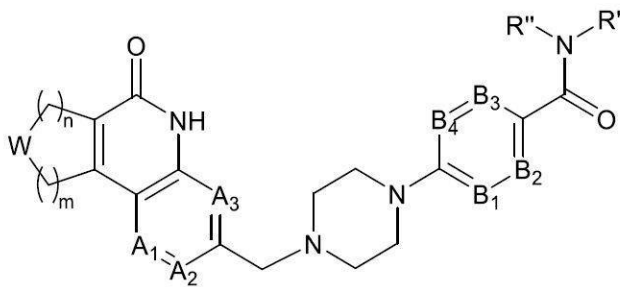
【0073】

式 I I の化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および  $A_3$  は各々独立して、 $CR_1$  であり、各  $R_1$  は独立して、 $H$ 、 $C_{1-3}$  アルキル、またはハロゲンであり、 $R_6$  は、 $-C(O)-NR'R''$  で置換され、ハロゲンおよび  $C_4$  アルキルからなる群から選択される一つまたは二つの置換基によって任意選択でさらに置換されたピリジルであり、 $R'$  および  $R''$  は各々独立して、 $H$ 、ヒドロキシで、任意選択で置換された  $C_4$  アルキル、または  $C_{3-8}$  シクロアルキルである。

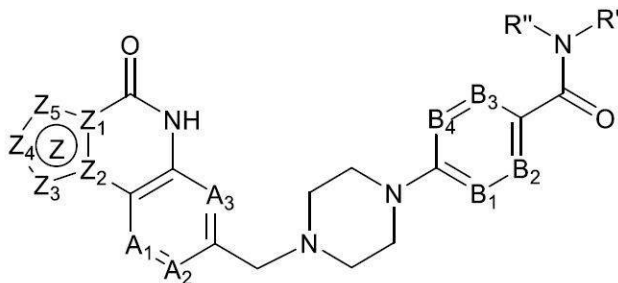
【0074】

本開示における式 I の好ましい化合物の一つの基は、式 I I I (式 I I I a および式 I I I b を含む) の化合物、

【化 26】



(I I I a)



(I I I b)

または立体異性体、互変異性体、 $N$ -オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらの混合物、もしくはそれらのプロドラッグによって表され、式中、

$W$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$ 、 $n$  および  $m$  は、前述の実施形態のいずれかに定義されるとおりであり、

$R'$  および  $R''$  は各々独立して、 $H$ 、任意選択で置換された  $C_{10}$  アルキル、任意選

30

40

50

択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり、または

B<sub>3</sub>およびR'は、結合アミノアシル基と共に、6員複素環式基を形成する。

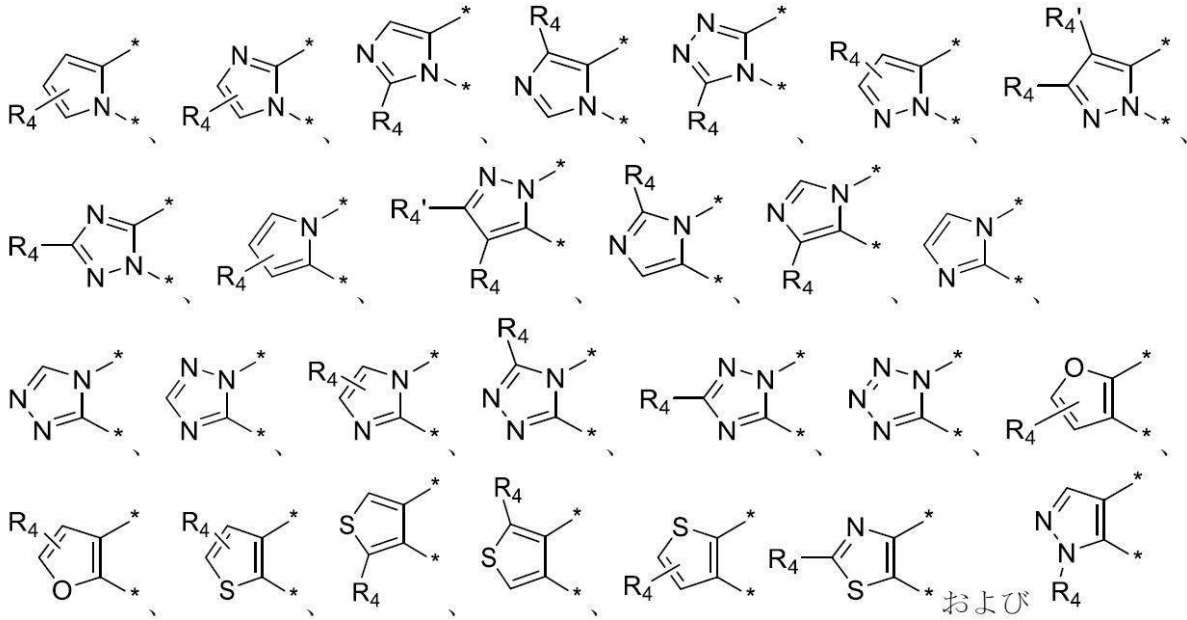
【0075】

式III aの化合物の一つまたは複数の実施形態では、Wは、O、CH<sub>2</sub>、またはN-C<sub>1-3</sub>アルキル、好ましくはO、CH<sub>2</sub>、またはN-CH<sub>3</sub>である。

【0076】

式III bの化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z環は、以下の基：

【化27】



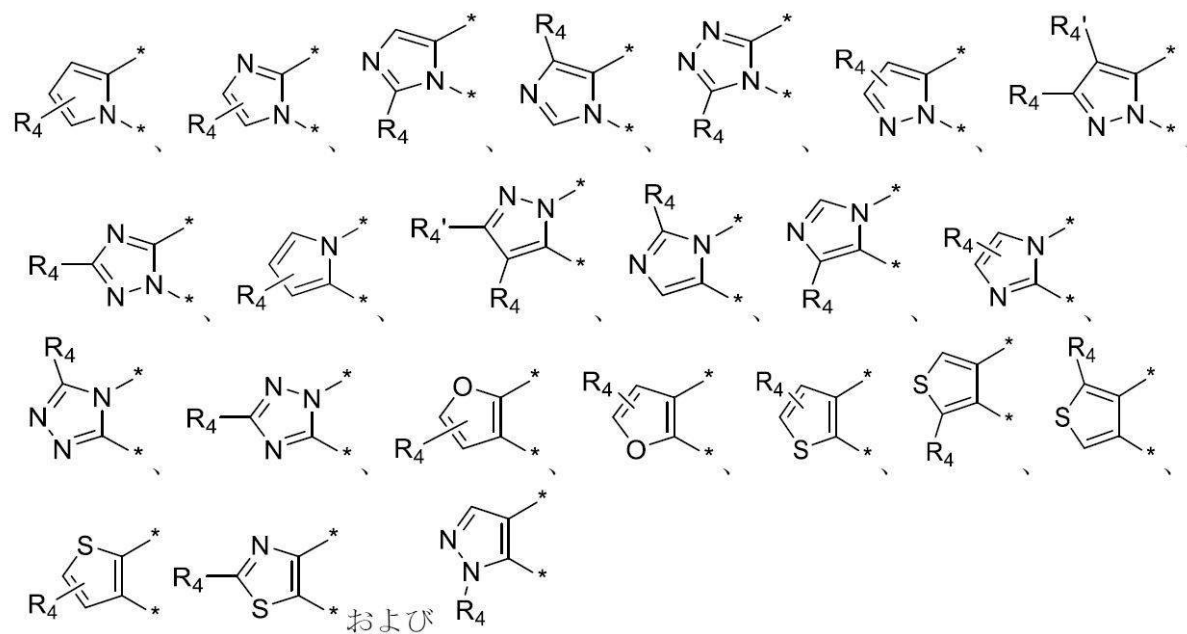
10

20

から選択され、

好ましくは、Z環は、以下の基：

【化28】



30

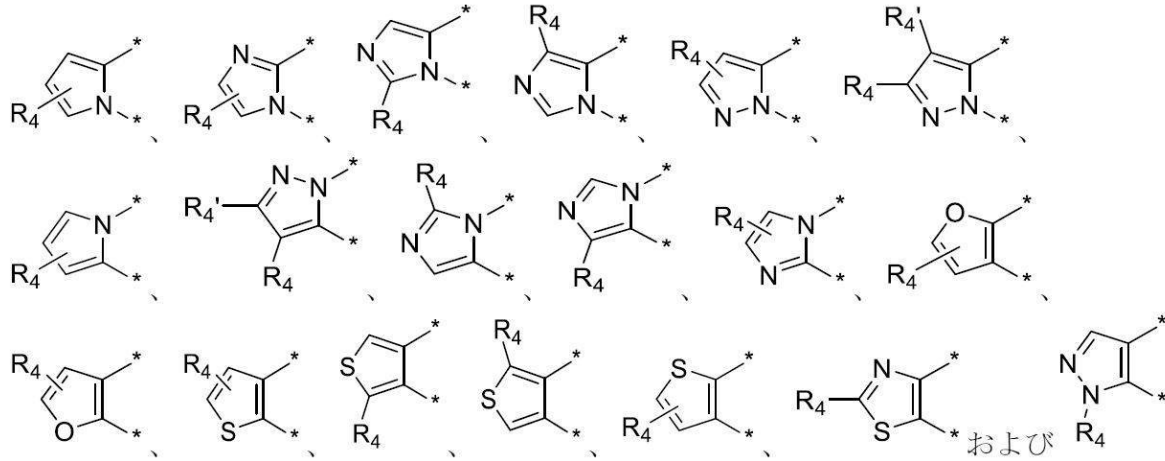
40

から選択され、

より好ましくは、Z環は、以下の基：

50

## 【化 2 9】



10

から選択され、

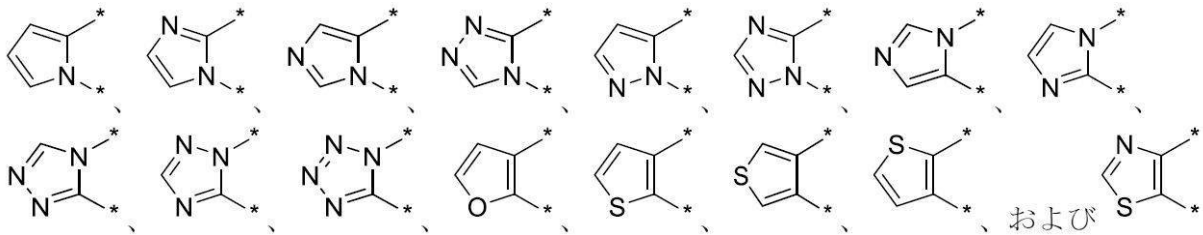
式中、各  $R_4$  は独立して、水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、および任意選択で置換された  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択され、各  $R_4'$  は独立して、水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、および任意選択で置換された  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、各  $R_4$  は独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素および任意選択で置換された  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択される。

20

## 【0077】

式 III (式 III a および式 III b を含む) の化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z 環は、以下の基：

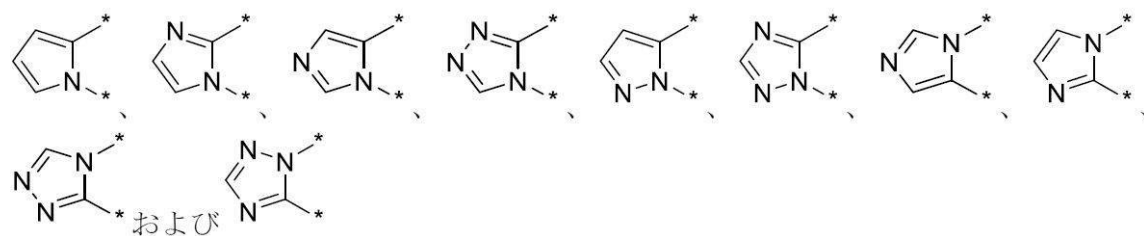
## 【化 30】



30

から選択され、好ましくは、以下の基：

## 【化 31】



40

から選択される。

## 【0078】

式 III (式 III a および式 III b を含む) の化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$  は各々独立して、N および  $CR_1$  から選択され、式中、 $R_1$  は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換された  $C_{1-3}$  アルキル、または任意選択で置換された  $C_{1-3}$  アルコキシであり、より好ましくは、 $R_1$  は、水素、 $C_{1-3}$  アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および  $A_3$  のうち

50

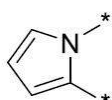
の一つのみがNであり、他の二つは独立して、CR<sub>1</sub>であり、好ましくは、R<sub>1</sub>は独立して、H、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。より好ましい実施形態では、A<sub>3</sub>は、CHであり、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>のうち的一方は、Nであり、他方は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、A<sub>1</sub>は、Nであり、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>の両方は、CHである。いくつかの実施形態では、A<sub>2</sub>は、Nであり、A<sub>1</sub>およびA<sub>3</sub>の両方は、CHである。いくつかの実施形態では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、およびA<sub>3</sub>のすべてが、CR<sub>1</sub>であり、各R<sub>1</sub>は独立して、H、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、A<sub>3</sub>は、CHであり、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>のうち的一方は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、ハロゲンであり、より好ましくは、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>の両方は、CHであり、A<sub>1</sub>は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、ハロゲンである。

10

【0079】

式III (式III aおよび式III bを含む)の化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z環が

【化32】



ではない場合、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>は各々独立して、NおよびCR<sub>1</sub>から選択され、式中、R<sub>1</sub>は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたC<sub>1-3</sub>アルキル、または任意選択で置換されたC<sub>1-3</sub>アルコキシであり、より好ましくは、R<sub>1</sub>は、水素、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。好ましい実施形態では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、およびA<sub>3</sub>のうちの一つのみがNであり、他の二つは独立して、CR<sub>1</sub>であり、好ましくは、R<sub>1</sub>は独立して、H、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。より好ましい実施形態では、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>のうち的一方は、Nであり、他方は、CR<sub>1</sub>であり、A<sub>3</sub>は、CHであり、式中、R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、A<sub>1</sub>は、Nであり、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>の両方は、CHである。いくつかの実施形態では、A<sub>2</sub>は、Nであり、A<sub>1</sub>およびA<sub>3</sub>の両方は、CHである。いくつかの実施形態では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、およびA<sub>3</sub>のすべてが、CR<sub>1</sub>であり、各R<sub>1</sub>は独立して、H、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、A<sub>3</sub>は、CHであり、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>のうち的一方は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンであり、より好ましくは、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>の両方は、CHであり、A<sub>1</sub>は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、C<sub>1-3</sub>アルキルまたはハロゲンである。好ましくは、A<sub>2</sub>は、CHであり、A<sub>1</sub>およびA<sub>3</sub>のうち的一方は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンであり、より好ましくは、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>の両方は、CHであり、A<sub>3</sub>は、CR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>は、C<sub>1-3</sub>アルキルまたはハロゲンである。いくつかの実施形態では、A<sub>2</sub>はCR<sub>1</sub>であり、A<sub>1</sub>およびA<sub>3</sub>の両方はCHであり、式中、R<sub>1</sub>は、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、A<sub>3</sub>はCR<sub>1</sub>であり、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>の両方はCHであり、式中、R<sub>1</sub>は、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>のすべては、CHである。好ましくは、A<sub>1</sub>はCR<sub>1</sub>であり、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>の両方はCHであり、またはA<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>の両方はCHであり、A<sub>3</sub>はCR<sub>1</sub>であり、式中、R<sub>1</sub>はC<sub>1-3</sub>アルキルまたはハロゲンである。

20

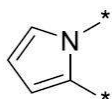
30

40

【0080】

式III bの化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z環が

【化33】



50

である場合、 $A_1$ は $CR_1$ であり、 $A_2$ および $A_3$ は各々独立して、 $N$ または $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルコキシであり、より好ましくは、 $R_1$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。好ましくは、 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ は各々独立して、 $CR_1$ であり、 $R_1$ は独立して、 $H$ 、ハロゲン、または $C_{1-3}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ は $CR_1$ であり、 $A_2$ および $A_3$ の両方は $CH$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_2$ は $CR_1$ であり、 $A_1$ および $A_3$ の両方は $CH$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_3$ は $CR_1$ であり、 $A_1$ および $A_2$ の両方は $CH$ であり、式中、 $R_1$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $A_1$ 、 $A_2$ および $A_3$ のすべては、 $CH$ である。好ましくは、 $A_1$ は $CR_1$ であり、 $A_2$ および $A_3$ の両方は $CH$ であり、または $A_1$ および $A_2$ の両方は $CH$ であり、 $A_3$ は $CR_1$ であり、式中、 $R_1$ は $C_{1-3}$ アルキルまたはハロゲンである。

10

## 【0081】

式III（式III aおよび式III bを含む）の化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、および $B_4$ は独立して、 $N$ および $CR_7$ からなる群から選択され、式中、 $R_7$ は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキル、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルコキシからなる群から選択され、より好ましくは、 $R_7$ は、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。いくつかの好ましい実施形態では、 $B_1$ および $B_2$ の両方は $CH$ であり、 $B_3$ は $N$ であり、 $B_4$ は $CR_7$ であり、式中、 $R_7$ は、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{1-3}$ アルコキシであり、より好ましくは、 $R_7$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキル、またはハロゲンである。

20

## 【0082】

式IIIの化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $R'$ および $R''$ は各々独立して、水素、任意選択で置換された $C_{1-4}$ アルキル、または任意選択で置換された $C_{3-6}$ シクロアルキルであり、好ましくは、 $R'$ は水素であり、 $R''$ は水素、 $C_3$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキル、重水素化 $C_{1-3}$ アルキル、またはヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキルである。

30

## 【0083】

式III aの化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $n$ は、1または2である。

## 【0084】

式III aの化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $m$ は、1または2である。

## 【0085】

式III aの化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $m$ が0である場合、 $W$ は、 $O$ または $CH_2$ である。

## 【0086】

いくつかの好ましい実施形態では、本明細書に記載される当該 $-C(O)-NR'R''$ において、 $R'$ および $R''$ は各々独立して、 $H$ 、 $C_4$ アルキル、または $C_{3-6}$ シクロアルキルである。さらに好ましい実施形態では、 $R'$ は水素であり、 $R''$ は水素または $C_{1-3}$ アルキルである。

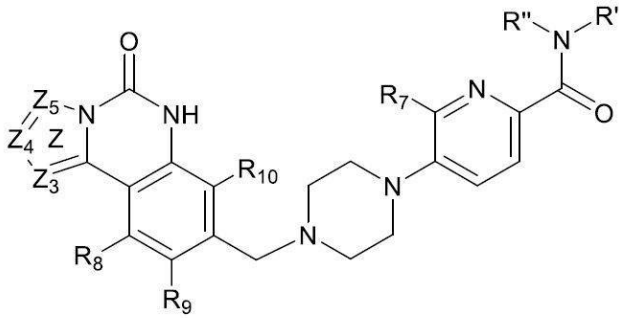
40

## 【0087】

本開示における式Iの好ましい化合物の一つの基は、式IV（式IV a、式IV bおよび式IV cを含む）の化合物、

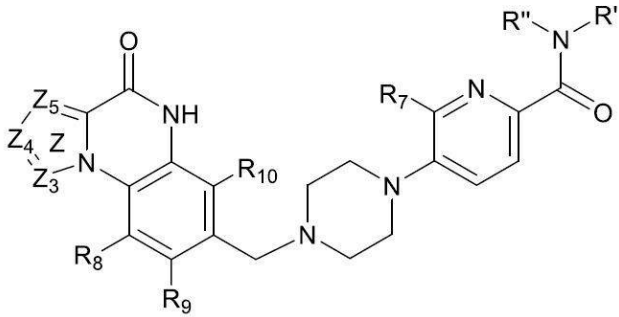
50

## 【化 3 4】



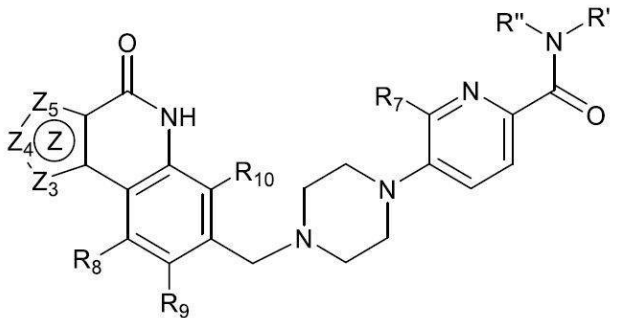
(IV a)

10



(IV b)

20



(IV c)

または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、  
 もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらの混合物、もしくはそれらのブ  
 ロドラッグによって表され、式中、 30

Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、Z<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>、R'およびR''は、前述の実施形態のいずれかに定義されるとお  
 りであり、

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、各々独立して、水素、ハロゲン、任意選択で置換されたアル  
 キル、および任意選択で置換されたアルコキシからなる群から選択される。

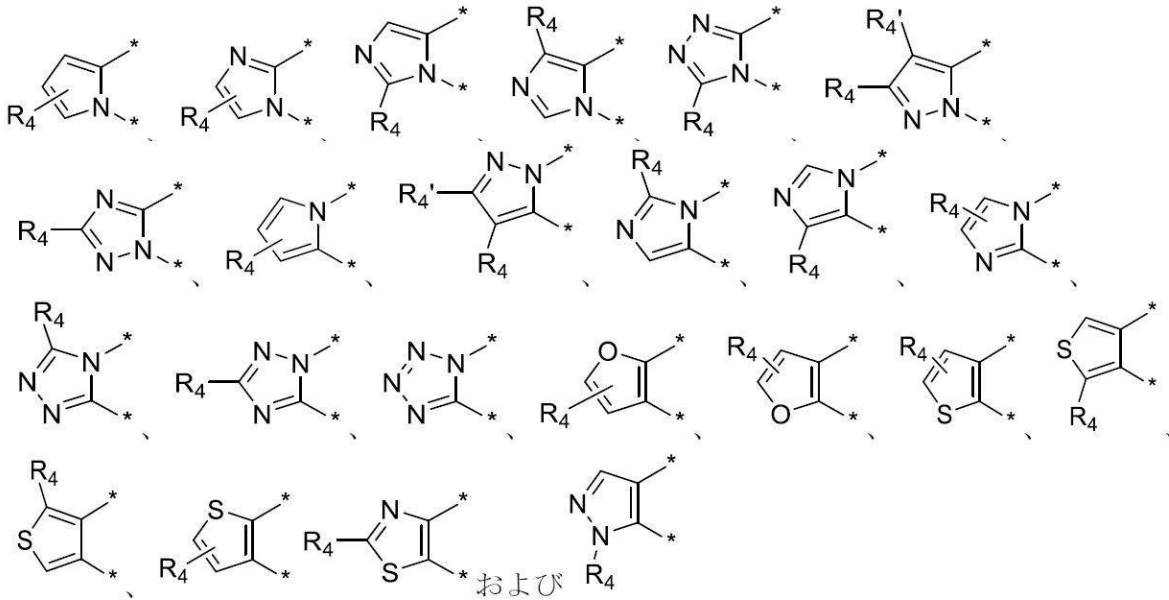
## 【0088】

式IVの化合物の一つまたは複数の実施形態では、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、およびZ<sub>5</sub>を含有する  
 5員環は、以下の基：

40

50

【化 3 5】

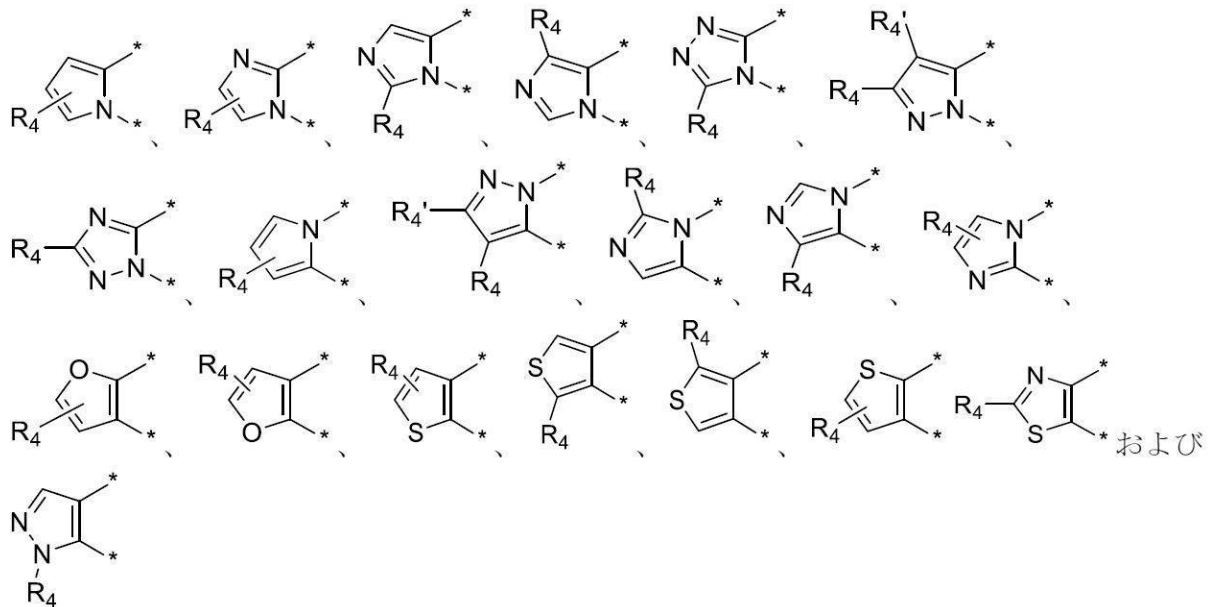


10

20

から選択され、  
好ましくは、Z環は、以下の基：

【化 3 6】



30

40

から選択され、  
式中、各 R<sub>4</sub> は独立して、水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、および任意選択で置換された C<sub>1</sub>-3 アルキルからなる群から選択され、各 R<sub>4</sub>' は独立して、水素、ハロゲン、および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素、ハロゲン、および任意選択で置換された C<sub>1</sub>-3 アルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、各 R<sub>4</sub> は独立して、水素および任意選択で置換されたアルキル、好ましくは水素および任意選択で置換された C<sub>1</sub>-3 アルキルからなる群から選択される。

【0089】

式 IV (式 IV a、式 IV b、および式 IV c を含む) の化合物の一つまたは複数の実

50

施形態では、 $R_8$ 、 $R_9$  および  $R_{10}$  は各々、好ましくは、水素、ハロゲン、任意選択で置換された  $C_{1-3}$  アルキル、または任意選択で置換された  $C_{1-3}$  アルコキシであり、より好ましくは、 $R_8$ 、 $R_9$  および  $R_{10}$  は各々、水素、 $C_{1-3}$  アルキル、またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $R_8$  は、 $C_{1-3}$  アルキルまたはハロゲンであり、 $R_9$  および  $R_{10}$  の両方は、H である。いくつかの実施形態では、 $R_9$  は、 $C_{1-3}$  アルキルまたはハロゲンであり、 $R_8$  および  $R_{10}$  の両方は、H である。いくつかの実施形態では、 $R_8$  および  $R_9$  の両方は、H であり、 $R_{10}$  は、 $C_{1-3}$  アルキルまたはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $R_8$ 、 $R_9$ 、および  $R_{10}$  のすべてが H である。好ましくは、 $R_8$  は  $C_{1-3}$  アルキルまたはハロゲンであり、 $R_9$  および  $R_{10}$  の両方は H であるか、または  $R_8$  および  $R_9$  の両方は H であり、 $R_{10}$  は  $C_{1-3}$  アルキルまたはハロゲンである。

10

【0090】

式 IV (式 IV a、式 IV b、および式 IV c を含む) の化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $R_7$  は、水素、ハロゲン、任意選択で置換された  $C_{1-3}$  アルキル、および任意選択で置換された  $C_{1-3}$  アルコキシからなる群から選択され、好ましくは、 $R_7$  は、H、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1-3}$  アルキル、またはハロゲンである。より好ましくは、 $R_7$  は、H、 $C_{1-3}$  アルキル、またはハロゲンである。

【0091】

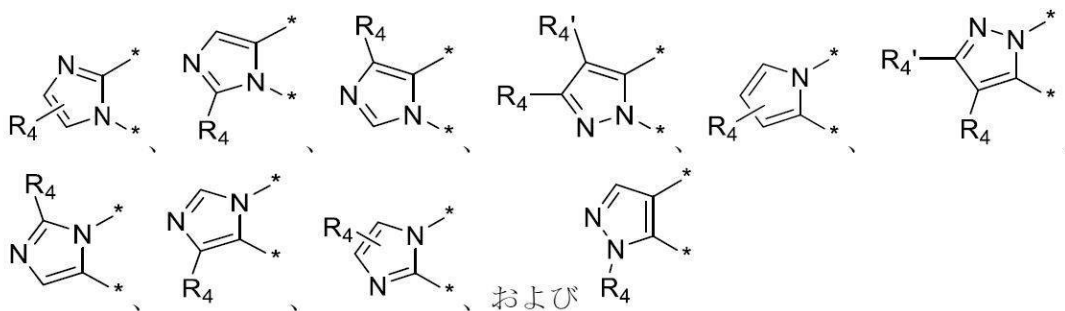
式 IV の化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $R'$  および  $R''$  は各々独立して、水素、任意選択で置換された  $C_{1-4}$  アルキル、または任意選択で置換された  $C_{3-6}$  シクロアルキルであり、好ましくは、 $R'$  は水素であり、 $R''$  は水素、 $C_3$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1-3}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-3}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキルである。好ましくは、 $R'$  は、水素であり、 $R''$  は、水素、 $C_3$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1-3}$  アルキル、またはヒドロキシ  $C_{1-3}$  アルキルである。

20

【0092】

式 IV の化合物の一つまたは複数の実施形態では、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、および  $Z_5$  を含有する 5 員環は、以下の基：

【化 37】



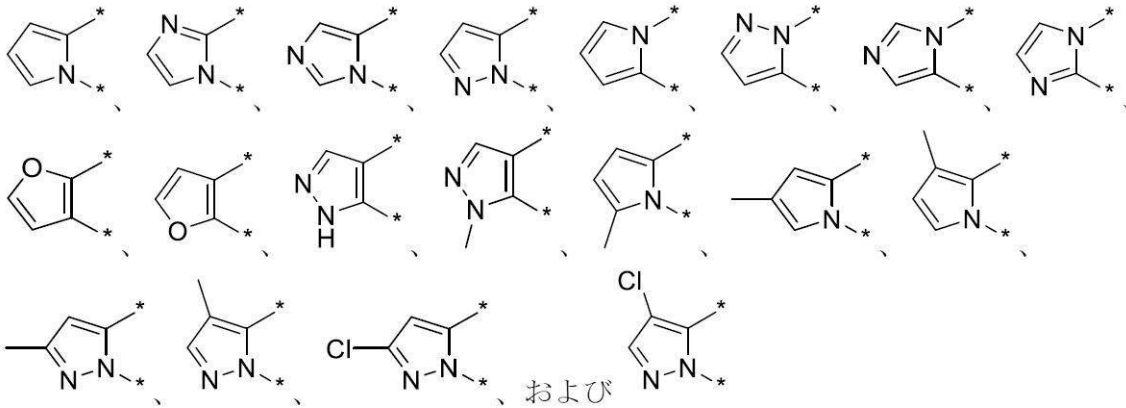
30

から選択され、

式中、各  $R_4$  は独立して、水素および  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択され、各  $R_4'$  は独立して、水素および  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択され、好ましくは、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、および  $Z_5$  を含有する 5 員環は、以下の基：

40

## 【化 3 8】



10

から選択され、

R<sub>7</sub>は、H、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、またはハロゲンであり、

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、およびR<sub>10</sub>は各々、水素、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり、好ましくは、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルまたはハロゲンであり、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>の両方は、Hであるか、またはR<sub>9</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルまたはハロゲンであり、R<sub>8</sub>およびR<sub>10</sub>の両方は、Hであるか、またはR<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>の両方は、Hであり、R<sub>10</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルまたはハロゲンであるか、またはR<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、およびR<sub>10</sub>のすべては、Hで

20

R'およびR''は各々独立して、HまたはC<sub>3</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキルである。

## 【0093】

W、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、Z<sub>5</sub>、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、L、Cy、R<sub>6</sub>、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub>、B<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R'、R''、nおよびmは、上記に別個に記載されるが、記載される特徴、特に好ましい特徴は、本開示において式I（式II、式III、および式IVを含む）の異なる化合物の範囲を形成するために任意に組み合わせられ得ることが理解されるべきである。例えば、本開示の式I（式II、式III、および式IVを含む）の化合物のいくつかの実施形態では、

30

## 【0094】

式Iの好ましい化合物には、限定されるものではないが、

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

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

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

40

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

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

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

50

- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ( 実施例 7 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - 6 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ( 実施例 8 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ( 実施例 9 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ( 実施例 10 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ( 実施例 11 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ( 実施例 12 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ( 実施例 13 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - 6 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ( 実施例 14 ) 、
- 3 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロフェナントリジン - 6 ( 5 H ) - オン ( 実施例 15 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ c ] キノリン - 4 - オン ( 実施例 16 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ c ] キノリン - 4 - オン ( 実施例 17 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 2 - c ] キノリン - 4 ( 2 H ) - オン ( 実施例 18 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 , 5 - ジヒドロフロ [ 3 , 2 - c ] キノリン - 4 ( 2 H ) - オン ( 実施例 19 ) 、
- 3 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 7 , 9 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] [ 1 , 5 ] ナフチリジン - 6 ( 5 H ) - オン ( 実施例 20 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - ピロロ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 - オン ( 実施例 21 ) 、
- 8 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 2 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - ピラノ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 5 - オン ( 実施例 22 ) 、
- 8 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 2 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - ピラノ [ 3 , 4 - c

]キノリン - 5 - オン (実施例 23)、

7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピロロ [1, 2 - a]キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 24)、

7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)イミダゾ [1, 2 - a]キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 25)、

7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)イミダゾ [1, 5 - a]キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 26)、

7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3 - a]キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 27)、

7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピラゾロ [1, 5 - a]キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 28)、

7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5 - a]キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 29)、

8 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)イミダゾ [1, 5 - c]キナゾリン - 5 (6H) - オン (実施例 30)、

8 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)イミダゾ [1, 2 - c]キナゾリン - 5 (6H) - オン (実施例 31)、

8 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3 - c]キナゾリン - 5 (6H) - オン (実施例 32)、

8 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5 - c]キナゾリン - 5 (6H) - オン (実施例 33)、

7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピロロ [1, 2 - a]キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 34)、

7 - ((4 - (2 - クロロ - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピロロ [1, 2 - a]キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 35)、

7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピラゾロ [1, 5 - a]キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 36)、

7 - ((4 - (2 - クロロ - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピラゾロ [1, 5 - a]キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 37)、

7 - ((4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)イミダゾ [1, 5 - a]キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 38)、

7 - ((4 - (2 - クロロ - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)イミダゾ [1, 5 - a]キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 39)、

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

10

20

30

40

50

- ジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 4 0 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 4 1 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 4 2 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 4 3 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 4 4 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 4 5 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 4 6 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 4 7 ) 、
- 8 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピロロ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 実施例 4 8 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ c ] キノリン - 4 - オン ( 実施例 4 9 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ c ] キノリン - 4 - オン ( 実施例 5 0 ) 、
- 8 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル)イミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 実施例 5 1 ) 、
- 8 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル)イミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 実施例 5 2 ) 、
- 8 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1 0 - フルオロイミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 実施例 5 3 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1 - メチルピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 5 4 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2 - メチルピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 5 5 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3 - メチルピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 5 6 ) 、

10

20

30

40

50



- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 7 4 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 7 5 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 7 6 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 7 7 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 7 8 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ c ] キノリン - 4 - オン ( 実施例 7 9 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ c ] キノリン - 4 - オン ( 実施例 8 0 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( シクロプロピルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ c ] キノリン - 4 - オン ( 実施例 8 1 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( シクロプロピルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ c ] キノリン - 4 - オン ( 実施例 8 2 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 8 3 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 8 4 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 3 , 2 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 8 5 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロチエノ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 8 6 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - クロロ - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 8 7 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - クロロ - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 8 8 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 8 9 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( ( メチル - d 3 ) - カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサ

- リン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 9 0 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 9 1 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( シクロプロピルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 9 2 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 8 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 9 3 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 6 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 9 4 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 6 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 9 5 ) 、
- 8 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 10 - フルオロイミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 実施例 9 6 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 9 7 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 9 8 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 9 9 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 100 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジメチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 101 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 102 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 6 - フルオロ - 2 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 103 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) フロ [ 2 , 3 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 104 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] キノリン - 4 - オン ( 実施例 105 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] キノリン - 4 - オン ( 実施例 106 ) 、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラ

- ジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロ - フロ [ 2 , 3 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 0 7 )、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロ - フロ [ 2 , 3 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 0 8 )、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 6 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 0 9 )、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 6 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 1 0 )、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( シクロプロピルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 6 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 1 1 )、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 6 - フルオロ - 2 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 1 2 )、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 4 - ( メチルカルバモイル ) フェニル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 1 3 )、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロチエノ [ 2 , 3 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 1 4 )、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 6 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 1 5 )、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - カルボキシピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 1 6 )、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( N - ( ヒドロキシメチル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 1 7 )、
- 8 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピラゾロ [ 1 , 5 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 実施例 1 1 8 )、
- 8 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1 0 - フルオロイミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 実施例 1 1 9 )、
- 8 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1 0 - フルオロイミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 実施例 1 2 0 )、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル)フロ [ 3 , 2 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 2 1 )、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル)チアゾロ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 2 2 )、
- 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 実施例 1 2 3 )、

10

20

30

40

50



] キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 140)、  
 9 - フルオロ - 7 - ( (4 - (2 - フルオロ - 6 - ( (メチル - d3) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 141)、

6 - フルオロ - 7 - ( (4 - (2 - フルオロ - 6 - ( (メチル - d3) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 - クロロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 142)、

7 - ( (4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - フロ [2, 3 - c] キノリン - 4 (5H) - オン (実施例 143)、

7 - ( (4 - (2 - メチル - 6 - (エチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 144)、

7 - ( (4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロピロロ [1, 2 - a] キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 145)、

7 - ( (4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 2, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 4 - オン (実施例 146)、

7 - ( (4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - クロロ - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 147)、

7 - ( (4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3, 9 - ジフルオロピラゾロ [1, 5 - a] キノキサリン - 4 (5H) - オン (実施例 148)、

7 - ( (4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - フロ [2, 3 - c] キノリン - 4 (5H) - オン (実施例 149)、

8 - ( (4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 7 - フルオロピロロ [1, 2 - c] キナゾリン - 5 (6H) - オン (実施例 150)、

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

#### 【0095】

本開示の化合物の一部は、光学異性体を含む立体異性体として存在し得る。本開示は、すべての立体異性体およびそのような立体異性体のラセミ混合物、ならびに当業者に周知の方法に従って分離され得る個々のエナンチオマーを含む。

#### 【0096】

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

#### 【0097】

本開示の化合物のプロドラッグの例としては、カルボン酸含有化合物の単純なエステル (例えば、当該技術分野で公知の方法に従って、C<sub>1</sub> - 4 アルコールとの縮合によって得られるもの)、ヒドロキシ含有化合物のエステル (例えば、当該技術分野で公知の方法に従って、C<sub>1</sub> - 4 カルボン酸、C<sub>3</sub> - 6 二酸、またはそれらの無水物、例えば、コハク酸無水物およびフマル酸無水物との縮合によって得られるもの)、アミノ含有化合物のイミ

10

20

30

40

50

ン（例えば、当該技術分野で公知の方法に従って、C<sub>1-4</sub>アルデヒドまたはケトンとの縮合によって得られるもの）、アミノ含有化合物のカルバメート、例えば、Leu, et al., (J. Med. Chem. 42: 3623 - 3628 (1999)) および Greenwald, et al., (J. Med. Chem. 42: 3657 - 3667 (1999)) によって記載されるもの、ならびにアルコール含有化合物のアセタールおよびケタール（例えば、当該技術分野で公知の方法に従って、クロロメチルメチルエーテルまたはクロロメチルエチルエーテルとの縮合によって得られるもの）が挙げられる。

【0098】

本開示の化合物は、当業者に公知の方法、または本開示の新規の方法を使用して調製され得る。具体的には、式I（式II、式III、および式IVを含む）を有する本開示の化合物は、スキーム1の例示的な反応によって例示されるように調製することができる。

4 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチルおよびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (Tf<sub>2</sub>O) の N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) の触媒下での反応により、4 - ( ( (トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチルが生成された。4 - ( ( (トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチルおよび (4 - (メトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェニル) ボロン酸の Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> の触媒下での鈴木反応により、4 - (4 - (メトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェニル) - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチルが生成された。4 - (4 - (メトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェニル) - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチルおよび Fe / AcOH の AcOH の触媒下での反応により、4 - オキソ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 7 - カルボン酸メチルが生成された。4 - オキソ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 7 - カルボン酸メチルおよび水素化リチウムアルミニウム (LiAlH<sub>4</sub>) の還元反応により、7 - (ヒドロキシメチル) - 3, 5 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 4 (1H) - オンが生成された。7 - (ヒドロキシメチル) - 3, 5 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 4 (1H) - オンの SOCl<sub>2</sub> での塩素化により、7 - (クロロメチル) - 3, 5 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 4 (1H) - オンが生成された。7 - (クロロメチル) - 3, 5 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 4 (1H) - オンおよび N - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピコリンアミドの DIEA および KI の触媒下での置換反応により、標的化合物 7 - ( (4 - (6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3, 5 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 4 (1H) - オンが生成された。

10

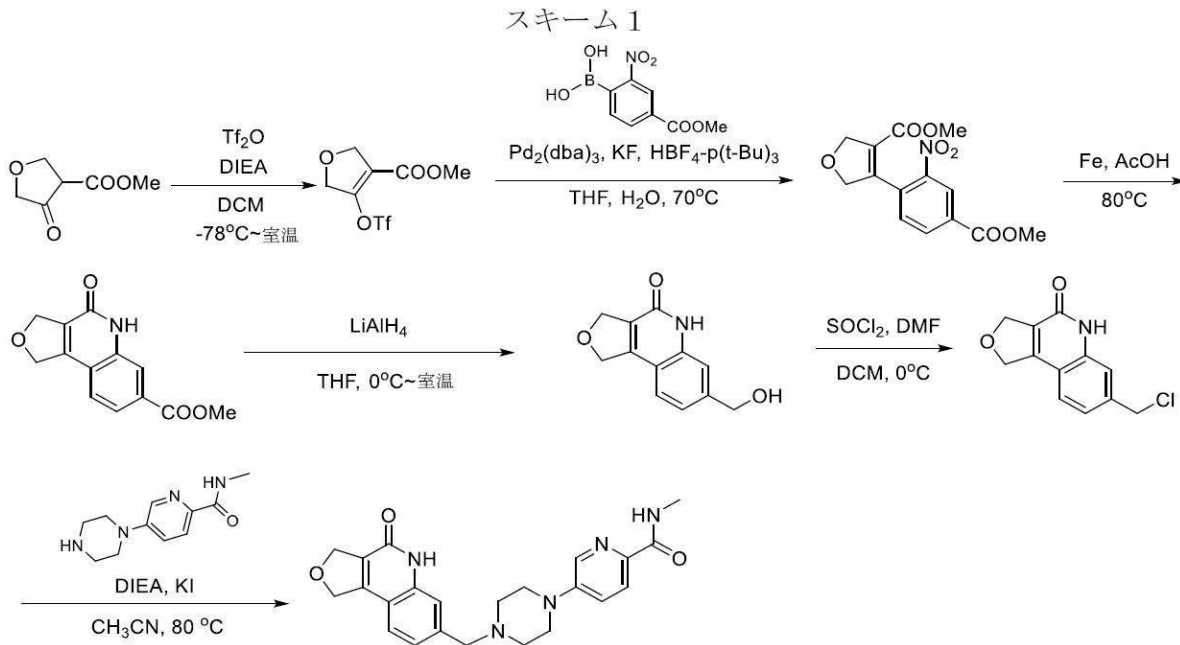
20

30

40

50

## 【化 3 9】



## 【0099】

他の関連化合物は、同様の方法を使用して調製することができる。例えば、N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドを6-フルオロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物7-(4-(2-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3,5-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-4(1H)-オンが生成された。N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドを6-クロロ-N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物7-(4-(2-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3,5-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-4(1H)-オンが生成された。N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドをN,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3,5-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-4(1H)-オンが生成された。N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドを6-クロロ-N-エチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物7-(4-(2-クロロ-6-(エチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3,5-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-4(1H)-オンが生成された。N-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドをN-エチル-6-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物7-(4-(2-メチル-6-(エチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3,5-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-4(1H)-オンが生成された。

20

30

40

## 【0100】

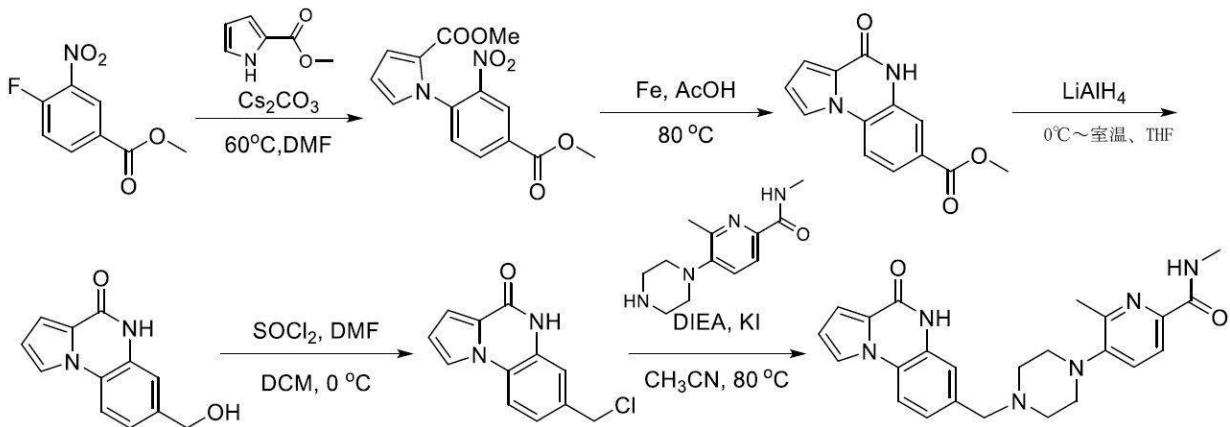
本開示の化合物は、スキーム2の例示的な反応によって例示されるように調製することができる。4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸メチルおよび1H-ピロール-2-カルボン酸メチルのCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の触媒下での置換反応により、1-(4-(メトキシカルボニル)-2-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルが生成された。1-(4-(メトキシカルボニル)-2-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルおよびFe/AcOHのAcOHの触媒下での反応により、4-オキソ-4,5-ジヒドロピロロ[1,2-a]キノキサリン-7-カルボン酸メチルが生成された。

50

4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 7 - カルボン酸メチルおよび LiAlH<sub>4</sub> の還元反応により、7 - ( ヒドロキシメチル ) ピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。7 - ( ヒドロキシメチル ) ピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンの DMF の触媒下での SOCl<sub>2</sub> を用いた塩素化により、7 - ( クロロメチル ) ピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。7 - ( クロロメチル ) ピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンおよび N , 6 - ジメチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドの DIEA および KI の触媒下での置換反応により、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。

【化 4 0】

スキーム 2



【 0 1 0 1】

他の関連化合物は、同様の方法を使用して調製することができる。例えば、1H-ピロール-2-カルボン酸メチルを1H-イミダゾール-2-カルボン酸メチルで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。1H-ピロール-2-カルボン酸メチルを1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチルで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) イミダゾ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。1H-ピロール-2-カルボン酸メチルを1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。1H-ピロール-2-カルボン酸メチルを5-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - メチルピロロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。

【 0 1 0 2】

本開示の化合物は、スキーム 3 の例示的な反応によって例示されるように調製することができる。4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸メチルおよび H<sub>2</sub> の Pd / C の触媒下での低減反応により、3 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸メチルが生成された。3 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸メチルおよび 1H-ピラゾール-5-カルボン酸の DIEA および O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( H A T U ) の触媒下での反応により、4 - フルオロ - 3 - ( 1H-ピラゾール-5-カルボキサミド ) 安息香酸メチルが生成された。4 - フルオロ - 3 - ( 1H-ピラゾール-5-カルボキサミド ) 安息香酸メチルの K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の触媒下での分子内閉環反応により、4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a

10

20

30

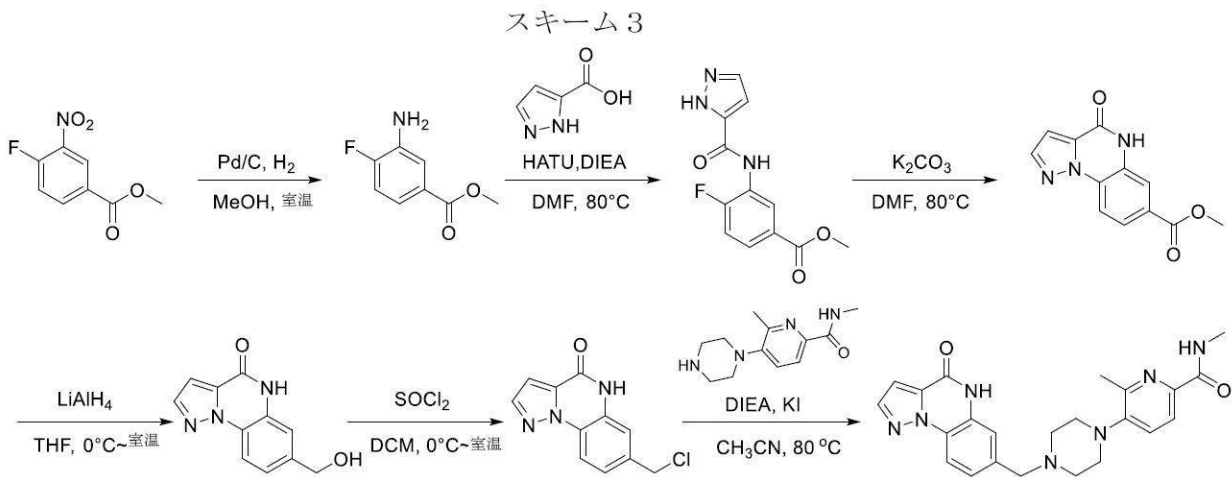
40

50

キノキサリン - 7 - カルボン酸メチルが生成された。4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 7 - カルボン酸メチルおよび  $\text{LiAlH}_4$  の還元反応により、7 - ( ヒドロキシメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。7 - ( ヒドロキシメチル ) ピラゾロ [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンの  $\text{SOCl}_2$  を用いた塩素化により、7 - ( クロロメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。7 - ( クロロメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンおよび N , 6 - ジメチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドの DIEA および KI の触媒下での置換反応により、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。

10

## 【化 4 1】



20

## 【0 1 0 3】

他の関連化合物は、同様の方法を使用して調製することができる。例えば、N , 6 - ジメチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドを 6 - フルオロ - N - メチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。N , 6 - ジメチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドを 6 - クロロ - N - メチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。3 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸メチルを 3 - アミノ - 4 , 5 - ジフルオロ安息香酸メチルで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。3 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸メチルを 3 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - フルオロ安息香酸メチルで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸で置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。

30

40

## 【0 1 0 4】

本開示の化合物は、スキーム 4 の例示的な反応によって例示されるように調製することができる。4 - ホルミル - 3 - ニトロ安息香酸メチル、グリオキサール、および  $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$  の反応により、4 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 3 - ニトロ安息香酸メチ

50

ルが生成された。4 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 3 - ニトロ安息香酸メチルの  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  を用いた還元により、3 - アミノ - 4 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) 安息香酸メチルおよびトリホスゲン ( BTC ) の反応により、5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 8 - カルボン酸メチルが生成された。5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 8 - カルボン酸メチルの  $\text{LiAlH}_4$  を用いた還元により、8 - ( ヒドロキシメチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オンが生成された。8 - ( ヒドロキシメチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オンおよび  $\text{SOCl}_2$  の反応により、8 - ( クロロメチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オンが生成された。8 - ( クロロメチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オンおよび N , 6 - ジメチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドの反応により、標的化合物 8 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オンが生成された。

10

20

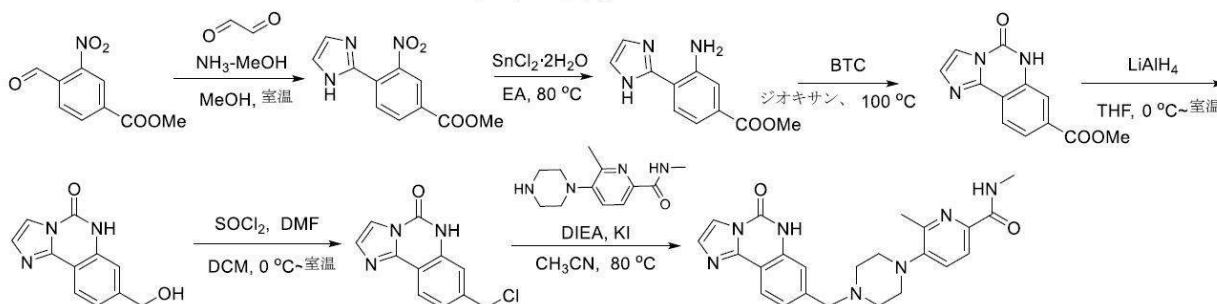
30

40

50

## 【化 4 2】

スキーム 4



## 【 0 1 0 5 】

他の関連化合物は、同様の方法を使用して調製することができる。例えば、N , 6 - ジメチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドを 6 - フルオロ - N - メチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 8 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オンが生成された。N , 6 - ジメチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドを 6 - クロロ - N - メチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 8 - ( ( 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オンが生成された。

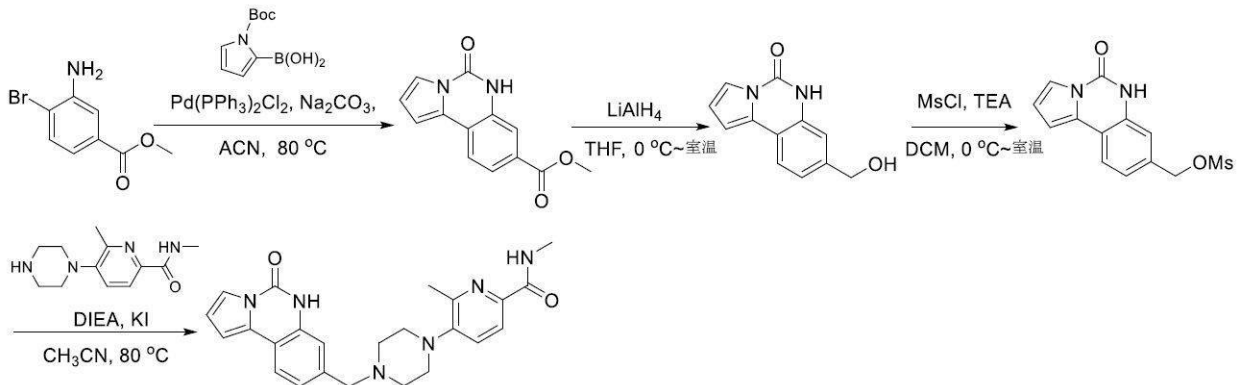
## 【 0 1 0 6 】

本開示の化合物は、スキーム 5 の例示的な反応によって例示されるように調製することができる。3 - アミノ - 4 - プロモ安息香酸メチルおよび ( 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) ボロン酸の  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  の触媒下での反応により、5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 8 - カルボン酸メチルが生成された。5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 8 - カルボン酸メチルの  $\text{LiAlH}_4$  を用いた還元により、8 - ( ヒドロキシメチル ) ピロロ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オンが生成された。8 - ( ヒドロキシメチル ) ピロロ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オンおよび塩化メタンスルホニルのトリエチルアミンの触媒下での反応により、( 5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 8 - イル ) メチルメタンスルホネートが生成された。( 5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 8 - イル ) メチルメタンスルホネートおよび N , 6 - ジメチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドの DIEA および KI の触媒下での反応により、標的化合物 8 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1

-イル)メチル)ピロロ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オンが生成された。

【化43】

スキーム5



10

【0107】

他の関連化合物は、同様の方法を使用して調製することができる。例えば、(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル)ボロン酸を(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸で置き換えると、標的化合物8-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピラゾロ[1,5-c]キナゾリン-5(6H)-オンが生成された。

20

【0108】

本開示の化合物は、スキーム6の例示的な反応によって例示されるように調製することができる。2-オキソシクロペンタン-1-カルボン酸メチルおよびトリフルオロメタンスルホン酸無水物のDIEAの触媒下でのエステル化により、2-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロペンタ-1-エン-1-カルボン酸メチルが生成された。2-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロペンタ-1-エン-1-カルボン酸メチルおよびビス(ピナコラート)ジボロンのPd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の触媒下でのボリル化により、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)シクロペンタ-1-エン-1-カルボン酸メチルが生成された。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)シクロペンタ-1-エン-1-カルボン酸メチルおよび4-ブromo-3-フルオロ-5-ニトロ安息香酸メチルのPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の触媒下での鈴木反応により、3-フルオロ-4-(2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-5-ニトロ安息香酸メチルが生成された。3-フルオロ-4-(2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-5-ニトロ安息香酸メチルおよびFe/AcOHの反応により、9-フルオロ-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c]キノリン-7-カルボン酸メチルが生成された。9-フルオロ-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c]キノリン-7-カルボン酸メチルのLiAlH<sub>4</sub>を用いた還元により、9-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[c]キノリン-4-オンが生成された。9-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[c]キノリン-4-オンのDMFの触媒下でのSOCl<sub>2</sub>を用いた塩素化により、9-フルオロ-7-(クロロメチル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[c]キノリン-4-オンが生成された。9-フルオロ-7-(クロロメチル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[c]キノリン-4-オンおよびN,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミドのDIEAおよびKIの触媒下での反応により、標的化合物7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-9-フルオロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[c]キノリン-4-オン

30

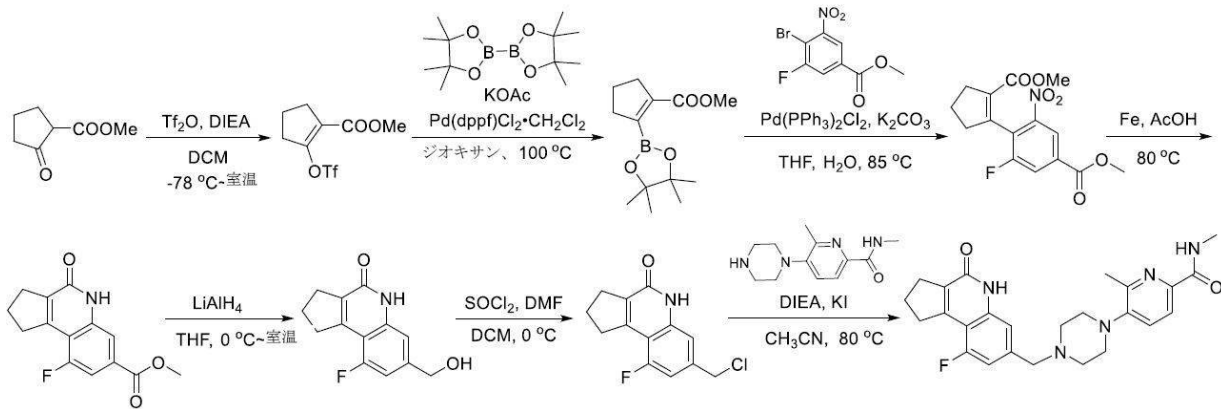
40

50

が生成された。

【化 4 4】

スキーム 6



10

【0109】

他の関連化合物は、同様の方法を使用して調製することができる。例えば、N, 6 - ジメチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル)ピコリンアミドを 6 - フルオロ - N - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7 - ( (4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [c]キノリン - 4 - オンが生成された。N, 6 - ジメチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル)ピコリンアミドを N - シクロプロピル - 6 - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7 - ( (4 - (2 - メチル - 6 - (シクロプロピルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [c]キノリン - 4 - オンが生成された。N, 6 - ジメチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル)ピコリンアミドを N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル)ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7 - ( (4 - (2 - フルオロ - 6 - (シクロプロピルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロ - 1, 2, 3, 5 - テトラ

20

30

【0110】

本開示の化合物は、スキーム 7 の例示的な反応によって例示されるように調製することができる。3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリドおよび 5 - ブロモ - 2, 3 - ジフルオロアニリンの NaH の触媒下での反応により、N - (5 - ブロモ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドが生成された。N - (5 - ブロモ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドおよび K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の反応により、7 - ブロモ - 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a]キノキサリン - 4 (5 H) - オンが生成された。7 - ブロモ - 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a]キノキサリン - 4 (5 H) - オンおよび (トリブチルスタニル)メタノールの XphosPdG<sub>2</sub> の触媒下での反応により、9 - フルオロ - 7 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a]キノキサリン - 4 (5 H) - オンが生成された。9 - フルオロ - 7 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a]キノキサリン - 4 (5 H) - オンおよび SOCl<sub>2</sub> の DMF の触媒下での反応により、7 - (クロロメチル) - 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a]キノキサリン - 4 (5 H) - オンが生成された。7 - (クロロメチル) - 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a]キノキサリン - 4 (5 H) - オンおよび 6 - フルオロ - N - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル)ピコリンアミドの KI および DIEA の触媒下での反応により、標的化合物 7 - ( (4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル)キノキサリン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)

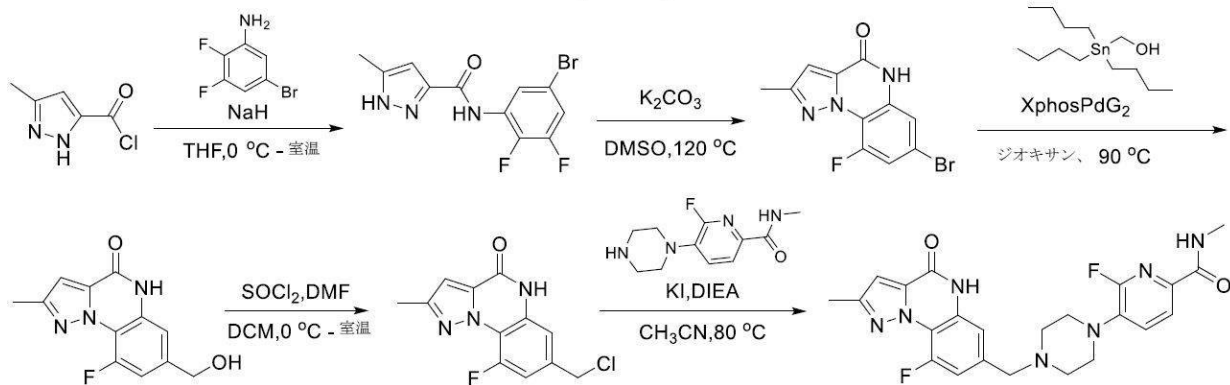
40

50

- 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。

【化 4 5】

スキーム 7



10

【 0 1 1 1】

他の関連化合物は、同様の方法を使用して調製することができる。例えば、6 - フルオロ - N - メチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドを N , 6 - ジメチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) キノキサール - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリドを 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリドで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) キノキサール - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 3 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリドを 3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリドで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) キノキサール - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - クロロ - 9 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリドを 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリドで置き換え、5 - プロモ - 2 , 3 - ジフルオロアニリンを 3 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロアニリンで置き換え、および 6 - フルオロ - N - メチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドを N , 6 - ジメチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 6 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。5 - プロモ - 2 , 3 - ジフルオロアニリンを 3 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロアニリンで置き換え、および 6 - フルオロ - N - メチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドを N , 6 - ジメチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) キノキサール - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 6 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリドを 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリドで置き換え、5 - プロモ - 2 , 3 - ジフルオロアニリンを 3 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロアニリンで置き換え、および 6 - フルオロ - N - メチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドを N , 6 - ジメチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミドで置き換えると、標的化合物 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 6 - フルオロ - 2 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンが生成された。

20

30

40

【 0 1 1 2】

50

本開示の化合物は、スキーム 8 の例示的な反応によって例示されるように調製することができる。4 - プロモチオフエン - 3 - カルボン酸メチルおよび (2 - アミノ - 4 - (メトキシカルボニル)フェニル) ボロン酸の NaOAc および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> の触媒下での反応により、4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロチエノ [3, 4 - c] キノリン - 7 - カルボン酸メチルが生成された。4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロチエノ [3, 4 - c] キノリン - 7 - カルボン酸メチルおよび LiAlH<sub>4</sub> の反応により、7 - (ヒドロキシメチル)チエノ [3, 4 - c] キノリン - 4 (5H) - オンが生成された。7 - (ヒドロキシメチル)チエノ [3, 4 - c] キノリン - 4 (5H) - オンおよび SOCl<sub>2</sub> の DMF の触媒下での反応により、7 - (クロロメチル)チエノ [3, 4 - c] キノリン - 4 (5H) - オンが生成された。7 - (クロロメチル)チエノ [3, 4 - c] キノリン - 4 (5H) - オンおよび N, 6 - ジメチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル)ピコリンアミドの K I および D I E A の触媒下での反応により、標的化合物 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)キノリン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)チエノ [3, 4 - c] キノリン - 4 (5H) - オンが生成された。

10

20

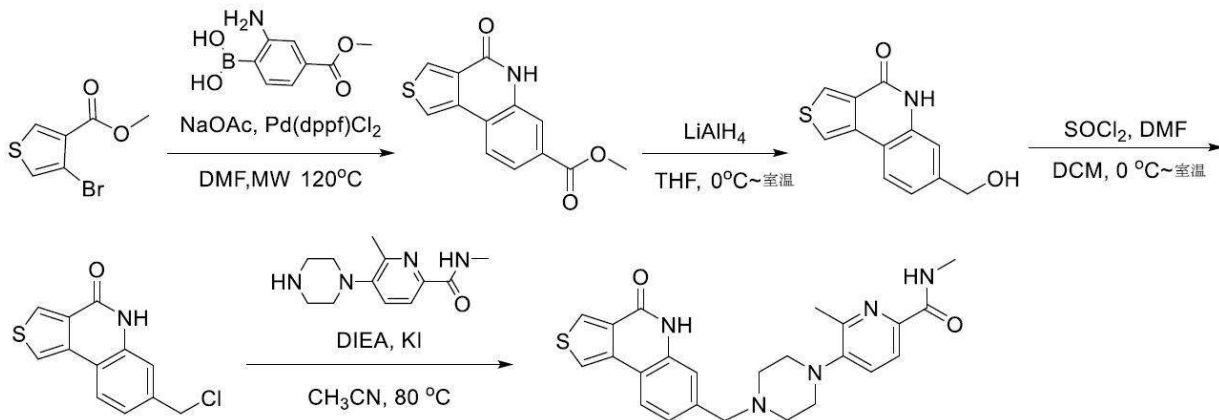
30

40

50

【化 4 6】

スキーム 8



【0 1 1 3】

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

【0 1 1 4】

本開示の重要な態様は、式 I (式 I I、式 I I I、および式 I V を含む) の化合物が P A R P 阻害剤、特に選択的な P A R P 1 阻害剤であるという発見である。したがって、式 I (式 I I、式 I I I、および式 I V を含む) の化合物、または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらの混合物、もしくはそれらのプロドラッグは、P A R P 活性 (特に P A R P 1 活性) の阻害に应答する様々な疾患もしくは状態を治療するために使用され得るか、または P A R P 活性 (特に P A R P 1 活性) の阻害に应答する疾患もしくは状態を治療または予防するための薬剤を調製するために使用され得る。

## 【 0 1 1 5 】

本開示では、PARP活性（特にPARP1活性）の阻害に応答する疾患または状態は、がんを含む。がんは、固形腫瘍または血液腫瘍であり得、これらに限定されないが、肝臓がん、黒色腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、乳がん、卵巣がん、肺がん（小細胞肺がんなど）、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、精巣がん、軟部組織肉腫、原発性マクログロブリン血症、膀胱がん、慢性骨髄性白血病、原発性脳がん、悪性黒色腫、胃がん、結腸がん、悪性膵島腫瘍、悪性カルチノイドがん、絨毛がん、菌状息肉腫、頭頸部がん、骨肉腫、膵臓がん、急性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、横紋筋肉腫、カポジ肉腫、尿生殖器がん、甲状腺がん、食道がん、悪性高カルシウム血症、子宮頸部過形成、腎細胞がん、子宮内膜がん、真性多血症、特発性血小板血症、副腎皮質がん、皮膚がん、および前立腺がんを含む。好ましくは、がんは、PARP活性、特にPARP1活性の阻害に応答する。

10

## 【 0 1 1 6 】

したがって、本開示は、PARP活性（特にPARP1活性）の阻害に応答する疾患または状態の治療または予防のための方法を含み、方法は、それを必要とする対象（特に哺乳動物、より具体的には、ヒト）に、有効量の式I（式II、式III、および式IVを含む）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらの混合物、もしくはそれらのプロドラッグ、あるいは有効量の式I（式II、式III、および式IVを含む）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩、もしくはそれらの混合物、もしくはそれらのプロドラッグを含む医薬組成物を投与することを含む。

20

## 【 0 1 1 7 】

治療方法を実施する際に、有効量の医薬調製物が、これらの障害のうちの一つまたは複数の症状を呈する個体に投与される。医薬調製物は、がんおよび他の疾患の治療のために、経口、静脈内、局所、または局所適用のために製剤化された、治療有効量の式I（式II、式III、および式IVを含む）の化合物を含む。量は、障害の一つまたは複数の症状を改善または除去するのに有効である。特定の疾患を治療するための化合物の有効量は、疾患に関連する症状を改善するか、または何らかの様式で低減するのに十分である量である。そのような量は、単回投与として投与され得るか、または有効なレジメンに従って投与され得る。量は疾患を治癒し得るが、典型的には、疾患の症状を改善するために投与される。典型的には、症状の所望の改善を達成するために、反復投与が必要とされる。

30

## 【 0 1 1 8 】

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

## 【 0 1 1 9 】

本開示の別の実施形態は、少なくとも一つの公知の抗がん剤またはその薬学的に許容可能な塩を組み合わせた、PARP阻害剤として式I（式II、式III、および式IVを含む）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、同位体置換誘導体、もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩およびそれらのプロドラッグを含む、がんを治療または予防するのに有効な医薬組成物を対象とする。特に、本明細書の化合物は、ATM阻害剤、ATR阻害剤、Wee1阻害剤、DNA-PK阻害剤；Volinota、Romididesin、PapisetaおよびBailestaなどのHDAC阻害剤；Chk1/2阻害剤、パポシニブなどのCDK4/6阻害剤を含む細胞分裂に関連する他の抗がん剤；USP1阻害剤、PRMT5阻害剤、Pol阻害剤、RAD51阻害剤を含む他の標的抗がん剤など、DNA損傷および修復の機構に関連する他の抗がん剤と組み合わせることができる。抗がん併用療法に使用され得る他の公知の抗が

40

50

ん剤としては、これらに限定されないが、ブスルファン、メルファラン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ベンダムスチン、シスプラチン、マイトマイシンC、プレオマイシン、およびカルボプラチンなどのアルキル化剤；カンプトテシン、イリノテカン、およびトポテカンなどのトポイソメラーゼI阻害剤；ドキソルビシン、エピルビシン、アクラシノマイシン、ミトキサントロン、エリブチニウム、およびエトポシドなどのトポイソメラーゼII阻害剤；5-アザシチジン、ゲムシタピン、5-フルオロウラシル、カペシタピン、およびメトトレキサートなどのRNA/DNA代謝拮抗剤；5-フルオロ-2'-デオキシ-ウリジン、フルダラビン、ネララビン、アラ-C、プララトレキサート、ペメトレキサド、ヒドロキシ尿素、およびチオグアニンなどのDNA代謝拮抗剤；コルヒチン、ビンブラスチン、ビנקリスチン、ビノレルピン、パクリタキセル、イキサベピロン、カバジタキセル、およびドセタキセルなどの抗有糸分裂剤；mAb、パニツムマブ、ネシツムマブ、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、ラムシルマブ、ペバシズマブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、ブレンツキシマブ、ダラツムマブ、エロツズマブ、オフアツムマブ、ジヌツキシマブ、ブリナツモマブ、イピリムマブ、アバスチン、ハーセプチン、およびマブテラなどの抗体；T-DM1、トラスツズマブデルクステカン、トラスツズマブエムタンシン、ダトポタマブデルクステカン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ブレンツキシマブベドチン、イノツズマブオゾガマイシン、サシツズマブゴピテカン、エンホルツマブベドチン、ベランタマブマホドチンなどの抗体-薬物複合体(ADC)；イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、アフアチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、エルロチニブ、ラバチニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、アフリベルセプト、スニチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、イブルチニブ、カボザンチニブ、レンパチニブ、バンデタニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、アキシチニブ、テムシロリムス、イデラリシブ、パゾパニブ、トーリセル、およびエベロリムスなどのキナーゼ阻害剤が挙げられる。抗がん併用療法に使用され得る他の公知の抗がん剤としては、タモキシフェン、レトロゾール、フルベストラント、ミトグアゾン、オクトレオチド、レチノイン酸、ヒ素、ゾレドロン酸、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、ビスモデギブ、ソニデギブ、デノスマブ、サリドマイド、レナリドミド、ベネトクラクス、アルデスロイキン(組換えヒトインターロイキン-2)、およびシプリューセル-T(前立腺がん治療ワクチン)が挙げられる。

#### 【0120】

本開示の方法を実施する際に、本開示の化合物は、単一の医薬組成物中の少なくとも一つの公知の抗がん剤と一緒に投与され得る。あるいは、本開示の化合物は、少なくとも一つの公知の抗がん剤とは別個に投与され得る。一実施形態では、本開示の化合物および少なくとも一つの公知の抗がん剤は、実質的に同時に投与され、すなわち、化合物が同時に血液中の治療レベルに到達することを条件として、すべての薬剤は、同時にまたは順次投与される。別の実施形態では、本開示の化合物および少なくとも一つの公知の抗がん剤は、化合物が血液中の治療レベルに到達することを条件として、個々の用量スケジュールに従って投与される。

#### 【0121】

本開示の別の実施形態は、腫瘍を阻害するためのバイオコンジュゲートを対象とする。バイオコンジュゲートは、本明細書に記載される化合物、およびトラスツズマブもしくはリツキシマブなどの少なくとも一つの公知の治療上有用な抗体、またはEGFもしくはFGFなどの成長因子、またはIL-2もしくはIL-4などのサイトカイン、または細胞表面に結合することができる任意の分子からなる。抗体および他の分子は、本明細書に記載される化合物をその標的に送達することができ、それを有効な抗がん剤とすることができる。バイオコンジュゲートはまた、トラスツズマブまたはリツキシマブなどの治療上有用な抗体の抗がん効果を増強し得る。

#### 【0122】

10

20

30

40

50

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

【 0 1 2 3 】

本開示のさらに別の実施形態は、式 I (式 I I、式 I I I、および式 I Vを含む) の P A R P 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくはそのプロドラッグを含む、がんの術後治療に有効な医薬組成物を対象とする。本開示はまた、腫瘍を外科的に除去し、次いで、哺乳動物を本明細書に記載される医薬組成物で治療することによって、がんを治療する方法に関する。

10

【 0 1 2 4 】

本開示の医薬組成物は、本開示の化合物を、その意図される目的を達成するために有効な量で含むすべての医薬調製物を含む。個々のニーズは異なるが、医薬調製物中の各成分の最適な量の決定は、当該技術分野の技術範囲内である。典型的には、化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物に、一日当たり体重 1 k g 当たり約 0 . 0 0 2 5 ~ 5 0 m g の用量で経口投与されてもよい。好ましくは、およそ 0 . 0 1 m g / k g 体重 ~ およそ 1 0 m g / k g 体重が経口投与される。公知の抗がん剤も投与される場合、その意図される目的を達成するために有効な量で投与される。そのような公知の抗がん剤の最適量は、当業者に周知である。

20

【 0 1 2 5 】

単位経口用量は、およそ 0 . 0 1 ~ およそ 5 0 m g、好ましくは、およそ 0 . 1 ~ およそ 1 0 m g の本開示の化合物を含み得る。単位用量は、各々がおよそ 0 . 1 ~ およそ 5 0 m g、好都合におよそ 0 . 2 5 ~ 1 0 m g の本開示の化合物またはその溶媒和物を含む、一日一つまたは複数の錠剤で一回または複数回投与され得る。

【 0 1 2 6 】

局所用製剤において、本開示の化合物は、担体 1 グラム当たりおよそ 0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g の濃度で存在し得る。

【 0 1 2 7 】

本開示の化合物は、化学原材料として投与され得る。本開示の化合物はまた、薬学的に許容可能な担体 (賦形剤および補助剤を含む) を含む好適な医薬調製物の一部として投与されてもよく、これは、化合物の薬学的に許容可能な調製物への加工を容易にする。好ましくは、医薬調製物、特に経口調製物、および好ましい投与に使用されるもの、例えば、錠剤、ドラッグ ( d r a g g e r )、およびカプセル、ならびに注射または経口投与に好適な溶液は、賦形剤とともに、およそ 0 . 0 1 % ~ 9 9 %、好ましくは、およそ 0 . 2 5 % ~ 7 5 % の活性化合物を含む。

30

【 0 1 2 8 】

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

40

【 0 1 2 9 】

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

【 0 1 3 0 】

本開示の医薬調製物は、それらの意図される目的を達成する任意の手段によって投与され得る。例えば、投与は、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、頬側、くも膜

50

下腔内、頭蓋内、鼻腔内、または局所経路によるものであり得る。代替的または同時に、投与は、経口経路によるものであり得る。投与される投与量は、レシピエントの年齢、健康、および体重、併用治療の種類、治療頻度、ならびに所望の効果の性質に依存するであろう。

#### 【0131】

本開示の医薬調製物は、例えば、従来の混合、造粒、糖衣錠製造、溶解、または凍結乾燥プロセスによって、公知の様式で製造される。経口使用のための医薬調製物は、活性化化合物を固体賦形剤と組み合わせ、任意選択で、得られた混合物を粉碎し、所望または必要に応じて好適な補助剤を添加した後に顆粒の混合物を処理することによって得ることができ、それによって、錠剤または糖衣錠コアが得られる。

10

#### 【0132】

好適な賦形剤は、特に、糖類、例えば、ラクトースまたはスクロース、マンニトールまたはソルビトールなどの充填剤；セルロース調製物および/またはリン酸カルシウム、例えば、リン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウム；ならびに例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドンを含む、デンプンペーストなどの結合剤である。所望である場合、上述のデンプン、およびカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩、例えば、アルギン酸ナトリウムなどの崩壊剤を添加してもよい。補助剤は、特に、流量調節剤および潤滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸またはその塩、例えば、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、および/またはポリエチレングリコールである。糖衣錠コアには、所望である場合、胃液に対して耐性のある好適なコーティングが提供される。この目的のために、濃縮糖類溶液を使用してもよく、これは任意選択で、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物を含み得る。胃液に耐性のあるコーティングを生成するために、フタル酸アセチルセルロースまたはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの好適なセルロース調製物の溶液が使用される。染料または顔料は、例えば、識別のために、または活性化化合物用量の組み合わせを特徴付けるために、錠剤または糖衣錠コーティングに添加され得る。

20

30

#### 【0133】

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

#### 【0134】

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

40

#### 【0135】

本開示の一態様によれば、本開示の化合物は、局所および非経口製剤に使用され、皮膚

50

がんの治療に使用される。

【0136】

本開示の局所用製剤は、適切な担体の選択によって、好ましくは油、クリーム、ローション、軟膏などとして製剤化される。好適な担体には、植物油または鉱油、白色ワセリン（白色軟パラフィン）、分岐鎖脂肪または油、動物脂肪および高分子量アルコール（ $C_{12}$ より大きい）が含まれる。好ましい担体は、活性成分が可溶性である担体である。乳化剤、安定剤、保湿剤、および抗酸化剤も含まれてもよく、ならびに所望である場合には色または芳香剤を付与する薬剤も含まれてもよい。さらに、経皮浸透促進剤をこれらの局所用製剤に用いてもよい。そのような促進剤の例は、米国特許第3,989,816号および同第4,444,762号に見出される。

10

【0137】

クリームは、好ましくは、鉱油、自己乳化ミツロウ、および水の混合物から製剤化され、その中にアーモンド油などの少量の油中に溶解された活性成分が混合される。そのようなクリームの典型的な例は、およそ40倍量の水、およそ20倍量の蜜蝋、およそ40倍量の鉱油、およびおよそ1倍量のアーモンド油を含むものである。

【0138】

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

20

【0139】

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

【実施例】

【0140】

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

概論

すべての試薬は商業品質であった。溶媒を乾燥させ、標準的な方法によって精製した。質量スペクトル分析を、エレクトロスプレーインターフェースを備えたPlatform II (Agilent 6110) 四重極型質量分析計に記録した。 $^1H$  NMRスペクトルを、Bruker Ascend 400装置上で、400 MHzで記録した。化学シフトをTMS (0.00 ppm) からダウンフィールドした百万分率 (ppm) で記録し、Jカップリング定数をヘルツ (Hz) で報告した。

30

実施例 1

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

a) 4 - ( ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) - 2 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチルの調製：乾燥DCM ( 40 mL ) 中の4 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチル ( 1.00 g , 0.69 mmol ) の溶液に、DIEA ( 2.68 g , 2.07 mmol ) を $N_2$ 雰囲気下で $-78^\circ C$ で添加し、溶液を $-78^\circ C$ で30分間攪拌した。次いで、 $Tf_2O$  ( 5.87 g , 2.07 mmol , 3.0当量 ) をゆっくりと加えた。混合物を、 $-78^\circ C$ で30分間、および室温で1.5時間攪拌した。完了後、混合物を水 ( 5 mL ) でクエンチし、混合物をDCM ( 20 mL  $\times$  2 ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 10 / 1 ) により精製して、表題化合物 ( 1.60 g , 黄色油状物、収率 : 83% ) を得た。

40

b) 4 - ( 4 - ( メトキシカルボニル ) - 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 5 - ジヒドロフ

50

ラン - 3 - カルボン酸メチルの調製：THF (40 mL) および H<sub>2</sub>O (2 mL) 中の 4 - ( ( (トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ) - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチル (2.00 g, 7.24 mmol)、(4 - (メトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェニル) ボロン酸 (1.95 g, 8.69 mmol)、KF (1.38 g, 23.89 mmol) の混合物に、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.66 g, 0.72 mmol) およびトリ - tert - ブチルホスフィンテトラフルオロボレート (0.50 g, 1.73 mmol) を加えた。混合物を脱気し、N<sub>2</sub> で 3 回パージし、N<sub>2</sub> 雰囲気下で 70 °C で 16 時間撹拌した。完了後、混合物を水 (20 mL) でクエンチし、混合物を DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 10 / 1 ~ 3 / 1) により精製して、表題化合物 (1.76 g、黄色油状物、収率：76%) を得た。

10

c) 4 - オキソ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 7 - カルボン酸メチルの調製：AcOH (17 mL) 中の 4 - (4 - (メトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェニル) - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチル (1.76 g, 5.71 mmol) の溶液に、Fe 粉末 (1.60 g, 28.57 mmol) を添加した。得られた混合物を 80 °C で 2 時間撹拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.40 g、赤茶色の固体、粗製) を得た。MS (ESI, m/z) : 246.05 [M + H]<sup>+</sup>。

20

d) 7 - (ヒドロキシメチル) - 3, 5 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 4 (1H) - オンの調製：THF (10 mL) 中の 4 - オキソ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 7 - カルボン酸メチル (1.00 g、粗製、4.10 mmol) の懸濁液に、LiAlH<sub>4</sub> (0.78 g, 20.40 mmol) を N<sub>2</sub> 下で 0 °C で添加した。得られた混合物を 0 °C で 20 分間撹拌し、次いで室温まで加温した。完了後、混合物を氷水 (10 mL) でクエンチし、1 M の HCl 水溶液で pH を 3 に調整した。得られた混合物を EtOAc (30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.13 g、淡黄色の固体、収率 15%) を得た。MS (ESI, m/z) : 218.21 [M + H]<sup>+</sup>。

30

e) 7 - (クロロメチル) - 3, 5 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 4 (1H) - オンの調製：DCM (3 mL) 中の 7 - (ヒドロキシメチル) - 3, 5 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 4 (1H) - オン (0.13 g, 0.60 mmol) の懸濁液に、DMF (4.00 mg, 0.06 mmol) および SOCl<sub>2</sub> (0.43 g, 3.60 mmol) を 0 °C で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮して、表題化合物 (0.14 g、灰色の固体、粗製) を得た。MS (ESI, m/z) : 236.03 [M + H]<sup>+</sup>。

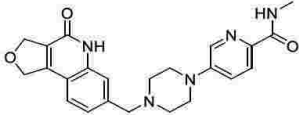
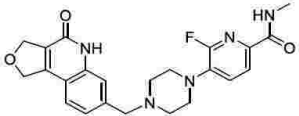
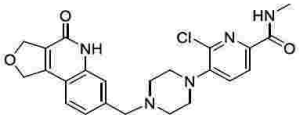
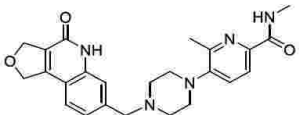
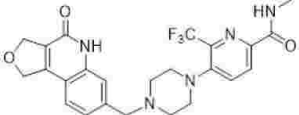
f) 7 - ( (4 - (6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3, 5 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 4 (1H) - オンの調製：CH<sub>3</sub>CN (4 mL) 中の 7 - (クロロメチル) - 3, 5 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 4 (1H) - オン (90.00 mg、粗製)、KI (13.92 mg, 0.80 mmol)、および N - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル)ピコリンアミド塩酸塩 (115.14 mg, 0.57 mmol) の懸濁液に、DIEA (245.00 mg, 1.90 mmol) を室温で添加した。得られた懸濁液を 80 °C で 2 時間撹拌した。完了後、溶媒を真空下で除去した。残留物を、分取 HPLC (C18、CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O、10 ~ 30%、0.1% HCOOH 添加) により精製して、標的化合物 (40.00 mg、白色固体、収率：25%) を得た。

40

実施例 2 ~ 23 の以下の化合物を、実施例 1 に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

50

【表 3 - 1】

実施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	<sup>1</sup> H NMR (400MHz)
1		419.49	420.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.78 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.27 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.92 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56 - 2.48 (m, 8H).
2		437.48	438.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.82 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 2H), 5.07 - 4.70 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 4H).
3		453.93	454.25 [M+H] <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> : δ 10.68 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 4H), 3.01 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.76 - 2.63 (m, 4H).
4		433.51	434.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 14.5, 8.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 4H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 2.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
5		487.48	/	/

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

6		467.95	468.05 [M+H] <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> : δ 10.30 - 10.20 (m, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.42 - 5.33 (m, 2H), 5.27 - 5.17 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 4H), 2.75 - 2.60 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
7		447.54	448.15 [M+H] <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> : δ 10.33 - 10.28 (m, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 4H), 5.40 - 5.35 (m, 2H), 5.22 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 4H), 2.72 - 2.60 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
8		501.51	/	/
9		471.92	/	/
10		451.50	/	/
11		505.47	/	/
12		485.94	/	/
13		465.53	/	/

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

14		519.50	/	/
15		445.57	/	/
16		451.96	452.40 [M+H] <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> : δ 10.71 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.37 - 3.24 (m, 4H), 3.13 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 5.1 Hz, 5H), 2.91 - 2.80 (m, 4H), 2.32 - 2.09 (m, 2H).
17		431.54	432.15 [M+H] <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> : δ 10.85 (s, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.15 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 9H), 2.74 - 2.64 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.34 - 2.11 (m, 2H).
18		453.93	/	/
19		433.51	/	/
20		434.50	/	/
21		466.97	/	/
22		467.95	/	/

10

20

30

40

【表 3 - 4】

23		447.54	/	/
----	--	--------	---	---

## 実施例 2 4

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

50

a) 1 - ( 4 - (メトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルの調製: DMF ( 20 mL ) 中の 4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸メチル ( 1.00 g、5.03 mmol ) の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1.97 g、6.04 mmol ) および 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル ( 0.63 g、5.03 mmol ) を添加した。混合物を 60 で 4 時間撹拌した。完了後、混合物に水 ( 50 mL ) を加え、DCM ( 40 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 100 / 1 ~ 50 / 1 ) により精製して、表題化合物 ( 0.8 g、黄色固体、収率 : 52.3% ) を得た。MS ( ESI, m/z ) : 305.05 [ M + H ]<sup>+</sup>。

10

b) 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロピロロ [ 1, 2 - a ] キノキサリン - 7 - カルボン酸メチルの調製: AcOH ( 16 mL ) 中の 1 - ( 4 - (メトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル ( 800.0 mg、2.6 mmol ) の溶液に、Fe 粉末 ( 736.8 mg、13.2 mmol ) を添加した。得られた混合物を 80 で 2 時間撹拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を水 ( 20 mL ) で希釈し、DCM ( 20 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 200 mg、黄色の固体、収率 31.4% ) を得た。MS ( ESI, m/z ) : 243.05 [ M + H ]<sup>+</sup>。

c) 7 - (ヒドロキシメチル) ピロロ [ 1, 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンの調製: THF ( 5 mL ) 中の 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロピロロ [ 1, 2 - a ] キノキサリン - 7 - カルボン酸メチル ( 100.0 mg、0.4 mmol ) の溶液に、LiAlH<sub>4</sub> ( 0.06 g、1.6 mmol ) を N<sub>2</sub> 下で、0 で添加した。得られた混合物を 0 で 20 分間撹拌し、次いで室温まで加温した。4 時間撹拌した後、混合物に DCM ( 30 mL ) を添加し、水 ( 0.06 mL ) でクエンチし、その後、15% 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0.06 mL ) および水 ( 0.18 mL ) を添加した。混合物を室温で 15 分間撹拌した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾過ケーキを MeOH ( 60 mL ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 120 mg、粗製、白色固体 ) を得た。MS ( ESI, m/z ) : 215.25 [ M + H ]<sup>+</sup>。

20

d) 7 - (クロロメチル) ピロロ [ 1, 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンの調製: DCM ( 10 mL ) 中の 7 - (ヒドロキシメチル) ピロロ [ 1, 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 100 mg、0.46 mmol ) の懸濁液に、DMF ( 2 滴 ) および SOCl<sub>2</sub> ( 220.3 mg、1.85 mmol ) を 0 で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮して、表題化合物 ( 140 mg、粗製、灰色の固体 ) を得た。MS ( ESI, m/z ) : 233.15 [ M + H ]<sup>+</sup>。

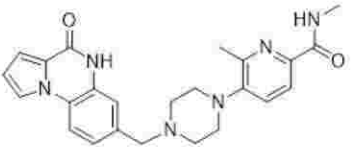
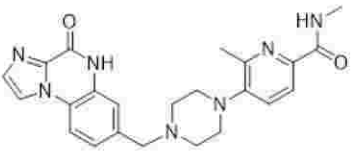
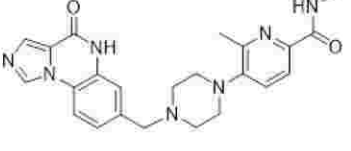
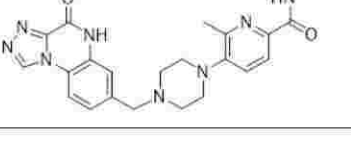
30

e) 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ピロロ [ 1, 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンの調製: CH<sub>3</sub>CN ( 5 mL ) 中の 7 - (クロロメチル) ピロロ [ 1, 2 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 30.0 mg、粗製、0.13 mmol )、KI ( 2.1 mg、0.01 mmol )、および N, 6 - ジメチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピコリンアミド ( 30.3 mg、0.13 mmol ) の懸濁液に、DIEA ( 83.9 mg、0.65 mmol ) を室温で添加した。得られた懸濁液を 80 で一晩撹拌した。完了後、溶媒を真空下で除去した。残留物を分取 TLC ( DCM : MeOH = 10 : 1 ) により精製して、標的化合物 ( 23.8 mg、白色固体、収率 : 42.9% ) を得た。

40

実施例 25 ~ 27 の以下の化合物を、実施例 1 または実施例 24 に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

【表 4】

実施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	<sup>1</sup> H NMR (400MHz)
24		430.51	431.3 5 [M+H] <sup>+</sup>	CD <sub>3</sub> OD: δ 8.43 (s, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 4H), 2.96 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.76 - 2.64 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).
25		431.5	432.4 5 [M+H] <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> : δ 12.25 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 3H), 7.71 - 7.64 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.01 - 2.98 (m, 4H), 2.72 - 2.62 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).
26		431.5	432.1 5 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.38 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 - 7.68 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.04 - 2.85 (m, 4H), 2.77 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).
27		432.49	/	/

## 実施例 28

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

a) 3 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸メチルの調製 : MeOH ( 6 mL ) 中の 4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸メチル ( 500 mg、2.5 mmol ) の溶液に、Pd/C ( 50 mg ) を添加した。得られた混合物を H<sub>2</sub> 下で、室温で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物 ( 400 mg、白色固体、収率 94% ) を得た。MS ( ESI, m/z ) : 170.15 [ M+H ]<sup>+</sup>。

b) 4 - フルオロ - 3 - ( 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) 安息香酸メチルの調製 : DMF ( 20 mL ) 中の 3 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸メチル ( 400 g、2.4 mmol ) の溶液に、1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 398 mg、3.6 mmol ) および HATU ( 1.35 g、3.6 mmol ) および DIEA ( 1.2 g、9.5 mmol ) を添加した。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。完了後、混合物に水 ( 50 mL ) を加え、DCM ( 40 mL x 2 ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルでのクロ

10

20

30

40

50

マトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 100 / 1 ~ 50 / 1）により精製して、表題化合物（340 mg、黄色固体、収率：54%）を得た。MS（ESI, m/z）：264.05 [M+H]<sup>+</sup>。

c) 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 7 - カルボン酸メチルの調製：DMF（5 mL）中の4 - フルオロ - 3 - （1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド）安息香酸メチル（120.0 mg、0.46 mmol）の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（126 mg、0.9 mmol）を添加した。混合物を120 で16時間撹拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を水（20 mL）で希釈し、DCM（20 mL x 3）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物（100 mg、黄色固体、収率90%）を得た。MS（ESI, m/z）：244.05 [M+H]<sup>+</sup>。

10

d) 7 - （ヒドロキシメチル）ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 （5H） - オンの調製：THF（5 mL）中の4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 7 - カルボン酸メチル（100.0 mg、0.4 mmol）の溶液に、LiAlH<sub>4</sub>（1.6 mL、1.6 mmol）をN<sub>2</sub>下で、0 で添加した。得られた混合物を0 で20分間撹拌し、次いで室温まで加温した。4時間撹拌した後、混合物にDCM（30 mL）を添加し、水（0.06 mL）でクエンチし、その後、15%水酸化ナトリウム水溶液（0.06 mL）および水（0.18 mL）を添加した。混合物を室温で15分間撹拌した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾過ケーキをMeOH（60 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物（120 mg、粗製、白色固体）を得た。MS（ESI, m/z）：216.25 [M+H]<sup>+</sup>。

20

e) 7 - （クロロメチル）ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 （5H） - オンの調製：DCM（10 mL）中の7 - （ヒドロキシメチル）ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 （5H） - オン（120 mg、0.56 mmol）の懸濁液に、DMF（2滴）およびSOCl<sub>2</sub>（398.0 mg、3.35 mmol）を0 で添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮して、表題化合物（130 mg、粗製、灰色の固体）を得た。MS（ESI, m/z）：234.12 [M+H]<sup>+</sup>。

f) 7 - （（4 - （2 - メチル - 6 - （メチルカルバモイル）ピリジン - 3 - イル）ピペラジン - 1 - イル）メチル）ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 （5H） - オンの調製：CH<sub>3</sub>CN（5 mL）中の7 - （クロロメチル）ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 （5H） - オン（130.0 mg、粗製、0.56 mmol）、KI（18 mg、0.01 mmol）、およびN, 6 - ジメチル - 5 - （ピペラジン - 1 - イル）ピコリンアミド（130.5 mg、0.56 mmol）に、DIEA（360.0 mg、2.79 mmol）を室温で添加した。得られた懸濁液を80 で一晩撹拌した。完了後、溶媒を真空下で除去した。残留物を、分取TLC（DCM：MeOH = 10：1）によって精製して、標的化合物（17.3 mg、白色固体、三ステップで収率：10%）を得た。

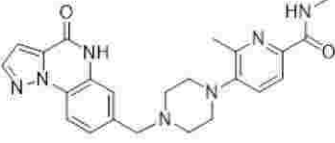
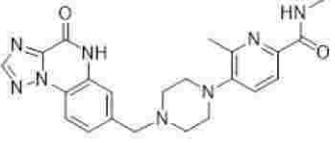
30

実施例29の化合物を、実施例28に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

40

50

【表 5】

実施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	<sup>1</sup> H NMR (400MHz)
28		431.5	432.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ 11.87 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 4H), 2.80 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.63 - 2.56 (m, 4H), 2.52 (s, 3H).
29		432.4 9	433.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ 12.33 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 4H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).

10

20

実施例 30 の化合物を、実施例 31 に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

#### 実施例 31

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

a) 4 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 3 - ニトロ安息香酸メチルの調製 : MeOH ( 100 . 0 mL ) 中の 4 - ホルミル - 3 - ニトロ安息香酸メチル ( 4 . 5 g 、 21 . 5 mmol ) の懸濁液に、NH<sub>3</sub> - MeOH ( 7 mol / L 、 45 . 0 mL ) およびグリオキサール ( H<sub>2</sub>O 中 40 重量 % 、 22 . 0 mL ) を N<sub>2</sub> 下で、室温で 16 時間添加した。完了後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 100 / 1 ~ 20 / 1 ) により精製して、表題化合物 ( 540 . 0 mg 、 黄色固体、10 % 収率 ) を得た。MS ( ESI , m / z ) : 248 . 05 [ M + H ]<sup>+</sup>。

b) 3 - アミノ - 4 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) 安息香酸メチルの調製 : EA ( 20 . 0 mL ) 中の 4 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 3 - ニトロ安息香酸メチル ( 540 . 0 mg 、 2 . 2 mmol ) 、 SnCl<sub>2</sub> - H<sub>2</sub>O ( 2 . 1 g 、 10 . 9 mmol ) の溶液を、80 で 2 時間攪拌した。完了後、混合物を NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH = 8 に調整し、EA ( 40 . 0 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 50 / 1 ~ 5 / 1 ) により精製して、表題化合物 ( 230 . 0 mg 、 黄色固体、48 % 収率 ) を得た。MS ( ESI , m / z ) : 218 . 25 [ M + H ]<sup>+</sup>。

c) 5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 8 - カルボン酸メチルの調製 : ジオキサール ( 10 mL ) 中の 3 - アミノ - 4 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) 安息香酸メチル ( 230 . 0 mg 、 1 . 1 mmol ) の懸濁液に、BTC ( 330 . 0 mg 、 1 . 1 mmol ) を N<sub>2</sub> 下で添加した。得られた混合物を 80 で 16 時

30

40

50

間攪拌した。完了後、混合物を濃縮した。残留物を水で洗浄して、表題化合物（粗製、380.0 mg、黄色固体）を得た。MS (ESI, m/z) : 244.05 [M+H]<sup>+</sup>。

d) 8 - (ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オンの調製：THF (5 mL)中の5-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-8-カルボン酸メチル(380.0 mg、1.6 mmol)の懸濁液に、LiAlH<sub>4</sub>-THF (1 mol/L、3.2 mL)をN<sub>2</sub>下で0℃で添加した。混合物を室温に加温し、2時間攪拌した。完了後、混合物を1 M塩酸水溶液(1.0 mL)でクエンチし、濃縮した。残留物を水(10 mL)で希釈して、黄色の懸濁液を得た。固体を濾過により収集し、水(10.0 mL)、ジエチルエーテル(10.0 mL)で洗浄し、乾燥させて、表題化合物（粗製、270.0 mg、黄色固体）を得た。

10

e) 8 - (クロロメチル)イミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オンの調製：DCM (10 mL)中の8 - (ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オン(270.0 mg、粗製、1.3 mmol)の懸濁液に、DMF (19.0 mg、0.3 mmol)および塩化チオニル(773.5 mg、6.5 mmol)を0℃で滴下して添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮して、表題生成物（粗製、270.0 mg、灰色固体）を得、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。MS (ESI, m/z) : 234.00 [M+H]<sup>+</sup>。

f) 8 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)イミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オンの調製：CH<sub>3</sub>CN (10.0 mL)中の8 - (クロロメチル)イミダゾ[1,2-c]キノキナゾリン-5(6H)-オン(270.0 mg、1.15 mmol)、KI (19.1 mg、0.1 mmol)、およびN,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(322.9 mg、1.4 mmol)の溶液に、DIEA (741.8 mg、5.8 mmol)を室温で添加した。得られた溶液を80℃で3時間攪拌した。完了後、溶媒を真空下で除去した。残留物を分取TLCにより精製して、標的化合物(27.0 mg、白色固体、4ステップで収率：6%)を得た。

20

実施例32~33の以下の化合物を、実施例31に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

30

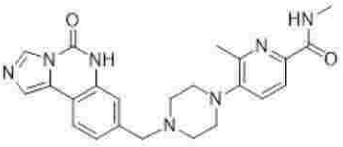
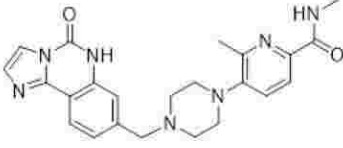
実施例34~35の以下の化合物を、実施例24に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

実施例36~47の以下の化合物を、実施例28に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

40

50

【表 6 - 1】

実施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	<sup>1</sup> H NMR (400MHz)
30		431.5	432.35 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d6: δ 11.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.97-2.87 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60-2.51 (s, 4H), 2.45 (s, 3H).
31		431.5	432.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d6: δ 11.94 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).

10

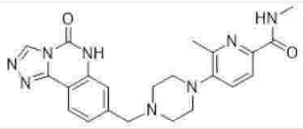
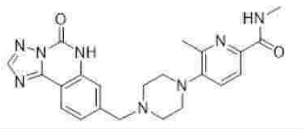
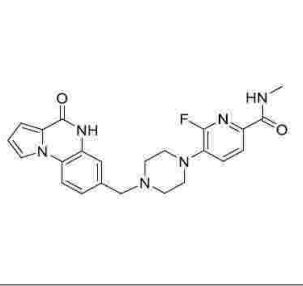
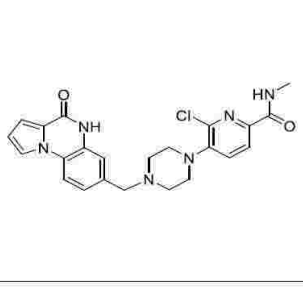
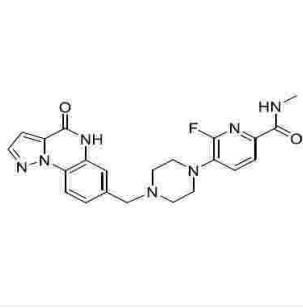
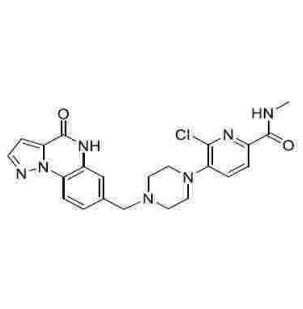
20

30

40

50

【表 6 - 2】

32		432.49	/	/	
33		432.49	/	/	
34		434.48	435.10 [M+H] <sup>+</sup>		CDC13: $\delta$ 9.68 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 4H), 2.99 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 4H).
35		450.93	451.35 [M+H] <sup>+</sup>		CDC13: $\delta$ 9.58 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.56 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 4H), 3.01 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.78 - 2.65 (m, 4H).
36		435.46	436.40 [M+H] <sup>+</sup>		DMSO-d6: $\delta$ 11.84 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.16 - 7.96 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 4H).
37		451.92	452.35 [M+H] <sup>+</sup>		DMSO-d6: $\delta$ 11.85 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 4H).

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

38		435.46	436.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.36 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.62 - 2.50 (m, 4H).
39		451.92	452.35 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 9.01 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.17 - 2.99 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 4H).
40		448.50	449.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.01 (m, 3H), 6.70 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 4H), 2.77 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64 - 2.51 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).
41		452.47	453.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.45 (s, 1H), 8.58 - 8.19 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 3H), 6.70 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.21 - 3.03 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 4H).
42		468.92	469.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.44 (s, 1H), 8.42 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 - 7.83 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 - 6.99 (m, 3H), 6.70 (dd, J = 3.9, 2.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.14 - 3.01 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 4H).

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

43		449.49	450.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.50 - 8.40 (m, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.05 - 2.88 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).
44		453.45	454.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.07 (s, 1H), 8.49 - 8.40 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 4H).
45		469.91	470.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.00 (s, 1H), 8.65 - 8.32 (m, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 - 6.85 (m, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 4H).
46		465.94	466.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.02 (s, 1H), 8.44 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 4H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).
47		469.91	470.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.01 (s, 1H), 8.41 (q, J = 5.1, 4.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.37 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 4H).

10

20

30

40

## 実施例 4 8

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

a ) 5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - c ] キナゾリン - 8 - カルボン酸メチルの調製 : A C N ( 2 0 . 0 m L ) 中の 3 - アミノ - 4 - プロモ安息香酸メチル ( 1 . 0 g 、 7 . 2 m m o l ) 、 ( 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) ボロン酸 ( 2 . 0 g 、 8 . 7 m m o l ) 、 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 1 . 4 g 、 2 3 . 9 m m o l ) の混合物に、 P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 6 6 0 . 0 m g 、 0 . 7 m m o l ) を添加した。混合物を脱気し、 N <sub>2</sub> で 3 回パージした。混合物を、 N <sub>2</sub> 雰囲気下で、 8

50

0 で35分間攪拌した。混合物を水(20.0 mL)で希釈し、DCM(30.0 mL × 2)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をMTBEで洗浄して、表題化合物(0.4 g、黄色固体、収率: 39%)を得た。

b) 8-(ヒドロキシメチル)ピロロ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オンの調製: THF(10 mL)中の5-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-c]キナゾリン-8-カルボン酸メチル(0.3 g、1.2 mmol)の懸濁液に、LiAlH<sub>4</sub>(THF中1 M、5.0 mL、4.9 mmol)をN<sub>2</sub>下で、0 で添加した。混合物を室温に加温し、2時間攪拌した。混合物を氷水(10.0 mL)でクエンチし、1 M塩酸水溶液でpH = 3に調整した。得られた混合物をEA(20.0 mL × 3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物(200.0 mg、白色固体、収率75%)を得た。

10

c) (5-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-c]キナゾリン-8-イル)メチルメタンスルホネートの調製: DCM(5 mL)中の8-(ヒドロキシメチル)ピロロ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オン(60.0 mg、0.3 mmol)の懸濁液に、TEA(84.9 mg、0.8 mmol)および塩化メタンスルホニル(48.3 mg、0.4 mmol)を0 で滴下して添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物(粗製、90.0 mg、黄色固体)を得た。

d) 8-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ペラジン-1-イル)メチル)ピロロ[1,2-c]キナゾリン-5(6H)-オンの調製: CH<sub>3</sub>CN(10.0 mL)中の(5-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[1,2-c]キナゾリン-8-イル)メチルメタンスルホン酸塩(90.0 mg、0.3 mmol)、KI(10.0 mg、0.1 mmol)およびN,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(90.0 mg、0.4 mmol)の溶液に、DIEA(193.5 mg、1.5 mmol)を室温に加えた。得られた溶液を80 で7時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾過ケーキをメタノール(3.0 mL)で洗浄した。固体を分取TLC(MeOH/DCM = 25/1)により精製して、標的化合物(7.0 mg、白色固体、2ステップで収率: 5%)を得た。

20

実施例49~50および63~64の以下の化合物を、実施例1に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

30

実施例51~53の以下の化合物を、実施例31に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

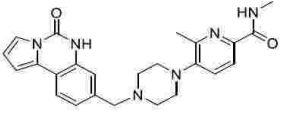
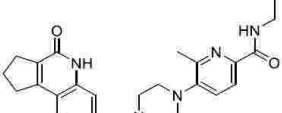
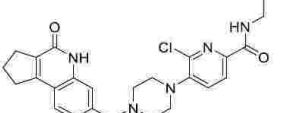
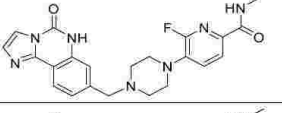
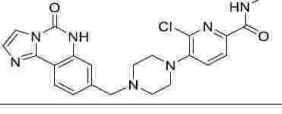
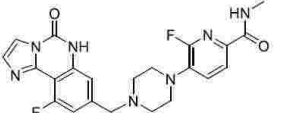
実施例54~58、62、および66~72の以下の化合物を、実施例28に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

実施例59~61および65の以下の化合物を、実施例24に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

40

50

【表 7 - 1】

実施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	<sup>1</sup> H NMR(400MHz)
48		430.51	431.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d6: δ 11.49 (s, 1H), 8.44 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 3.0, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.08 - 2.86 (m, 4H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.67 - 2.56 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
49		445.57	446.20 [M+H] <sup>+</sup>	CDC13: δ 10.32 (s, 1H), 8.07 - 7.86 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.49 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 6H), 2.72 (s, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.23 (t, 2H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
50		465.98	466.20 [M+H] <sup>+</sup>	CDC13: δ 9.74 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.56 - 3.37 (m, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 4H), 3.12 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.86 - 2.66 (m, 4H), 2.34 - 2.02 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
51		435.46	/	/
52		451.92	/	/
53		453.45	454.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d6: δ 8.41-8.39 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.18-3.12

10

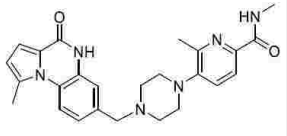
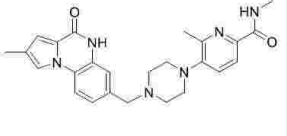
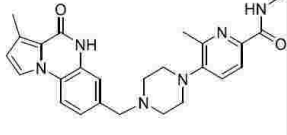
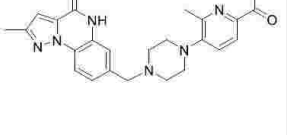
20

30

40

50

【表 7 - 2】

				(m, 4H), 2.72 (d, J= 4.4 Hz, 3H), 2.58-2.52 (m, 4H).
54		444.54	445.25 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d6: $\delta$ 11.14 (s, 1H), 8.41 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.01 - 2.85 (m, 4H), 2.81 - 2.71 (m, 6H), 2.61 - 2.52 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
55		444.54	445.25 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d6: $\delta$ 11.21 (s, 1H), 8.45 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
56		444.54	445.50 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d6: $\delta$ 10.97 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 4H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 - 2.50 (m, 4H), 2.46 (d, J = 2.1 Hz, 6H).
57		445.53	446.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d6: $\delta$ 11.83 (s, 1H), 8.44 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 4H), 2.79 (d, J =

10

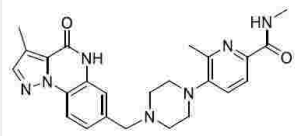
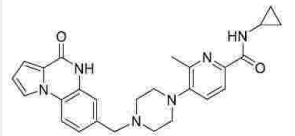
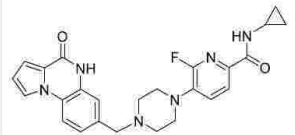
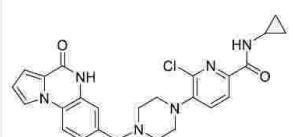
20

30

40

50

【表 7 - 3】

				4.8 Hz, 3H), 2.61 - 2.55 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
58		445.53	446.25 [M+H] <sup>+</sup>	CDC13: $\delta$ 9.50 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 - 7.86 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 7H), 2.77 - 2.61 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).
59		456.55	457.25 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d6: $\delta$ 11.25 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 3.8, 1.5 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 4H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 0.79 - 0.47 (m, 4H).
60		460.51	461.15 [M+H] <sup>+</sup>	CD3OD: $\delta$ 8.00 (dd, J = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 - 7.42 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 4H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 4H), 0.84 - 0.74 (m, 2H), 0.68 - 0.58 (m, 2H).
61		476.97	477.35 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d6: $\delta$ 11.21 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.14 - 2.90 (m, 4H), 2.89 - 2.71 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 0.67 - 0.54 (m, 4H).

10

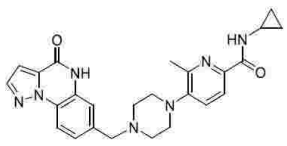
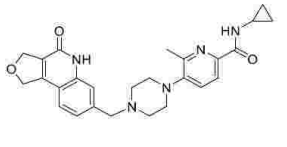
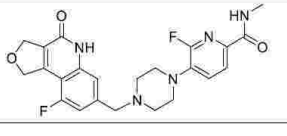
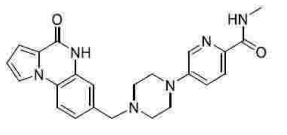
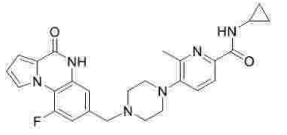
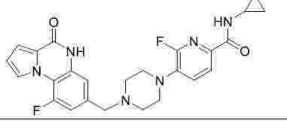
20

30

40

50

【表 7 - 4】

62		457.34	458.35 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d6: $\delta$ 11.92 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 4H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 0.89 - 0.05 (m, 4H).
63		459.55	460.25 [M+H] <sup>+</sup>	CDC13: $\delta$ 11.16 (s, 1H), 8.21 - 7.82 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 5.39 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 5.24 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 4H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 0.99 - 0.77 (m, 2H), 0.73 - 0.56 (m, 2H).
64		455.47	/	/
65		416.49	417.35 [M+H] <sup>+</sup>	CDC13: $\delta$ 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 4H), 2.83 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.62 - 2.36 (m, 4H).
66		474.54	475.45 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d6: $\delta$ 11.42 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.00 (m, 3H), 6.70 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 4H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 0.76 - 0.52 (m, 4H).
67		478.50	479.4 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d6: $\delta$ 11.42 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m,

10

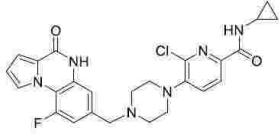
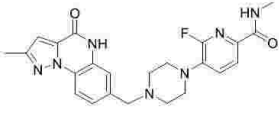
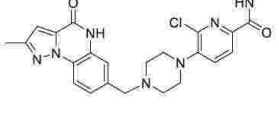
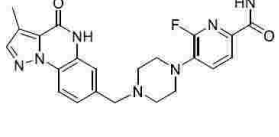
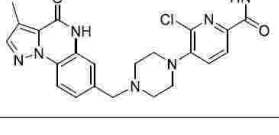
20

30

40

50

【表 7 - 5】

				1H), 7.23 - 6.98 (m, 3H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.23 - 3.05 (m, 4H), 2.94 - 2.75 (m, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 4H), 0.90 - 0.23 (m, 4H).
68		494.96	495.4 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.44 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.02 (m, 3H), 6.70 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 4H), 2.94 - 2.75 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 4H), 0.77 - 0.40 (m, 4H).
69		449.49	450.2 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.81 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).
70		465.94	466.2 [M+H] <sup>+</sup>	CDC13: δ 10.70 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 4H), 3.00 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.83 - 2.64 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).
71		449.49	450.2 [M+H] <sup>+</sup>	CDC13+CD3OD: δ 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 3.62 (br, 2H), 3.25-3.19 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
72		465.94	466.15 [M+H] <sup>+</sup>	CDC13+CD3OD: δ 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44-7.43 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 3.64 (br, 2H), 3.20-3.14

10

20

30

40

【表 7 - 6】

				(m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.70-2.64 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).
--	--	--	--	---

## 実施例 7 3

7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラ 50

ジン - 1 - イル)メチル) - 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン

a) N - ( 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドの調製 : 無水 T H F ( 5 0 m L ) 中の 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロアニリン ( 1 . 2 g , 5 . 7 m m o l ) の溶液に、Na H ( 9 1 2 . 0 m g , 2 2 . 8 m m o l ) を 0 で添加した。混合物を室温で 1 5 分撹拌した。次いで、無水 T H F 中の 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリド ( 8 2 6 . 0 m g , 5 . 7 m m o l ) の溶液を、0 で滴加した。得られた溶液を室温で 2 時間撹拌した。完了後、反応物を飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液 ( 5 m L ) でクエンチし、残留物を水 ( 5 0 m L ) で希釈し、E A ( 5 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 1 . 1 g , 粗製、オフホワイトの固体、収率 : 6 1 % ) を得た。

10

b) 7 - ブロモ - 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンの調製 : D M S O ( 2 5 m L ) 中の N - ( 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 1 . 1 g , 3 . 4 8 m m o l ) および K<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> ( 1 . 4 g , 1 0 . 4 4 m m o l ) の混合物を、1 2 0 で一晩撹拌した。反応完了後、残留物を水 ( 5 0 m L ) で希釈し、E A ( 5 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を D C M ( 5 m L ) で粉碎し、固体を濾過により収集して、表題化合物 ( 4 4 0 . 1 m g , 白色固体、収率 4 3 % ) を得た。M S ( E S I , m / z ) : 2 9 5 . 9 5 [ M + H ]<sup>+</sup>。

20

c) 9 - フルオロ - 7 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンの調製 : ジオキサン ( 2 5 m L ) 中の 7 - ブロモ - 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 4 0 0 . 0 m g , 1 . 3 5 m m o l ) の溶液に、( トリブチルスタンニル ) メタノール ( 8 7 7 . 0 m g , 2 . 7 0 m m o l ) および X p h o s P d G<sub>2</sub> ( 1 0 6 . 0 m g , 0 . 1 3 5 m m o l ) を室温で加えた。混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下、9 0 で一晩撹拌した。完了後、K F ( 1 M , 1 0 m L ) の溶液を室温で添加し、混合物を同じ温度で 1 0 分間撹拌し、濾過し、濾液を E A ( 5 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を P E および E A の混合溶媒 ( P E : E A = 1 : 1 , 5 0 m L ) で粉碎し、固体を濾過により収集して、表題化合物 ( 2 8 0 m g , 白色固体、収率 : 8 4 % ) を得た。M S ( E S I , m / z ) : 2 4 8 . 1 0 [ M + H ]<sup>+</sup>。

30

d) 7 - ( クロロメチル ) - 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンの調製 : D C M ( 5 m L ) 中のメチル 9 - フルオロ - 7 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 2 3 0 . 0 m g , 0 . 9 3 m m o l ) の溶液に、S O C l<sub>2</sub> ( 5 5 4 . 0 m g , 4 . 9 5 m m o l ) および D M F ( 1 滴 ) を N<sub>2</sub> 下で、0 で添加した。混合物を室温に加熱し、2 時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で濃縮し、残留物を D C M ( 5 m L ) で粉碎し、固体を濾過により収集して、表題化合物 ( 1 6 0 . 0 m g , 白色固体、収率 6 5 % ) を得た。

40

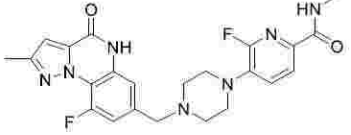
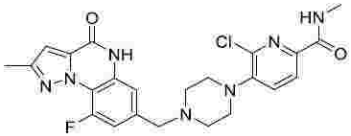
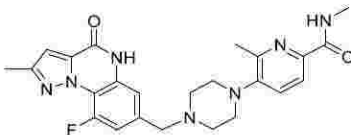
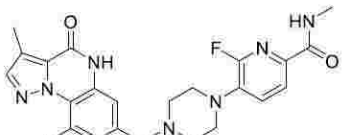
e) 7 - ( ( 4 - ( 2 - フルオロ - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オンの調製 : C H<sub>3</sub> C N ( 1 0 m L ) 中の 7 - ( クロロメチル ) - 9 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] キノキサリン - 4 ( 5 H ) - オン ( 4 0 . 0 m g , 0 . 1 5 m m o l ) 、K I ( 3 . 0 m g , 0 . 0 1 5 m m o l ) および 6 - フルオロ - N - メチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミド ( 4 3 . 0 m g , 0 . 1 8 m m o l ) の溶液に、D I E A ( 9 7 . 1 m g , 0 . 7 5 m m o l ) を室温で加えた。得られた溶液を 8 0 で 2 時間撹拌した。反応完了後、溶媒を真空下で除去した。残留物を分取 T L C ( D C M : M e O H = 1 0 : 1 ) により精製して、標的化合物 (

50

21.9 mg、白色固体、収率：31%)を得た。

実施例74~78の以下の化合物を、実施例73に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

【表8-1】

実施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	<sup>1</sup> H NMR (400MHz)
73		467.48	468.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.94 (br, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.18-3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.58-2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).
74		483.93	484.25 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.94 (br, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.58-2.52 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).
75		463.52	464.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.94 (br, 1H), 8.38-8.37 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.96-2.90 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.58-2.52 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).
76		467.48	468.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.80 (br, 1H), 8.37 (br, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.17-3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.55-2.50 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).

10

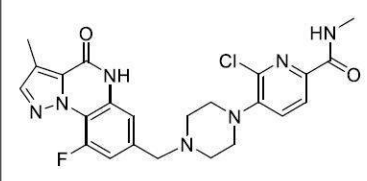
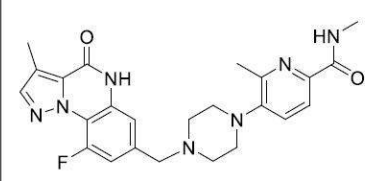
20

30

40

50

【表 8 - 2】

77		483.93	484.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.79 (br, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.12-3.06 (br, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.58-2.52 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
78		463.52	464.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.94 (br, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.96-2.90 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.52 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

10

20

## 実施例 79

7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 9 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ c ] キノリン - 4 - オン

a) 2 - ( ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロペント - 1 - エン - 1 - カルボン酸メチルの調製：乾燥 DCM ( 40.0 mL ) 中の 2 - オキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸メチル ( 2.0 g、14.1 mmol ) の溶液に、DIEA ( 5.5 g、42.2 mmol ) を N<sub>2</sub> 下で - 78 で添加し、30 分間攪拌した。次いで、Tf<sub>2</sub>O ( 11.9 g、42.2 mmol ) をゆっくりと添加した。混合物を - 78 で 30 分間、および室温で 12 時間攪拌した。混合物を水 ( 5.0 mL ) でクエンチし、DCM ( 20.0 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、石油エーテル：酢酸エチル = 100 / 1 ~ 50 / 1 ) により精製して、表題化合物 ( 2.8 g、72% 収率 ) を黄色油状物として得た。

30

b) 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 ) シクロペント - 1 - エン - 1 - カルボン酸メチルの調製：THF ( 40 mL ) 中のメチル 2 - ( ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロペント - 1 - エン - 1 - カルボン酸メチル ( 1.2 g、4.4 mmol )、ビス ( ピナコラート ) ジボロン ( 1.3 g、5.3 mmol )、KOAc ( 0.9 g、8.8 mmol、2.0 当量 ) の混合物に、Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0.4 g、0.4 mmol、0.1 当量 ) を添加した。混合物を脱気し、N<sub>2</sub> で 3 回パージし、N<sub>2</sub> 下で、100 で 4 時間攪拌した。反応が完了した後。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 1.2 g、粗製 ) を黒色の固体として得た。

40

c) 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - ( メトキシカルボニル ) シクロペント - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - ニトロ安息香酸メチルの調製：密封管内で、THF ( 10.0 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 2.0 mL ) 中の 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 ) シクロペント - 1 - エン - 1 - カルボン酸メチル ( 1.2 g、4.8 mmol )、4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 5 - ニトロ安息香酸メチル ( 1.3 g、4.8 mmol )、および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1.6 g、23.7 mmol ) の溶液に、Pd ( PP

50

h<sub>3</sub>) Cl<sub>2</sub> (0.3 g、0.5 mmol) を添加した。混合物を脱気し、N<sub>2</sub> で2分間パージし、N<sub>2</sub> 下で、85 °C で16時間攪拌した。反応が完了した後。混合物を水 (20.0 mL) で希釈し、DCM (30.0 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、石油エーテル：酢酸エチル = 10 / 1 ~ 3 / 1) により精製して、表題化合物 (0.5 g、不純) を黄色固体として得た。

d) 9 - フルオロ - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] キノリン - 7 - カルボン酸メチルの調製：AcOH (20 mL) 中の3 - フルオロ - 4 - (2 - (メトキシカルボニル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - ニトリアン酸メチル (0.5 g、粗製) の溶液に、Fe 粉末 (0.4 g、28.6 mmol) を添加した。得られた混合物を80 °C で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水 (10.0 mL) で希釈し、DCM (50.0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.8 g、不純) を褐色固体として得た。LC - MS : 262.05 [M + 1]<sup>+</sup>。

e) 9 - フルオロ - 7 - (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [c] キノリン - 4 - オンの調製：THF (10.0 mL) 中の9 - フルオロ - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] キノリン - 7 - カルボン酸メチル (0.8 g、不純) の懸濁液に、LiAlH<sub>4</sub> (THF 中 1 M、1.5 mL、1.5 mmol) をN<sub>2</sub> 下で0 °C で添加した。得られた混合物を、0 °C で20分間、および室温で4時間攪拌した。混合物を氷水 (10.0 mL) でクエンチし、HCl 水溶液 (1 M) で pH = 3 に調整した。得られた混合物をEA (50.0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物 (170.0 mg、収率 17%、4ステップ) を白色固体として得た。

f) 7 - (クロロメチル) - 9 - フルオロ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [c] キノリン - 4 - オンの調製：DCM (3 mL) 中の9 - フルオロ - 7 - (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [c] キノリン - 4 - オン (40.0 mg、0.2 mmol) の懸濁液に、DMF (5.0 mg、0.1 mmol) およびSOCl<sub>2</sub> (142.8 mg、1.2 mmol) を0 °C で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮して、化合物 (50.0 mg、不純) を灰色の固体として得た。LC - MS : 252.05 [M + 1]<sup>+</sup>。

g) 5 - (4 - ((9 - フルオロ - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] キノリン - 7 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N, 6 - ジメチルピコリンアミドの調製：CH<sub>3</sub>CN (4.0 mL) 中の7 - (クロロメチル) - 9 - フルオロ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [c] キノリン - 4 - オン (50.0 mg、不純、1.0 当量)、KI (7.0 mg、0.1 mmol) およびN, 6 - ジメチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピコリンアミド (56.0 mg、0.2 mmol) の懸濁液に、DIEA (129.0 mg、1.9 mmol) を室温で加えた。得られた懸濁液を80 °C で2時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾過ケーキをメタノール (2.0 mL) で洗浄した。固体を分取TLC (MeOH / DCM = 20 / 1) により精製して、標的化合物 (21.0 mg、収率：27%) を白色固体として得た。

実施例 80 ~ 82 の以下の化合物を、実施例 79 に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

10

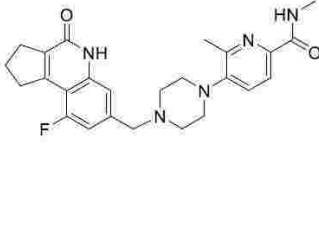
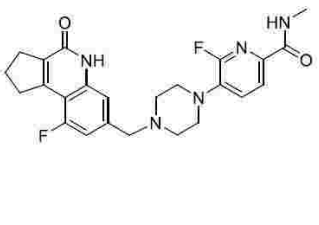
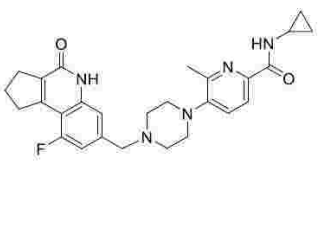
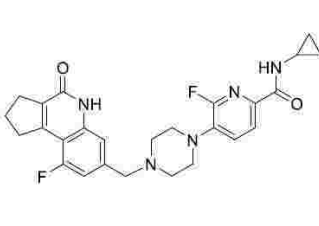
20

30

40

50

【表 9】

実施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	<sup>1</sup> H NMR (400MHz)
79		449.53	450.25 [M+H] <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> : δ 10.44 (s, 1H), 8.24 - 7.80 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.33 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 7H), 2.92 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.31 - 1.98 (m, 2H).
80		453.49	454.20 [M+H] <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> + CD <sub>3</sub> OD: δ 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 4H), 2.85 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66 - 2.49 (m, 4H), 2.14 - 1.98 (m, 2H).
81		475.57	476.20 [M+H] <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> : δ 10.85 (s, 1H), 8.31 - 7.72 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.33 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.08 - 2.79 (m, 7H), 2.72 - 2.60 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.31 - 1.91 (m, 2H), 0.92 - 0.70 (m, 2H), 0.70 - 0.49 (m, 2H).
82		479.53	480.20 [M+H] <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> + CD <sub>3</sub> OD: δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.34 - 3.18 (m, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 4H), 2.89 - 2.61 (m, 3H), 2.60 - 2.46 (m, 4H), 2.14-2.01 (m, 2H), 0.85 - 0.67 (m, 2H), 0.61 - 0.38 (m, 2H).

10

20

30

40

## 実施例 8 3

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

a) 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [ 3 , 4 - c ] キノリン - 7 - カルボン酸メチルの調製 : DMF ( 5 mL ) 中の 4 - プロモチオフエン - 3 - カルボン酸メチル ( 3 5 0 . 0 mg 、 1 . 6 mmol ) の溶液に、 2 - アミノ - 4 - ( メトキシカルボニル ) フェニルボロン酸 ( 5 4 9 . 8 mg 、 2 . 4 mmol ) 、 NaOAc ( 1 9 6 . 8 mg 、 2 . 4 mmol ) 、 Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> ( 3 4 7 . 8 mg 、 0 . 4 7 mmol ) を添加した。反応混合物を、 N<sub>2</sub> 下で、マイクロ波下で、 1 3 0 ° で 1 5 分間攪拌した。完了後、

50

反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を水(20 mL)で希釈し、EA(20 mL × 3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC(DCM/MeOH = 20/1)によって精製して、表題化合物(108.0 mg、黄色の固体、収率: 26%)を得た。MS(ESI, m/z): 259.95 [M+H]<sup>+</sup>。

b) 7-(ヒドロキシメチル)チエノ[3,4-c]キノリン-4(5H)-オンの調製: THF(3 mL)中の4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,4-c]キノリン-7-カルボン酸メチル(108.0 mg、0.4 mmol)の懸濁液に、LiAlH<sub>4</sub>(THF中1M、1.7 mL、1.7 mmol)をN<sub>2</sub>下で、0℃で添加した。混合物を室温に加温し、2時間撹拌した。混合物を水(2 mL)でクエンチし、EA(10 mL × 3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物(72.0 mg、粗製、白色固体)を得た。MS(ESI, m/z): 232.00 [M+H]<sup>+</sup>。

10

c) 7-(クロロメチル)チエノ[3,4-c]キノリン-4(5H)-オンの調製: DCM(3 mL)中の7-(ヒドロキシメチル)チエノ[3,4-c]キノリン-4(5H)-オン(72.0 mg、0.3 mmol)の懸濁液に、DMF(2滴)および塩化チオニル(222.3 mg、1.9 mmol、6.0当量)を0℃で滴加した。得られた混合物を室温で10分間撹拌した。完了後、混合物を濃縮して、表題化合物(40.0 mg、粗製、白色固体)を得た。MS(ESI, m/z): 250.20 [M+H]<sup>+</sup>。

d) 7-(4-(2-メチル-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,4-c]キノリン-4(5H)-オンの調製: CH<sub>3</sub>CN中の7-(クロロメチル)チエノ[3,4-c]キノリン-4(5H)-オン(40.0 mg、0.2 mmol)の溶液に、N,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド(37.4 mg、0.1 mmol)、DIEA(103.2 mg、0.8 mmol)、KI(5.0 mg、0.03 mmol)をN<sub>2</sub>下で加えた。得られた溶液を80℃で2時間撹拌した。完了後、溶媒を真空で除去した。残留物を分取TLC(DCM/MeOH = 20/1、0.1% TEA)により精製して、標的化合物(9.2 mg、白色粉末、3ステップで収率: 5%)を得た。

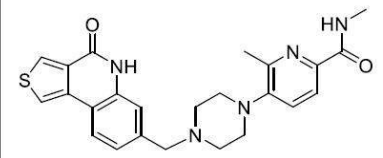
20

実施例84~85および104の以下の化合物を、実施例83に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

30

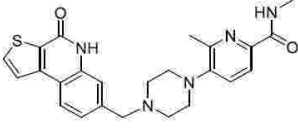
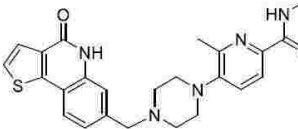
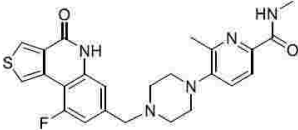
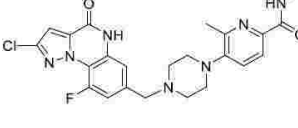
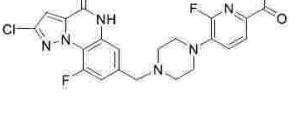
実施例86~103の以下の化合物を、実施例73に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

【表10-1】

実施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	<sup>1</sup> H NMR(400MHz)
83		447.56	448.15 [M+H] <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> : δ 9.61 (s, 1H), 8.47 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.11 - 2.90 (m, 7H), 2.79 - 2.64 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).

40

【表 10 - 2】

84		447.56	448.15 [M+H] <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> : δ 10.31 (s, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 3H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.11 - 2.90 (m, 7H), 2.79 - 2.64 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
85		447.56	448.25 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.95 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 4H), 3.03 - 2.87 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H).
86		465.55	466.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.29 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.91-2.83 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.51-2.45 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).
87		483.93	484.35 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.94 (br, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.96-2.90 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.58-2.52 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
88		487.90	488.05 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.17 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 4H).

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

89		435.46	436.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.94 (br, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.17-7.15 (d, m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.96-2.90 (m, 4H), 2.60-2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
90		452.51	453.45 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.94 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.93-2.91 (m, 4H), 2.52-2.51 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).
91		463.52	464.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.94 (br, 1H), 8.42-8.41 (m, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.14 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 4H), 2.57-2.53 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
92		475.53	476.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 - 7.14 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.93-2.92 (m, 4H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 0.66-0.65 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H).
93		449.49	450.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.94 (br, 1H), 8.38-8.37 (m, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.96-2.90 (m, 4H), 2.77-2.75 (m, 3H), 2.62-2.56 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).

10

20

30

40

50

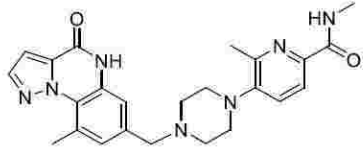
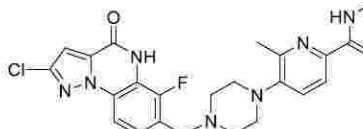
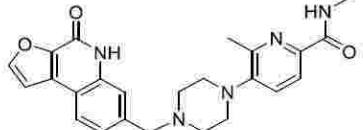
【表 10 - 4】

94		449.49	450.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.39-8.37 (m, 1H), 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.94-2.88 (m, 4H), 2.75 (d, J=5.2 Hz, 3H), 2.60-2.54 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).	10
95		453.45	454.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.37-8.35 (m, 1H), 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.16-3.11 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.59-2.53 (m, 4H).	20
96		449.49	450.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.41-8.39 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.96-2.90 (m, 4H), 2.76 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.60-2.54 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).	30
97		435.46	436.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.98 (br, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.71 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	40

【表 10 - 5】

98		465.94	466.05 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.43 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 4H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).	10
99		469.91	470.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.93 (s, 1H), 8.41 (q, <i>J</i> = 4.2, 3.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 10.5, 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 4H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 4H).	20
100		465.94	466.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.05 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 4H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).	30
101		459.55	460.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 4H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 6H).	40

【表 10 - 6】

102		445.53	446.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.78 (br, 1H), 8.40-8.37 (m, 1H), 8.04 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.95-2.90 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.75 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.53-2.51 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).	10
103		483.93	484.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.10 (br, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.94-2.88 (m, 4H), 2.75 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.60-2.54 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).	20
104		431.49	432.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.81 (s, 1H), 8.38 (q, J = 5.8, 5.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.62 - 2.51 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).	30

## 実施例 105

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

a) エチル - 2 - ( 4 - プロモ - 2 - ニトロベンゾイル ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) アクリレートの調製 : SOCl<sub>2</sub> ( 10 ml ) 中の 4 - プロモ - 2 - ニトロ安息香酸 ( 3 . 0 g , 12 . 2 mmol ) の溶液を、窒素下で、50 で 3 時間攪拌した。完了後、溶液を減圧下で濃縮した。残留物にトルエン ( 3 mL ) を添加し、減圧下で再び濃縮した。アセトニトリル ( 8 mL ) 中の得られた塩化酸の溶液を、アセトニトリル ( 30 mL ) 中の 3 - ジメチルアミノアクリル酸エチル ( 1 . 7 g , 12 . 2 mmol ) および TEA ( 4 . 0 g , 36 . 6 mmol ) の溶液に室温で滴加し、一晩攪拌した。得られた反応混合物に水 ( 20 mL ) を加え、EA ( 20 mL x 3 ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー ( PE / EA = 1 / 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 2 . 0 g , 黄色油状物、収率 : 44 % ) を得た。MS ( ESI , m / z ) : 371 . 15 [ M + H ] <sup>+</sup>。

10

20

30

40

50

b) 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの調製：アセトニトリル ( 8 mL ) 中のエチル - 2 - ( 4 - ブロモ - 2 - ニトロベンゾイル ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) アクリレート ( 0 . 8 g 、 2 . 2 mmol ) の溶液に、メチルヒドラジン ( H<sub>2</sub>O 中 40 % 、 0 . 4 g 、 2 . 6 mmol ) を添加した。混合物を 50 で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水 ( 20 mL ) で希釈し、EA ( 20 mL x 3 ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( PE / EA = 10 / 1 ) により精製して、表題化合物 ( 0 . 6 g 、 黄色固体、収率：78 % ) を得た。MS ( ESI , m / z ) : 354 . 15 [ M + H ]<sup>+</sup>。

10

c) 7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] キノリン - 4 - オンの調製：酢酸 ( 6 mL ) 中の 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル ( 0 . 3 g 、 0 . 8 mmol ) の溶液に、鉄粉末 ( 0 . 3 g 、 5 . 4 mmol ) を窒素下で添加した。得られた混合物を 80 で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却した。混合物を濾過し、濾液を氷水中に注いで、懸濁液を濾過した。固体を減圧下で乾燥させて、表題化合物 ( 0 . 1 g 、 白色固体、48 % ) を得た。MS ( ESI , m / z ) : 277 . 95 [ M + H ]<sup>+</sup>。

d) 7 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] キノリン - 4 - オンの調製：ジオキサン ( 20 mL ) 中の 7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] キノリン - 4 - オン ( 0 . 7 g 、 2 . 5 mmol ) の溶液に、( トリブチルスタンニル ) メタノール ( 1 . 5 g 、 5 . 0 mmol ) および X phos Pd G2 ( 165 . 0 mg 、 0 . 2 mmol ) を室温で加えた。混合物を、窒素雰囲気下で、90 で一晩攪拌した。反応物を室温まで冷却し、KF ( 1 M 、 10 mL ) の溶液を添加し、混合物を 10 分間攪拌し、濾過した。濾液を EA ( 50 mL x 3 ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を PE : EA = 1 : 1 ( 10 mL ) で粉碎し、固体を濾過により収集して、表題化合物 ( 0 . 5 g 、 白色固体、収率：87 % ) を得た。MS ( ESI , m / z ) : 230 . 30 [ M + H ]<sup>+</sup>。

20

e) 7 - ( ブロモメチル ) - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] キノリン - 4 - オンの調製：HBr ( 水中 48 % 、 10 mL ) 中の 7 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] キノリン - 4 - オン ( 200 mg 、 0 . 87 mmol ) の溶液を、80 で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。アセトニトリル ( 3 mL ) を添加し、反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 粗製、254 mg 、 オフホワイト固体 ) を得た。MS ( ESI , m / z ) : 292 . 55 [ M + H ]<sup>+</sup>。

30

f) 7 - ( ( 4 - ( 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) キノリン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] キノリン - 4 - オンの調製：CH<sub>3</sub>CN ( 3 mL ) 中の 7 - ( ブロモメチル ) - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] キノリン - 4 - オン ( 60 . 0 mg 、 0 . 2 mmol ) 、 KI ( 7 . 0 mg 、 0 . 1 mmol ) および N , 6 - ジメチル - 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピコリンアミド ( 45 . 3 mg 、 0 . 2 mmol ) の溶液に、DIEA ( 123 . 0 mg 、 1 . 0 mmol ) を N<sub>2</sub> 下、室温で加えた。得られた懸濁液を、80 で 30 分間攪拌した。完了後、溶媒を真空下で除去した。残留物を分取 HPLC により精製して、標的化合物 ( 11 . 0 mg 、 白色固体、収率：12 % ) を得た。

40

#### 実施例 106

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

50

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

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

c) 7 - ブロモ - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] キノリン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製：DMF ( 4 mL ) 中の 7 - ブロモ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] キノリン - 4 - オン ( 400 mg、1.4 mmol ) の溶液に、ジ - tert - ブチルジカーボネート ( 325 mg、1.4 mmol ) および DMA P ( 4 - ジメチルアミノピリジン、20 mg、0.14 mmol ) を室温で添加した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物に水 ( 20 mL ) を加え、EA ( 2 x 40 mL ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル ( DCM / MeOH = 10 : 1 ) により精製して、表題化合物 ( 500 mg、黄色固体、73% ) を得た。MS ( ESI, m/z ) : 364.00 [ M + H ]<sup>+</sup>。

d) 7 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] キノリン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製：ジオキサン ( 20 mL ) 中の 7 - ブロモ - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] キノリン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 500 mg、1.37 mmol ) の溶液に、( トリブチルスタンニル ) メタノール ( 881 mg、2.7 mmol ) および Xphos Pd G2 ( 80 mg、0.13 mmol ) を室温で加えた。混合物を、窒素雰囲気下で、90 で一晩撹拌した。完了後、KF ( 1 M、10 mL ) の溶液を室温で添加した。混合物を同じ温度で 10 分間撹拌し、濾過し、濾液を EA ( 50 mL x 3 ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を PE : EA = 1 : 1 ( 10 mL ) で粉碎し、固体を濾過により収集して、表題化合物 ( 粗製、450 mg、白色固体、収率：90% ) を得た。MS ( ESI, m/z ) : 316.05 [ M + H ]<sup>+</sup>。

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

f) 7 - ( ブロモメチル ) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] キノリン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製：DMF ( 4 mL ) 中の 7 - ( ブロモメチル ) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] キノリン - 4 - オン ( 353 mg、1.2 mmol ) の溶液に、ジ - tert - ブチルジカーボネート ( 287 mg、1.3 mmol ) および DMA P ( 20 mg、0.14 mmol ) を室温で添加

10

20

30

40

50

した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物に水(20 ml)を加え、EA(40 ml × 2)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル(DCM/MeOH = 10 : 1)により精製して、表題化合物(131 mg、黄色固体、33%)を得た。MS(ESI, m/z) : 378.00 [M + H]<sup>+</sup>。

g) 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]キノリン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製 : アセトニトリル(3 mL)中の7 - (プロモメチル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]キノリン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル(13 mg、0.34 mmol)、KI(10.0 mg、0.1 mmol)およびN, 6 - ジメチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル)ピコリンアミド(81 mg、0.34 mmol)の溶液に、DIEA(140.0 mg、1.0 mmol)をN<sub>2</sub>下、室温で加えた。得られた懸濁液を、80 °Cで30分間攪拌した。完了後、溶媒を減圧下で除去した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、残留物を得て、これをアセトニトリルで洗浄して、表題化合物(95.0 mg、白色固体、収率 : 52%)を得た。MS(ESI, m/z) : 532.25 [M + H]<sup>+</sup>。

h) 7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)キノリン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[4, 3 - c]キノリン - 4 - オンの調製 : ジオキサソ(5 mL)中の7 - ((4 - (2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]キノリン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル(95 mg、0.17 mmol)の溶液に、HCl/ジオキサソ(5 mL)をN<sub>2</sub>下で加えた。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取TLC(DCM/MeOH = 10 / 1)により精製して、標的化合物(5.0 mg、白色固体、収率 : 6%)を得た。

実施例107 ~ 108、121 ~ 122、138 ~ 139、143および149の以下の化合物を、実施例83に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

実施例109 ~ 117、123 ~ 130、133 ~ 137、140 ~ 142、144、および146 ~ 148の以下の化合物を、実施例73に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

実施例118の化合物を、実施例48に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

実施例119 ~ 120の以下の化合物を、実施例31に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

実施例131 ~ 132、および150の以下の化合物を、実施例48に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

実施例145の化合物を、実施例24に記載されるものと同様の合成方法を使用して調製した。

10

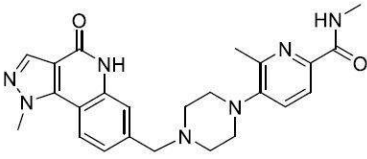
20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

実施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	<sup>1</sup> H NMR (400MHz)
105		445.52	446.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.39 (s, 1H), δ 8.43 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.40- 3.31 (m, 4H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H).

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

106		431.49	432.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.29 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44 (d, J = 30.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.00-2.90 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.65-2.55 (s, 4H), 2.50 (s, 3H).
107		449.48	450.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.06 (s, 1H), 8.39 (q, J = 5.3, 4.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.10 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
108		453.44	454.30 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.05 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.59 - 2.50 (m, 4H).
109		463.52	464.35 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.87 (br, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.94-2.86 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.62-2.54 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
110		467.48	468.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.42-8.39 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.26-3.21 (m,

10

20

30

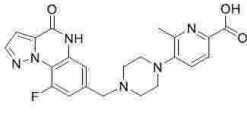
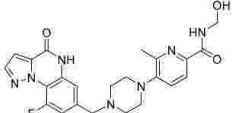
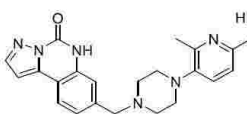
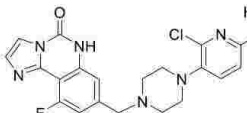
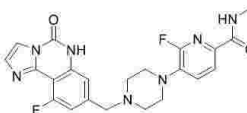
40

50

【表 1 1 - 3】

				2H), 3.16-3.10 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 4H), 1.04 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	
111		479.49	480.35 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.15-3.09 (m, 4H), 2.81-2.80 (m, 1 H), 2.58-2.52 (m, 4H), 0.62-0.62 (m, 4H).	10
112		487.90	488.30 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.13 (br, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 4H), 2.72 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.53 (m, 4H).	
113		448.50	449.20 [M+H] <sup>+</sup>	CD <sub>3</sub> OD: δ 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.75 - 2.52 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).	20
114		465.55	466.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.09 (s, 1H), 8.44 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).	30
115		467.48	468.30 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.87 (br, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.14-3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J= 8.0	40

【表 1 1 - 4】

				Hz, 3H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
116		436.45	437.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.84 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.91-2.85 (m, 4H), 2.58-2.52 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).
117		465.49	466.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.95 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 4.74 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 4H), 2.64 - 2.57 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
118		431.50	432.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.78 (s, 1H), 8.39 (q, J = 5.8, 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
119		469.91	470.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.40 (br, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.38-3.31 (m, 8H), 2.76-2.72 (m, 3H).
120		453.45	454.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.41-8.39 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.19-3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.4 Hz, 3H),

10

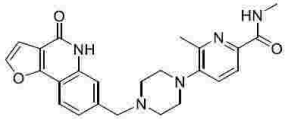
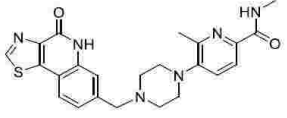

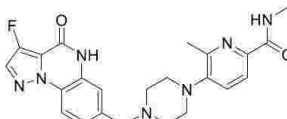
20

30

40

50

【表 1 1 - 5】

				2.58-2.52 (m, 4H).
121		431.50	432.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.67 (br, 1H), 8.41- 8.37 (m, 1H), 8.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 2H), 7.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.93-2.92 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.56-2.53 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
122		448.55	449.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.93 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 18.7, 8.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.95-2.89 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.53 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
123		469.91	470.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.01 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.57 - 2.51 (m, 4H).
124		449.49	450.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 4H), 2.54 (s, 3H).

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 6】

125		463.52	464.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.40 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
126		483.93	484.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.86 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 87.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 10.6, 8.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 - 2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H)
127		483.93	484.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.39 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60-2.46 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).
128		448.50	449.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.24 (s, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.70 - 6.66 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
129		445.53	446.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.41-8.37 (m, 1H), 8.03 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz,

10

20

30

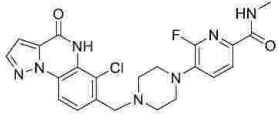
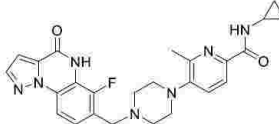
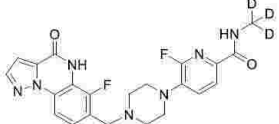
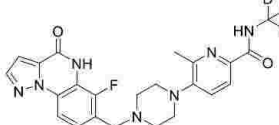
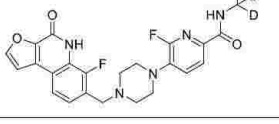
40

50

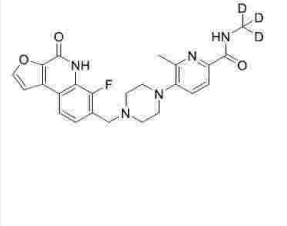
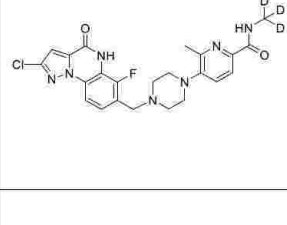
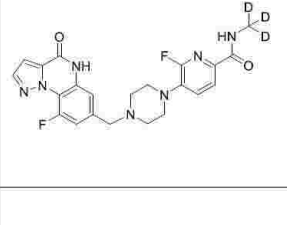
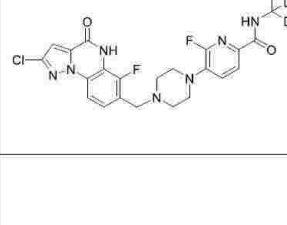
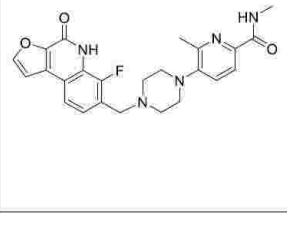
【表 1 1 - 7】

				1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.57-2.55 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).	
130		465.94	466.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.41-8.37 (m, 1H), 8.06-8.05 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.65-2.63 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).	10
131		448.50	449.35 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.72 (s, 1H), 8.43 (q, J = 5.3, 4.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 3.2, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 6.73 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 4H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).	20
132		452.47	453.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.71 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 6.73 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.61 - 2.55 (m, 4H).	30
133		449.49	450.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.99 (br, 1H), 8.41-8.37 (m, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H),	40

【表 1 1 - 8】

				3.11 - 3.10 (m, 4H), 2.72 (d, J= 4.4 Hz, 3H), 2.57-2.54 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).	
134		469.91	470.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.41-8.37 (m, 1H), 8.05-8.04 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.52 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.16 - 3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J= 4.0 Hz, 3H), 2.61-2.59 (m, 4H).	10
135		475.53	476.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.91-2.90 (m, 4H), 2.81-2.80 (m, 1 H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 0.65-0.64 (m, 2H), 0.60-0.59 (m, 2H).	20
136		456.47	457.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.15 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.14 -3.12 (m, 4H), 2.57-2.55 (m, 4H).	
137		452.51	453.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.15 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.92 - 2.90 (m, 4H), 2.59-2.55 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).	30
138		457.67	457.10 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.84 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H),	40

【表 1 1 - 9】

				7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.17-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.60-2.52 (s, 4H).	
139		452.50	453.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.93-2.86 (m, 4H), 2.62-2.53 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).	10
140		486.95	487.35 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.36 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.60-2.55 (s, 4H), 2.44 (s, 3H).	20
141		456.47	457.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.99 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.20 - 3.11 (m, 4H), 2.59 - 2.51 (m, 4H).	
142		490.91	491.30 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.34 (s, 1H), 7.81 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.16-3.08 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 4H).	30
143		449.49	450.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.82 (s, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.91-2.90 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz,	40

【表 1 1 - 1 0】

				3H), 2.59 - 2.58 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
144		463.52	464.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.95 (br, 1H), 8.42-8.37 (m, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 4H), 2.59-2.55 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.06 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
145		452.47	453.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 10.6, 8.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 3.8, 1.4 Hz, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 4H).
146		445.52	446.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.08 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).
147		479.96	480.20 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.86 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 1】

148		467.48	468.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 12.00 (br, 1H), 8.45–8.39 (m, 1H), 8.21 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.99–2.92 (m, 4H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63–2.55 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).	10
149		453.45	454.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.84 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56–7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.19–3.06 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.61–2.51 (s, 4H).	20
150		452.47	453.15 [M+H] <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub> : δ 11.53 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 3.0, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 10.6, 8.2 Hz, 1H), 7.23–7.15 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 3.5, 1.3 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.16–3.09 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59–2.51 (m, 4H).	30

## 実施例 1 5 1

## PARP1およびPARP2化学発光アッセイ

組換えポリ(ADPリボース)ポリメラーゼ1および2(PARP1およびPARP2)(40 ng 酵素/ウェル)の溶液と、試験される化合物とをそれぞれ混合した。溶液を、ヒストン混合物でコーティングされた96ウェルプレートに添加し、室温で1時間インキュベートし、次いで、50 μLの0.3 ng/mLストレプトアビジン-HRPを各ウェルに添加した。プレートを室温で30分間インキュベートした。最後に、プレートをストレプトアビジン-HRPで処理し、続いて、ELISA ECL基質を添加して化学発光を生成し、それは化学発光リーダーを使用して測定することができる。PARP1/2酵素活性に対する試験化合物の阻害を、以下の式に従って計算した。

【数 1】

$$\text{阻害(\%)} = \frac{\text{陽性対照の値} - X}{\text{陽性対照の値} - \text{陰性対照の値}}$$

10

20

30

40

50

IC<sub>50</sub>値は、X L F i tソフトウェアを使用することで、S形状の用量応答曲線方程式を適合させることによって得られる。曲線方程式は、 $Y = 100 / (1 + 10^{(10 \log C - \log IC_{50})})$ であり、Cは、化合物濃度である。

表1は、PARP1およびPARP2の酵素活性(IC<sub>50</sub>)に対する化合物の阻害効果を要約する。

【表1】

表1

実施例	IC <sub>50</sub> , nM		実施例	IC <sub>50</sub> , nM		実施例	IC <sub>50</sub> , nM	
	PARP1	PARP2		PARP1	PARP2		PARP1	PARP2
1	1.57	252.5	61	0.37	19.56	102	6.91	100.62
2	1.91	128.50	62	0.29	149.84	103	0.76	1250.26
3	1.33	467.50	65	1.21	20.92	104	1.42	598.05
4	1.59	188	66	1.63	66.06	105	1.16	910.27
6	1.86	/	67	2.02	48.21	106	1.16	910.27
7	1.90	/	68	1.61	90.15	107	0.60	459.06
16	1.99	/	69	2.32	49.9	108	0.66	353.02
17	1.76	29.79	70	1.37	103.11	109	1.15	1267.50
24	0.83	31.54	71	1.35	66.44	110	1.95	965.40
25	1.93	/	72	1.12	109.89	111	1.27	454.75
28	0.77	>3000	73	1.96	78.12	112	0.57	222.86
30	1.54	2594.4	74	1.52	186.05	113	1.90	370.20
31	1.37	>3000	75	2.91	228.13	114	0.67	16.90
34	0.20	2.15	76	2.10	64.57	115	1.45	288.25
35	0.81	26.34	77	1.51	241.08	117	0.91	644.98
36	0.44	41.45	78	1.38	153.41	118	0.60	1216.56
37	0.47	46.51	79	1.24	25.61	119	1.83	9497.80
38	0.30	59.88	80	2.26	32.00	120	2.34	1950.74
39	0.19	119.95	83	1.08	18.32	121	0.70	168.25
40	1.54	38.70	84	0.77	10.1	123	0.85	22.28
41	1.02	19.88	85	1.52	78.02	124	14.19	1451.54
42	1.50	95.03	86	0.66	13.26	125	1.05	3.70
43	1.43	1167.04	87	1.22	84.05	126	0.79	1.03
44	1.76	317.60	88	1.72	80.32	127	0.85	82.97
45	2.26	593.42	89	1.72	860.54	128	0.85	251.68
46	0.72	80.26	90	1.57	517.05	129	1.48	368.66
47	0.69	19.26	91	1.39	626.63	130	0.79	1.03
48	0.43	118.40	92	1.38	237.59	131	0.78	110.68
53	2.34	1951	93	1.53	487.92	132	0.72	64.64
54	1.32	12.67	94	2.69	>10000	133	1.50	221.94
55	2.24	48.92	95	1.82	886.24	134	1.73	129.46
56	2.32	37.91	96	3.27	3299.69	135	1.16	1991.65
57	1.77	67.86	98	1.91	40.97			
58	2.72	247.81	99	1.09	15.14			
59	1.39	21.90	100	0.95	65.65			
60	0.74	19.78	101	4.43	35.56			

10

20

30

40

PARP2酵素と比較して、試験した化合物の大部分は、PARP1酵素に対して強力かつ選択的な阻害効果を有する。

実施例152

B R C A変異ヒト乳がんMDA-MB-436細胞株に対する増殖阻害アッセイ

50

細胞を完全培地（DMEM培地 + 10% FBS + インスリン + グルタチオン）中で培養した。コンフルエンスが約80%に達したとき、細胞を消化し、1 mLのピペットで皿の底部から穏やかに分注した。細胞懸濁液を収集し、500 rpmで3分間遠心分離した。上清を廃棄し、細胞ペレットを完全培地中に再懸濁した。細胞を、適切な割合で培養皿に播種し、次いで、37 °Cの5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中で培養した。細胞が最適な状態であり、かつコンフルエンスが80%に達したときにアッセイを実施した。対数増殖期の細胞を遠心分離し、培養上清を除去した。細胞を新鮮な完全培地中に再懸濁し、計数した。再懸濁した細胞を、96ウェルプレート中3000 / ウェルで播種し、37 °Cの5% CO<sub>2</sub> インキュベーターで一晩インキュベートした。化合物を以下のように調製した：5 μLの1000 × 化合物溶液を120 μLの培地（25倍希釈）に添加することによって、40 × 試験化合物溶液に対する1000 × 希釈試験化合物溶液。溶液を振動により混合した。0.1%のDMSOを対照として使用した。

10

翌日、細胞を接種した96ウェルプレートをインキュベーターから取り出し、培養上清を除去した。次いで、上述のように、195 μL / ウェルおよび5 μL / ウェルの40 × の試験化合物溶液を、それぞれ96ウェルプレートに添加した。最後に、プレートを、37 °Cの5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中で7日間インキュベートした。化合物を含む培地を四日目に交換した。7日後、20 μLのCCK-8を各ウェルに添加し、穏やかに振盪し、次いで、4時間培養した。プレートをインキュベーション後5分間振盪した。多機能読み出し機器を使用して、450 nmまたは650 nm波長の吸光度値をそれぞれ記録した（OD = 吸光度値450 nm - 吸光度値650 nm）。

20

データをソフトウェアGraphPad Prism 6.0によって分析した。細胞増殖に対する化合物の阻害活性を、座標として化合物濃度に対する細胞生存率を使用してプロットした。細胞生存率% = (OD<sub>化合物</sub> - OD<sub>バックグラウンド</sub>) / (OD<sub>DMSO</sub> - OD<sub>バックグラウンド</sub>) × 100。IC<sub>50</sub>値は、S形状の用量応答曲線方程式： $Y = 100 / (1 + 10^{(\log C - \log IC_{50})})$ によって適合され、Cは化合物濃度であった。

表2は、ヒト乳がん細胞のMDA-MB-436の増殖に対する化合物の阻害効果データ（IC<sub>50</sub>）を要約する。

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

実施例	1	2	3	4	6	7
IC <sub>50</sub> (nM)	170.22	2.65	5.01	4.22	17.7	4.36
実施例	16	17	24	25	26	28
IC <sub>50</sub> (nM)	1.71	2.59	0.78	44.87	23.93	0.98
実施例	29	31	34	35	36	37
IC <sub>50</sub> (nM)	28.18	2.08	0.75	0.39	1.11	1.07
実施例	38	39	40	41	42	43
IC <sub>50</sub> (nM)	4.06	3.56	1.15	1.41	0.93	1.20
実施例	44	45	46	47	48	49
IC <sub>50</sub> (nM)	2.17	2.24	2.27	2.60	0.65	2.18
実施例	50	54	55	56	57	58
IC <sub>50</sub> (nM)	5.70	1.85	1.44	0.65	1.43	1.87
実施例	59	60	61	62	63	65
IC <sub>50</sub> (nM)	0.99	0.63	0.98	3.42	3.32	1.12
実施例	66	67	68	69	70	71
IC <sub>50</sub> (nM)	1.66	2.11	2.92	1.08	1.41	0.77
実施例	72	73	74	75	76	77
IC <sub>50</sub> (nM)	2.09	1.77	1.58	3.31	1.37	2.39
実施例	78	79	80	81	82	83
IC <sub>50</sub> (nM)	1.00	1.04	2.37	4.67	3.66	0.74

10

20

【表 2 - 2】

実施例	84	85	86	87	88	89
IC <sub>50</sub> (nM)	0.74	2.46	0.87	0.94	0.38	2.22
実施例	90	91	92	93	94	95
IC <sub>50</sub> (nM)	2.44	2.81	5.05	5.68	5.05	6.78
実施例	96	97	98	99	100	101
IC <sub>50</sub> (nM)	1.93	110.66	0.62	0.54	0.68	2.48
実施例	102	103	104	105	114	115
IC <sub>50</sub> (nM)	2.24	1.17	1.15	0.77	3.72	1.98
実施例	116	117	118	119		
IC <sub>50</sub> (nM)	>100	4.74	10.67	16.18		

30

試験された化合物は、BRCA変異ヒト乳がん細胞のMDA-MB-436の増殖に対して良好な阻害効果を有する。

【0141】

40

ここで本開示を完全に説明してきたが、当業者であれば、本開示の範囲またはその任意の実施形態に影響を与えることなく、幅広い同等の範囲の条件、製剤、および他のパラメータ内で同じことを実施することができることを理解するであろう。本明細書に引用されるすべての特許、特許出願、および刊行物は、参照によりそれらの全体が本明細書に完全に組み込まれる。

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/115259

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 491/048(2006.01)i; C07D 491/052(2006.01)i; C07D 491/147(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 471/00(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CNTXT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CASREACT(STN); Impact therapeutics, cancer?, tumor?, PARP 1w 1, PARP+, inhibit+, +quinoxalin+, +piperazin+, +pyridine+, structure search		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 107849040 A (JE IL PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 27 March 2018 (2018-03-27) description, pages 2-3, 19-20, 28-46, 78-79	1-8, 12-15
Y	CN 107849040 A (JE IL PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 27 March 2018 (2018-03-27) description, pages 2-3, 19-20, 28-46, 78-79	9-11
X	CN 102341394 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 01 February 2012 (2012-02-01) description, pages 1-2, 12-15, 51-52, 170	1-8, 12-15
Y	CN 102341394 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 01 February 2012 (2012-02-01) description, pages 1-2, 12-15, 51-52, 170	9-11
Y	US 2005/171101 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 04 August 2005 (2005-08-04) claims 1, 9-14	9-11
Y	WO 2011/014681 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED et al.) 03 February 2011 (2011-02-03) description, pages 2-3, 22-26	9-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
08 November 2022	28 November 2022	
Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer	
National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China	CHI, Lina	
Facsimile No. (86-10)62019451	Telephone No. 86- (10) -53962330	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/115259

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 10
  
2.  Claims Nos.: **1-7,12-15**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  - [1] The compounds involved in claims 1-7 cover a large number of known compounds in the prior art. Claims 12-15 essentially refer to any one of claims 1-7. It is difficult to search the prior art exhaustively according to the scope of the current claims. At the same time, claims 1-7 cover a large number of compounds which are not referred to in description and differ substantially in their structures from compounds of examples. This report is established on the basis of the scope reasonably summarized according to claim 8. 20
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2022/115259**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	107849040	A	27 March 2018	RU	2017146130	A	16 July 2019
				PL	3312177	T3	02 November 2021
				DK	3312177	T3	05 July 2021
				AU	2016276806	A1	04 January 2018
				KR	20160144916	A	19 December 2016
				JP	2018521033	A	02 August 2018
				JP	2019163287	A	26 September 2019
				CL	2017003138	A1	15 June 2018
				ZA	201708663	B	24 April 2019
				PT	3312177	T	17 May 2021
				NZ	738187	A	29 March 2019
				PH	12017502228	A1	11 June 2018
				CA	2990277	A1	15 December 2016
				WO	2016200101	A2	15 December 2016
				MX	2017016013	A	20 April 2018
				ES	2870203	T3	26 October 2021
US	2018162834	A1	14 June 2018				
			EP	3312177	A2	25 April 2018	
CN	102341394	A	01 February 2012	EC	SP11011284	A	31 October 2011
				WO	2010085570	A1	29 July 2010
				CR	20110452	A	28 February 2012
				JP	2012515786	A	12 July 2012
				US	2013274239	A1	17 October 2013
				CL	2011001754	A1	20 January 2012
				AU	2010206744	A1	04 August 2011
				SG	172958	A1	29 August 2011
				CA	2750106	A1	29 July 2010
				DO	P2011000237	A	15 September 2011
				EP	2389379	A1	30 November 2011
				US	2015031652	A1	29 January 2015
				CO	6410305	A2	30 March 2012
				US	2011158989	A1	30 June 2011
				EA	201170963	A1	30 March 2012
				KR	20110107396	A	30 September 2011
				IL	213993	D0	31 August 2011
				BR	PI1007358	A2	06 March 2018
				MY	152386	A	15 September 2014
				MX	2011007741	A	06 September 2011
PE	20120418	A1	04 May 2012				
TN	2011000339	A1	27 March 2013				
NZ	594322	A	25 January 2013				
US	2010190763	A1	29 July 2010				
US	2012122835	A1	17 May 2012				
			MA	33053	B1	01 February 2012	
US	2005/171101	A1	04 August 2005	CA	2480384	A1	02 October 2003
				AU	PS137402	A0	09 May 2002
				EP	1487800	A1	22 December 2004
				WO	03080581	A1	02 October 2003
				JP	2005521698	A	21 July 2005
WO	2011/014681	A1	03 February 2011	JP	2013500989	A	10 January 2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.  
**PCT/CN2022/115259**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				EP	2459561	A1	06 June 2012
				US	2014024654	A1	23 January 2014
				US	2012129868	A1	24 May 2012
CN	111629757	A	04 September 2020	CA	3087652	A1	25 July 2019
				US	2021052632	A1	25 February 2021
				GB	201800733	D0	28 February 2018
				EP	3740238	A1	25 November 2020
				JP	2021510677	A	30 April 2021
				WO	2019141979	A1	25 July 2019

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 491/147 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 491/147	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
A 6 1 K 31/496(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
	A 6 1 K 31/4985	
	A 6 1 K 31/519	
(32)優先日	令和4年3月18日(2022.3.18)	
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW	
	弁理士 石川 大輔	
(74)代理人	230113332	
	弁護士 山本 健策	
(72)発明者	ツァイ , スイ ション	
	中華人民共和国 2 0 0 1 2 4 シャンハイ , ブドン ニュー エリア , ガオチン ウエスト ロード , レーン 6 6 7 , ナンバー 2 , ルーム 3 3 0 2	
(72)発明者	ティアン , イェ エドワード	
	中華人民共和国 2 0 0 1 2 4 シャンハイ , ブドン ニュー エリア , ガオチン ウエスト ロード , レーン 6 6 7 , ナンバー 2 , ルーム 2 7 0 4	
(72)発明者	ワン , シャオジュー	
	中華人民共和国 2 1 1 1 0 6 ジアンスー , ナンジン , ジアンニン ディストリクト , シュアンロン アベニュー ナンバー 1 6 9 8 , キンモ センター , ルーム 2 5 0 6	
F ターム (参考)	4C084 AA19 NA14 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75	
	4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 CB05 CB22 CB26 GA07 GA08 GA12	
	MA01 MA02 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75	