

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-548055

(P2022-548055A)

(43)公表日 令和4年11月16日(2022.11.16)

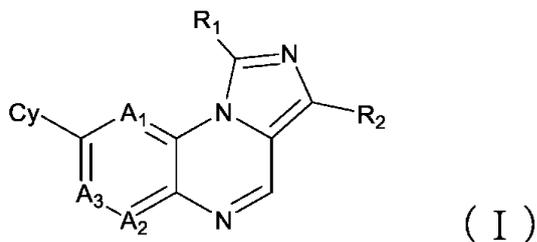
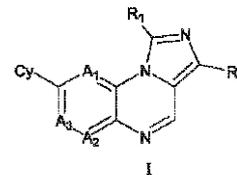
(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 4	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	C 0 7 D 487/04	C S P 4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/4985	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全72頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2022-516151(P2022-516151)	(71)出願人	519175824
(86)(22)出願日	令和2年9月11日(2020.9.11)		上海瑛派 薬 業 有 限 公 司
(85)翻訳文提出日	令和4年4月19日(2022.4.19)		IMPACT THERAPEUTICS
(86)国際出願番号	PCT/CN2020/114823		(SHANGHAI), INC
(87)国際公開番号	WO2021/047646		中華人民共和国 2 0 1 2 1 0 上海市中国
(87)国際公開日	令和3年3月18日(2021.3.18)		(上海)自由貿易試験區祥科路111號
(31)優先権主張番号	201910868165.3		3號樓603室
(32)優先日	令和1年9月12日(2019.9.12)		Room 603, No.3 Buil
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		ding 111 Xiangke Ro
(31)優先権主張番号	202010063709.1		ad, China (Shanghai
(32)優先日	令和2年1月16日(2020.1.16)) Pilot Free Trade Z
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		one Shanghai 201210
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	110001070弁理士法人エスエス国際特
	最終頁に続く		許事務所
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 置換イミダゾキノキサリン化合物およびその応用

(57)【要約】

本発明はキナーゼ阻害剤としての置換イミダゾ[1,5-a]キノキサリンおよび関連化合物、およびその応用を提供する。特に、本発明は式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩またはそのプロドラッグを提供する。A₁-A₃、CyおよびR₁-R₂は、本文で定義される。式Iの化合物はキナーゼ阻害剤である。したがって、本発明の化合物はDDR機能の欠陥(例えば癌)によって引き起こされた臨床症状の治療に使用できる。



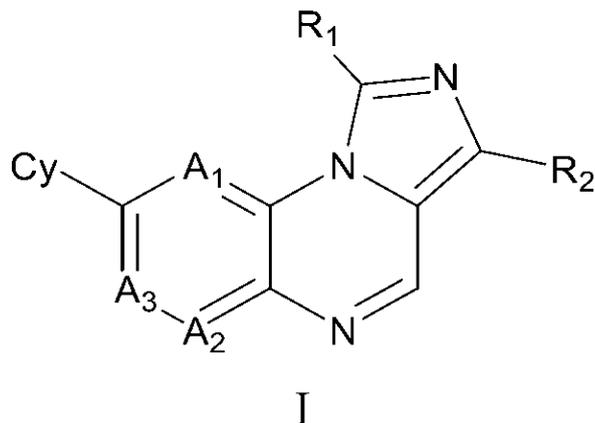
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物またはその薬学的に許容される塩、またはその混合物、またはそのプロドラッグであって、

【化 A】



10

A₁はNまたはC R₄である；A₂はNまたはC R₅である；A₃はNまたはC R₆である；

20

Cyは必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、必要に応じて置換された複素環式基または必要に応じて置換されたシクロアルキルである；

R₁は必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換された炭素環式基、必要に応じて置換された複素環式基、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである；

R₂は必要に応じて置換されたアルキルまたは必要に応じて置換された炭素環式基である；

R₄、R₅およびR₆は独立に水素、ハロゲ、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アジドまたはカルボキシルである；アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオおよびカルボキシルは必要に応じて独立に置換されてもいい、

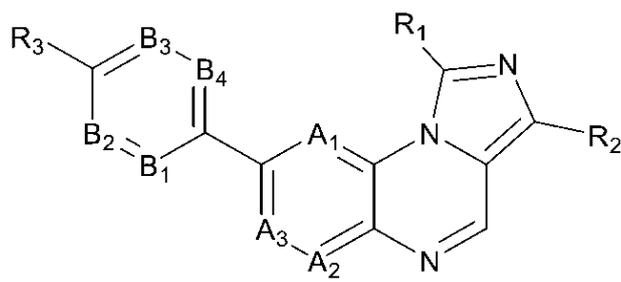
30

化合物。

【請求項 2】

式 I の化合物は、式 I I の構造を有し、

【化 B】



40

A₁はNまたはC R₄である；A₂はNまたはC R₅である；A₃はNまたはC R₆である；

B₁はNまたはC R₇である；B₂はNまたはC R₈である；B₃はNまたはC R₉である

50

; B₄はNまたはC R₁₀である;

R₁は必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換された炭素環式基、必要に応じて置換された複素環式基、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである;

R₂は必要に応じて置換されたアルキルまたは必要に応じて置換された炭素環式基である;

R₃は水素、アルコキシ、アミノ、炭素環式基、複素環式基、アリールまたはヘテロアリールである; アルコキシ、アミノ、炭素環式基、複素環式基、アリールまたはヘテロアリールは必要に応じて独立に置換されてもいい;

10

R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉およびR₁₀は独立に水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アジドおよびカルボキシルからなる群より選ばれる; アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオおよびカルボキシルは必要に応じて独立に置換されてもいい、

請求項1の化合物。

【請求項3】

A₁、A₂およびA₃はそれぞれC R₄、C R₅およびC R₆であり、R₄、R₅およびR₆は独立に水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシまたはハロゲン化C₁₋₄アルキルである;

20

B₁、B₂、B₃およびB₄を含む環は必要に応じて置換されたピリジン環または必要に応じて置換されたフェニル環である; 好ましくは、B₁、B₂、B₃およびB₄を含む環はピリジン環であり、B₂はNである;

R₁は必要に応じて置換されたC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールまたは必要に応じて1 - 4個のC₁₋₆アルキルによって置換された複素環式基; 好ましくは、R₁はC₁₋₄アルキル、必要に応じて1 - 4個のC₁₋₆アルキルによって置換されたテトラヒドロピラニル、必要に応じて1 - 4個のC₁₋₆アルキルによって置換されたピペリジニル、必要に応じて1 - 4個のC₁₋₆アルキルによって置換されたモルホリニルおよび必要に応じて1 - 4個のC₁₋₆アルキルによって置換されたピペラジニルからなる群より選ばれる;

30

R₂はC₁₋₆アルキル、好ましくはメチルである;

R₃は以下の群から選ばれる: 水素、必要に応じて - N R₁₁ R₁₂によって置換されたC₁₋₆アルコキシ、- N R₁₁' - C₁₋₆アルキル - N R₁₁' R₁₂'および必要に応じて - N R₁₁ R₁₂によって置換された複素環式基、

R₁₁'およびR₁₂'は独立にHおよびC₁₋₄アルキルからなる群より選ばれ、もしくはそれらはそれらが接続しているN原子と一緒に必要に応じてハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる1 - 3個の置換基によって置換された4 - 8員複素環式基を形成し、R₁₁およびR₁₂は独立に水素またはC₁₋₆アルキルから選ばれ、もしくはR₁₁およびR₁₂はそれらが接続しているN原子と一緒に必要に応じてハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる1 - 3個の置換基によって置換された4 - 8員複素環式基、例えばアゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルを形成する;

40

R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉およびR₁₀は独立に水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキルまたはハロゲン化C₁₋₄アルキルである、

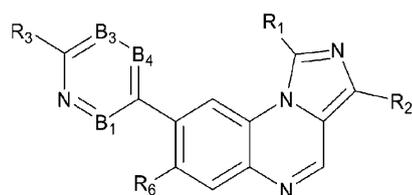
請求項2の化合物。

【請求項4】

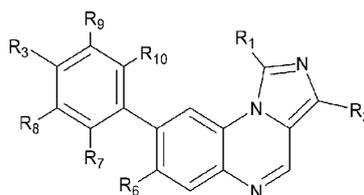
式I I I aまたは式I I I bの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物またはその薬学的に許容される塩、またはその混合物、またはそのプロドラッグであって、

50

【化 C】



I I I a



I I I b

B₁、B₃、B₄、R₁、R₂、R₃、R₇、R₈、R₉およびR₁₀は請求項2によって定義される； 10

R₆は水素、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシである、
請求項2の化合物。

【請求項5】

B₁、B₃およびB₄を含む環は必要に応じて置換されたピリジン環である；

R₁は必要に応じて置換されたC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールまたは必要に応じて1 - 4個のC₁₋₆アルキルによって置換された複素環式基；好ましくは、R₁はC₁₋₄アルキル、必要に応じて1 - 4個のC₁₋₆アルキルによって置換されたテトラヒドロピラニル、必要に応じて1 - 4個のC₁₋₆アルキルによって置換されたピペリジニル、必要に応じて1 - 4個のC₁₋₆アルキルによって置換されたモルホリニルおよび必要に応じて1 - 4個のC₁₋₆アルキルによって置換されたピペラジニルからなる群より選ばれる； 20

R₂はC₁₋₃アルキル基である；

R₃は以下の群から選ばれる：水素、必要に応じて - NR₁₁R₁₂によって置換されたC₁₋₆アルコキシ、- NR₁₁-C₁₋₆アルキル-NR_{11'}R_{12'}、および必要に応じて - NR₁₁R₁₂によって置換された複素環式基、

R₁₁'およびR₁₂'は独立にHおよびC₁₋₄アルキルからなる群より選ばれ、もしくはそれらはそれらが接続しているN原子と一緒に必要に応じてハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる1 - 3個の置換基によって置換された4 - 8員複素環式基を形成し、R₁₁およびR₁₂は独立に水素またはC₁₋₆アルキルから選ばれ、もしくはR₁₁およびR₁₂はN原子と一緒に必要に応じてハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる1 - 3個の置換基によって置換された4 - 8員複素環式基、例えばアゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルを形成する； 30

R₆は水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシ、好ましくは水素である；

R₇、R₈、R₉およびR₁₀は独立に水素、C₁₋₄アルコキシ、ハロゲン、C₁₋₄アルキルまたはハロゲン化C₁₋₄アルキルである；好ましくは、R₇、R₉およびR₁₀は全部水素であり、R₈は水素、ハロゲン、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルまたはハロゲン化C₁₋₄アルキルであり、好ましくは、R₈はハロゲン、C₁₋₄アルコキシおよびハロゲン化C₁₋₄アルキルである、

請求項4の化合物。 40

【請求項6】

式I I I aおよびI I I bでは：

R₁は必要に応じてC₁₋₆アルキルからなる群より選ばれる1 - 2個の置換基によって置換された複素環式基であり、好ましくは、R₁は必要に応じて1 - 2個のC₁₋₆アルキルによって置換されたモルホリニル（例えばモルホリノ）である；

R₂はC₁₋₄アルキル、好ましくはメチルである；

R₃は必要に応じて - NR₁₁R₁₂によって置換されたC₁₋₆アルコキシ、または必要に応じて - NR₁₁R₁₂によって置換された複素環式基であり、R₁₁およびR₁₂は独立に水素またはC₁₋₆アルキルから選ばれ、もしくはR₁₁およびR₁₂はN原子と一緒に必要に応じて1 - 2個のアルキルによって置換された4 - 8員複素環式基（例えばアゼチジニル 50

、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニル（例えばモルホリノ）、ピペラジニル）を形成する；好ましくは、必要に応じて -NR₁₁R₁₂ によって置換された複素環式基はピペリジニルまたはピペラジニルであり、その環上窒素原子が化合物の残りの部分と接続し、それが好ましくは -NR₁₁R₁₂ 基によって置換される；

R₆ は水素、ハロゲン、または C₁₋₄ アルコキシ、好ましくは水素である；

式 III a では、B₁、B₃、および B₄ は CH である；

式 III b では、R₇、R₉ および R₁₀ は H である、

請求項 4 の化合物。

【請求項 7】

式 III b では：

R₁ は C₁₋₆ アルキル、必要に応じてハロゲン、C₁₋₄ アルキルおよび C₁₋₄ アルコキシからなる群より選ばれる 1 - 3 個の置換基によって置換されたヘテロアリアル、または必要に応じて C₁₋₆ アルキルからなる群より選ばれる 1 - 2 個の置換基によって置換された複素環式基であり、好ましくは、R₁ は C₁₋₄ アルキル、必要に応じて 1 - 2 個の C₁₋₆ アルキルによって置換されたテトラヒドロピラニル、必要に応じて 1 - 2 個の C₁₋₆ アルキルによって置換されたピペリジニル、必要に応じて 1 - 2 個の C₁₋₆ アルキルによって置換されたモルホリニル、必要に応じてハロゲンおよび C₁₋₄ アルコキシからなる群より選ばれる 1 - 2 個の置換基によって置換されたピリジル、または必要に応じて 1 - 3 個の C₁₋₆ アルキルによって置換されたピペラジニルである；

R₂ は C₁₋₆ アルキル、好ましくは C₁₋₄ アルキル、より好ましくはメチルである；

R₃ は必要に応じて -NR₁₁R₁₂、-NR_{11'}-C₁₋₆ アルキル-NR_{11'}R_{12'} によって置換された C₁₋₆ アルコキシ、または必要に応じて -NR₁₁R₁₂ によって置換された複素環式基であり、R₁₁ および R_{12'} は独立に H および C₁₋₄ アルキルからなる群より選ばれ、R₁₁ および R₁₂ は独立に水素または C₁₋₆ アルキルから選ばれ、もしくは R₁₁ および R₁₂ は N と一緒に必要に応じて 1 - 2 個のアルキルによって置換された 4 - 8 員複素環式基（例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニル（例えばモルホリノ）、ピペラジニル）を形成する；好ましくは、必要に応じて -NR₁₁R₁₂ によって置換された複素環式基はピペリジニルまたはピペラジニルであり、その環上窒素原子が化合物の残りの部分と接続し、それが好ましくは -NR₁₁R₁₂ 基によって置換される；

R₆ は水素、ハロゲンまたは C₁₋₄ アルコキシである；

R₇、R₉ および R₁₀ は H である；

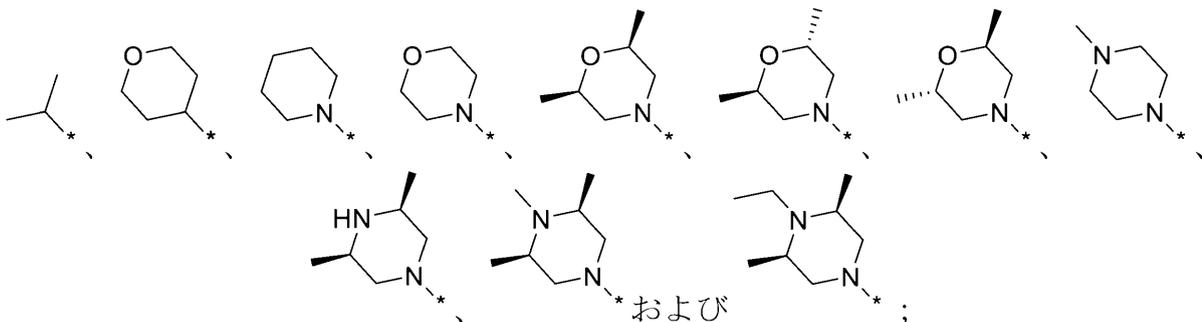
R₈ は H、ハロゲン、1 - 4 個のハロゲンによって置換される C₁₋₄ アルキル、または C₁₋₄ アルコキシである、

請求項 4 の化合物。

【請求項 8】

R₁ は以下の群より選ばれる：

【化 D】



R₂ は C₁₋₃ アルキル、好ましくはメチルである；

R₃ は以下の群より選ばれる：

10

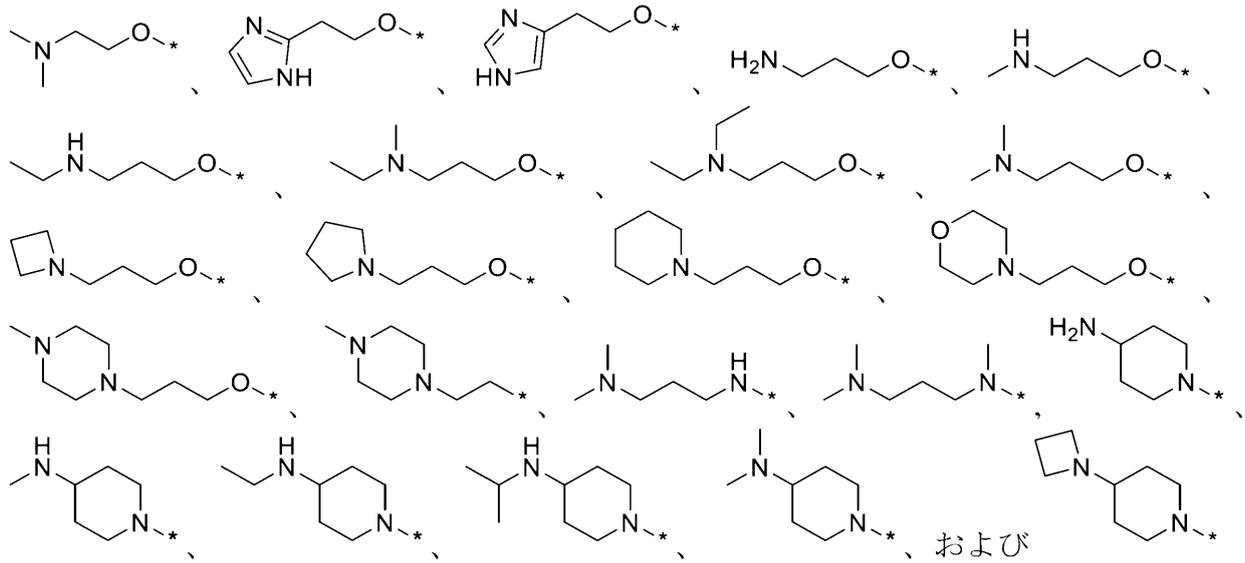
20

30

40

50

【化 E】



10

請求項 4 - 7 のいずれか一項の化合物。

【請求項 9】

以下の群より選ばれる化合物：

20

N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン；

N, N - ジメチル - 3 - (4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 - アミン；

N, N - ジメチル - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 - アミン；

N, N - ジメチル - 3 - (4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロパン - 1 - アミン；

30

N, N - ジメチル - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン；

N, N - ジメチル - 1 - (2 - クロロ - 4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン；

N, N - ジメチル - 1 - (4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - アミン；

40

1 - (4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン；

N - メチル - 1 - (4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン；

N - エチル - 1 - (4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン；

50

- 3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (ピペリジン - 1 y 1) プロポキシ) ピリジン - 3 y 1)
 - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン
 ;
- 8 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒ
 ドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン ;
- N , N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - モルホリニルイミダゾ [1 , 5 - a
] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン ;
- N , N - ジメチル - 3 - ((5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ
) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル)
 オキシ) プロパン - 1 - アミン ; 10
- N , N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) イミダゾ
 [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 -
 アミン ;
- N , N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)
) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロ
 パン - 1 - アミン ;
- N , N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - ト
 リメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリ
 ジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン ;
- N , N - ジメチル - 3 - ((5 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a
] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン ; 20
- N , N - ジメチル - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ
 [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 - アミン ;
- N , N - ジメチル - 3 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a]
 キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロパン - 1 - ア
 ミン ;
- 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ
) ピリジン - 3 y 1) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン ;
- 7 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (ピペリジン - 1 y 1
) プロポキシ) ピリジン - 3 y 1) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン ; 30
- N , N - ジメチル - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ
 [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン ;
- N , N - ジメチル - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a]
 キノキサリン - 8 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン ;
- N , N - ジメチル - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a]
 キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - ア
 ミン ;
- 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 -
 イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン ;
- N - メチル - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキ
 サリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン ; 40
- N - エチル - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキ
 サリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン ;
- 8 - (1 , 3 - ジメチル - 4 H - 1⁴ - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (3 - フルオロ
 - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a
] キノキサリン ;
- (2 S , 6 R) - 4 - (8 - (6 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジ
 ン - 3 - イル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) - 2 , 6
 - ジメチルモルホリン ;
- (2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (ピロリジン 50

- 1 - イル) プロボキシ) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) モルホリン ;
 (2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロボキシ) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) モルホリン ;
 (2 S , 6 R) - 4 - (8 - (6 - (2 - (1 H - イミダゾ 1 - 2 - イル) エトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン ;
 (2 S , 6 R) - 4 - (8 - (6 - (2 - (1 H - イミダゾ 1 - 4 - イル) エトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン ;
- 2 - ((5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N , N - ジメチルエタン - 1 - アミン ;
 3 - ((4 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
 1 - (5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン ;
- 1 - (4 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン ;
 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェニル) - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン ;
 3 - ((5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - エチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
- 3 - ((5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - イソプロピルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
 3 - ((5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
- N , N - ジメチル - 3 - ((5 - (1 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン ;
 1 - (5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン ;
- N^1 - (5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N^3 , N^3 - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジアミン ;
 N^1 - (5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N^1 , N^3 , N^3 - トリメチルプロパン - 1 , 3 - ジアミン ;
 1 - (5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン ;

- 1 - (5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - メチルピペリジン - 4 - アミン ;
- 1 - (5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - エチルピペリジン - 4 - アミン ;
- 1 - (5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - イソプロピルピペリジン - 4 - アミン ;
- (2 S , 6 R) - 4 - (8 - (6 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン ; 10
- 3 - ((5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン ;
- 3 - ((5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - メチルプロパン - 1 - アミン ;
- 3 - ((5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - エチルプロパン - 1 - アミン ; 20
- 3 - ((5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - エチル - N - メチルプロパン - 1 - アミン ;
- 3 - ((5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N , N - ジエチルプロパン - 1 - アミン ;
- (2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - メチル - 8 - (6 - (3 - モルホリノプロポキシ) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) モルホリン ; 30
- (2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) モルホリン ;
- (2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - メチル - 8 - (6 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) モルホリン ;
- 3 - (4 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - フルオロフェノキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
- 3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェノキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ; 40
- 1 - (5 - (1 - ((2 R , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミンおよび 1 - (5 - (1 - ((2 S , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン ;
- 3 - ((5 - (1 - ((2 R , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミンおよび 3 - ((5 - (1 - ((2 S , 6 S) - 2 , 6 - ジ 50

メチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;

またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物またはその薬学的に許容される塩、またはその混合物、またはそのプロドラッグである、
化合物。

【請求項 1 0】

DDR 機能の欠陥によって引き起こされる疾患またはキナーゼ活性の阻害によって促進される疾患の治療または予防のための医薬品の製造における請求項 1 - 9 のいずれか一項の化合物の応用 ; 好ましくは、疾患は癌である。

10

【請求項 1 1】

癌は、以下の群より選ばれる : 肝癌、メラノーマ、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、乳癌、卵巣癌、肺癌、ウィルムス腫瘍、頸部癌、精巣癌、軟組織肉腫、慢性リンパ性白血病、原発性マクログロブリン血症、膀胱癌、慢性骨髄性白血病、原発性脳癌、悪性黒色腫、小細胞肺癌、胃癌、結腸癌、悪性膵臓腫瘍、悪性癌様癌、悪性黒色腫、絨毛癌、真菌性真菌症、頭頸部癌、骨形成肉腫、膵臓癌、急性骨髄性白血病、毛細胞白血病、横紋筋肉腫、カポジ肉腫、泌尿生殖器腫瘍、甲状腺癌、食道癌、悪性高カルシウム血症、頸部過形成、腎細胞癌、子宮内膜癌、真性多血症、特発性血小板血症、副腎皮質癌、皮膚癌、前立腺癌またはハンチントン病、

20

請求項 9 の応用。

【請求項 1 2】

投与用の医薬品は、さらに少なくとも一つ既知の抗癌剤または抗癌剤の薬学的に許容される塩を含む ; 好ましくは、投与用の医薬品は、さらに以下の群より選ばれる少なくとも一つの抗癌剤を含む : プスルファン、メルファラン、クロロアンブシル、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、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、シタラビン、アラノシン、プラトトレキサート、ペメトレキセド、ヒドロキシカルバミド、チオグアニン、コルヒチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、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、ドセタキセル、m A b、パニツムマブ、オファツムマブ、アバスチン、ハーセプチン、マブセラ、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ、スニットイニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、パゾパニブ、トリセル、エベロリムス、ボリノスタット、ロミデプシン、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、三酸化ヒ素、ゾレドロン酸、ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドマイド、ベネトクラクス、アルデスロイキン、シブエセル - T、パルボシクリブ、オラパリブ、ニラパリブ、ルカパリブ、タラゾパリブまたはセナパリブ、

30

40

請求項 1 1 の応用。

【請求項 1 3】

前記医薬品は、放射線療法と併用される、請求項 1 1 の応用。

【請求項 1 4】

請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

組成物は、さらに少なくとも一つ既知の抗癌剤または抗癌剤の薬学的に許容される塩を含む ; 好ましくは、組成物は、さらに以下の群より選ばれる少なくとも一つの抗癌剤を含む : プスルファン、メルファラン、クロロアンブシル、シクロホスファミド、イホスファ

50

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、ドキシソルピシン、エピルピシン、アクリルピシン、ミトキサントロン、メチルヒドロキシエリプチシン、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、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、シタラビン、アラノシン、プラトレキサート、ペメトレキセド、ヒドロキシカルバミド、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、オファツムマブ、アバスチン、ハーセプトン、マブセラ、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ、スニットイニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、パゾパニブ、トリセル、エベロリムス、ボリノスタット、ロミデプシン、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、三酸化ヒ素、ゾレドロン酸、ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドマイド、ベネトクラクス、アルデスロイキン、シプエセル - T、パルボシクリブ、オラパリブ、ニラパリブ、ルカパリブ、タラゾパリブまたはセナパリブ、

10

請求項14の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬品化学の分野に関する。本発明は、特に、置換イミダゾ[1,5-a]キノキサリンおよび関連化合物、ならびにATMプロテインキナーゼ阻害剤を含むキナーゼ阻害剤、および抗癌剤としてのそれらの応用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

哺乳類の細胞は、毎日に、DNA塩基の変異を含むDNA損傷を引き起こす多くの外部および内部の課題に直面している。これらの変異は、軽度の場合は悪性腫瘍の発生、重度の場合は細胞死などの細胞機能の変化を引き起こす。DNA損傷から保護するために、哺乳類細胞は高度なDNA損傷応答(DDR)メカニズムを持つように進化した。このメカニズムは、細胞周期の短い休止の間にDNA損傷を検出して修復し、DNA複製とゲノム安定性、そして最終的には細胞の生存の精度を確保する。

30

【0003】

DDRは癌の発生と密接に関連している。科学研究により、DDRメカニズムの欠陥が複数のレベルで癌を引き起こす可能性があることが明らかになっている。たとえば、DDR遺伝子の変異は、さまざまな癌の発生につながるということが分かっている。相同組換えメカニズムによってDNA二本鎖切断を修復するための重要なDDR組成であるBRCA1またはBRCA2遺伝子に変異がある女性は、そのような変異がない女性よりも乳癌または卵巣癌の発症リスクがはるかに高くなる。研究によれば、p53、ATM、ATR、BRCA1/2などの細胞周期調節に重要な役割を果たすDDRタンパク質の欠失または機能喪失が、様々な悪性腫瘍につながる可能性があることも分かっている。

【0004】

近年、科学の発展に伴い、DDRメカニズムへの理解が劇的に向上した。DDR組成タンパク質の変異と機能喪失を標的とする新規抗癌剤の発見が、大きな関心を呼んでいる。たとえば、PARP阻害剤は、一本鎖DNA損傷修復経路を阻害することにより、BRCA1/2変異を持つ癌細胞を選択的に殺すことができる。細胞死を引き起こす二つの経路の機能を失うメカニズムは、合成致死と呼ばれる。

40

【0005】

プロテインキナーゼ運動失調 - 変異型毛細血管拡張症(ATM)は、DDRの一つ重要な組成である。これは、PI3K関連のセリン/スレオニンプロテインキナーゼファミリーに属す。ATMキナーゼ遺伝子は、毛細血管拡張性運動失調症候群が研究された1995年にクローンされている。ATM遺伝子は、9168塩基のコード配列を持つヒト染

50

色体 11q22-23 に位置する。ATM 遺伝子には 66 個のエクソンがあり、ATM タンパク質の分子量は約 350 kDa である。DNA 損傷が二本鎖切断を引き起こすと、ATM キナーゼが活性化される。最初に細胞周期チェックポイントの活性化に関与したタンパク質がリン酸化され、細胞周期の停止を引き起こす。細胞は損傷した DNA を修復するか、アポトーシスを起こす (Weber および Ryan, 2016)。

【0006】

ATM キナーゼシグナルの伝達経路は、大きく二つのメカニズムに分けることができる：DNA 二本鎖切断によって活性化される典型的なメカニズムと DNA 損傷に関連しない非典型的なメカニズム。DNA 二本鎖切断が検出されると、ATM キナーゼは切断位置に輸送され、活性化される。詳細な活性化メカニズムはまだ不明だが、活性化プロセスには、ホモ二量体の活性モノマーへの分割 (Bakkenist 等、2003)、Ser1981 および他のアミノ酸での自己リン酸化、およびアセチル化が含まれる。活性化された ATM キナーゼは、細胞周期チェックポイントタンパク質 (例えば CHK1 や CHK2)、DNA 修復タンパク質 (BRCA1 や RAD51)、アポトーシス経路のタンパク質 (p53) を含む下流の基質をさらにリン酸化する。研究によると、DNA 二本鎖切断後に、700 以上のタンパク質がリン酸化される (Choi、Kipps および Kurzrock、2016)。非定型のメカニズムとして、ATM は代謝やストレス反応など、DNA 損傷とは直接関係のない機能に関与している (Cremona 等、2013)。

10

【0007】

ATM キナーゼを標的とする新しい抗癌剤の開発は、主に二つの考慮事項に依存している。DDR メカニズムは、DNA 損傷を引き起こすことによって急速に分化した癌細胞を標的とし、放射線療法または細胞毒性化学療法薬 (例えばトポイソメラーゼ阻害剤、DNA メチル化薬など) の細胞毒性を大幅に低下させた。したがって、PARP 阻害剤や ATM 阻害剤など、DDR の機能を阻害する薬剤は、これらの薬の有効性を大幅に高めることができ、Gillardini Montani MS 等 (非特許文献 1) によると、ATM 発現を低下させると、PARP 阻害剤に対する乳癌細胞の感受性を高めることができ、これは、乳房の治療に ATM 阻害剤と PARP 阻害剤を組み合わせるための理論的な基礎を提供する。さらに、Kubota e (非特許文献 2) によると、胃癌細胞における ATM タンパク質の発現レベルが PARP 阻害剤 オラパリブ に対する細胞の感受性と大きく相関し、低分子 ATM 阻害剤が オラパリブ に対する p53 不活化胃癌細胞の感受性を高めている。したがって、ATM 阻害剤と PARP 阻害剤の組み合わせは胃癌の治療に役立つ可能性がある。したがって、DDR 機能に欠陥のある癌細胞の場合、ATM キナーゼ阻害剤は合成致死メカニズムによって単剤として使用される可能性がある。特定のメカニズムと患者集団を標的とする抗癌剤は、有効性が高く、毒性が低い可能性がある。

20

30

【0008】

Degorce SL 等 (非特許文献 3) は、動物モデルでイリノテカンと組み合わせる優れた有効性を持つ一連の 3-キノリンホルムアミドを ATM キナーゼ阻害剤として報告した。

【0009】

遺伝的および薬学的な証拠は、ATM キナーゼの活性を低下させると、ハンチントン病 (HD) の細胞および動物モデルにおける変異ハンチントン (mHTT) タンパク質の毒性を低下させることができることを示しており、ATM の選択的阻害が HD 治療の新しい臨床的介入の可能性を提供した。Leticia TS 等 (非特許文献 4) によると、血液脳関門を通過できる ATM 阻害剤は、良好な薬力学的 (PD) 効果を得られ、マウス脳の ATM キナーゼに対する阻害効果と一致し、明らかな薬物動態 / 薬力学 (PK / PD) の関係を示した。

40

【0010】

融合ヘテロアリアル化合物は、キナーゼ阻害剤として開示されている。例えば、特許文献 1 では、PI3K キナーゼ阻害剤として、融合ヘテロアリアル化合物が開示された。特許文献 2 は、ATM キナーゼ阻害剤としてイミダゾキノリノンを開示している。特許文献

50

3 および特許文献4は、キナーゼ阻害剤として、特にATMキナーゼ阻害剤として、置換された融合ヘテロアリアル化合物を開示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】国際公開第2012/034526号

【特許文献2】国際公開第2015/170081号

【特許文献3】国際公開第2018/127195号

【特許文献4】国際公開第2018/153365号

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】J exp Clin Cancer Res、2013、32:95

【非特許文献2】Cell Cycle、2014、13(13):2129-2137

【非特許文献3】J Med Chem、2016、59:6281-6292

【非特許文献4】J Med Chem、2019、62:2988-3008

【発明の概要】

【0013】

本発明はキナーゼ阻害剤として、特にATMキナーゼ阻害剤として、式I、式II、式III aおよび式III bで表された新規の置換イミダゾ[1,5-a]キノキサリン化合物を提供する。

【0014】

本発明はまた、癌の治療のために、有効量の式I、式II、式III aまたは式III bの化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0015】

一具体的な実施形態では、上記医薬組成物はさらに、癌治療のために、一つまたは複数の薬学的に許容される担体または希釈剤を含んでもいい。

【0016】

一具体的な実施形態では、上記医薬組成物はさらに、癌治療のために、少なくとも一つ既知の抗癌剤またはその薬学的に許容される塩を含んでもいい。

【0017】

本発明はまた、式I、式II、式III aおよび式III bの新規化合物の製造方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明は、式Iに示される置換イミダゾ[1,5-a]キノキサリン化合物がキナーゼ阻害活性を有し、キナーゼ阻害剤として、特にATMキナーゼ阻害剤として使用できることを見出した。

【0019】

ここで記載された実施形態の特徴は、本発明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。ここで、各グループの定義は、ここで記載された実施形態のいずれかに適用される。例えば、ここで、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において明確に定義されていない限り、ここで記載される実施形態のいずれにも適用される。

【0020】

特に、本発明は、式Iで示される化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物、または薬学的に許容される塩、またはその混合物、またはそのプロドラッグを提供する：

【0021】

10

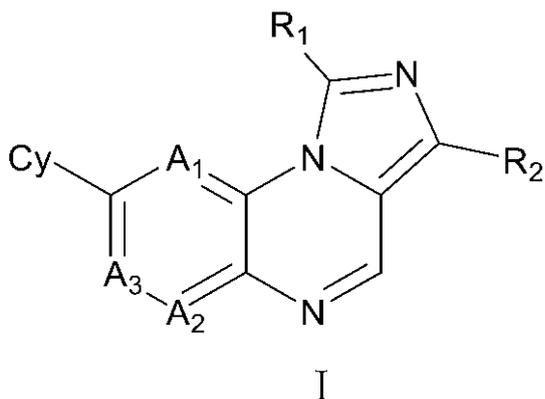
20

30

40

50

【化 1】



10

【0022】

A₁、A₂およびA₃は独立にN、CR₄、CR₅およびCR₆である；

【0023】

Cyは必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、必要に応じて置換された複素環式基または必要に応じて置換されたシクロアルキルである；

【0024】

R₁は必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換された炭素環式基、必要に応じて置換された複素環式基、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである；

20

【0025】

R₂はH、必要に応じて置換されたアルキルまたは必要に応じて置換された炭素環式基である；

【0026】

R₄、R₅およびR₆は独立に水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アジドまたはカルボキシルである；アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオおよびカルボキシルは必要に応じて置換されてもいい。

30

【0027】

本発明の各実施形態の式Iの化合物では、好ましくは、A₁はNまたはCR₄であり、A₂はNまたはCR₅であり、A₃はNまたはCR₆である。より好ましくは、A₁はCR₄であり、A₂はCR₅であり、A₃はCR₆である；好ましくは、R₄、R₅およびR₆は独立にH、アルキル、アルコキシまたはハロゲンである；さらに好ましくは、R₄およびR₅はHであり、R₆はH、ハロゲンまたはアルコキシである。

【0028】

本発明の各実施形態の式Iの化合物では、Cyは好ましく1、2または3個の窒素原子を含み、必要に応じて置換された5または6員ヘテロアリール、または必要に応じて置換されたアリールである。ヘテロアリールには、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニルおよびピリミジニルが含まれるが、これらに限定されない；いくつかの好ましい実施形態では、Cyは、必要に応じて置換されたピラゾリルである；いくつかの好ましい実施形態では、Cyは、必要に応じて置換されたピリジルである；いくつかの好ましい実施形態では、Cyは、必要に応じて置換されたフェニルである。アリールには、フェニルおよびナフチルが含まれるが、これらに限定されない。Cyの置換基の数は、1、2、3、4または5であり、置換基には、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アジド、カルボキシル、炭素環式基、複素環式基、ア

40

50

リールまたはヘテロアリールが含まれるが、それらに限定されない；アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、カルボキシル、炭素環式基、複素環式基、アリールおよびヘテロアリールは、必要に応じて、例えばアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、複素環式基、およびヘテロアリールから選ばれる1、2または3個の置換基によって置換されてもいい。好ましくは、アミノは $NR_{11}R_{12}$ であり、 R_{11} および R_{12} は独立に水素または C_{1-6} アルキルから選ばれ、もしくは、 R_{11} および R_{12} はNと一緒に4 - 8員複素環式基、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル（例えばモルホリノ）を形成し、それが必要に応じて、例えばハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる1 - 3個の置換基によって置換されてもいい。

10

【0029】

好ましい実施形態では、 C_y の置換基は、式II、IIIIaおよびIIIIbの以下の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、 C_y の置換基はハロゲン、必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換された C_{1-6} アルコキシ、必要に応じて置換されたアミノまたは必要に応じて置換された複素環式基である；好ましくは、アルキル上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシおよびアミノからなる群より選ばれ、好ましくは、ハロゲンである；好ましくは、アルコキシ上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロアリール（好ましくは5または6員窒素含有ヘテロアリール、例えばピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニルなど）、およびアミノからなる群より選ばれ、好ましくはアミノである；好ましくは、複素環式基上の置換基は、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよびアミノからなる群より選ばれ、好ましい複素環式基は一個のNおよび/または一個のOを含む複素環式基であり、テトラヒドロフランリル、モルフォリノ（例えばモルフォリノ）、ピペリジニルおよびピペラジニルを含むが、これらに限定されない。好ましくは、アミノは $NR_{11}R_{12}$ であり、 R_{11} および R_{12} は独立に水素または C_{1-6} アルキルから選ばれ、もしくは、 R_{11} および R_{12} はNと一緒に4 - 8員複素環式基、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル（例えばモルホリノ）を形成し、それが必要に応じて、例えばハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる1 - 3個の置換基によって置換されてもいい。いくつかの好ましい実施形態では、 C_y が6員環である場合、好ましくは、置換 C_{1-6} アルコキシ、置換アミノまたは必要に応じて置換された複素環式基が、パラ位に位置する。

20

30

【0030】

式Iの化合物では、好ましくは、 R_1 は必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換された複素環式基または必要に応じて置換されたヘテロアリールである。好ましい複素環式基は一個のOおよび/または一個のNを含む複素環式基、例えばテトラヒドロピラニル、モルホリニル（例えばモルホリノ）、ピペリジニルおよびピペラジニルである。好ましいヘテロアリールは、一から三個の窒素原子を含むヘテロアリール、例えばピリジルである。複素環式基およびヘテロアリール上の置換基は、好ましくはヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、アミノ、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシおよびカルボキシル、より好ましくは C_{1-4} アルキル、ハロゲンおよび C_{1-4} アルコキシからなる群より選ばれる一つまたは複数（例えば1 - 3）の置換基である。 C_{1-6} アルキル上の置換基は、アミノ、ヒドロキシル、ハロゲンおよび C_{1-4} アルコキシからなる群より選ばれる一つまたは複数（例えば1 - 3）の置換基であってもいい。

40

【0031】

式Iの化合物では、好ましくは、 R_2 は必要に応じて置換された C_{1-10} アルキル、好ましくは C_{1-6} アルキル、より好ましくは C_{1-4} アルキルであり、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルを含むが、それらに限定されない。 R_2 が必要に応じて置換された炭素環式基である場合、好ましい R_2 は必要に応じて置換された C_{3-8} シクロアルキルである；炭素環式基上の置換基は、好ましくは、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、 C_{1-4} ア

50

ルキル、C₁₋₄アルコキシおよびカルボキシルからなる群より選ばれる1または2個の置換基である。

【0032】

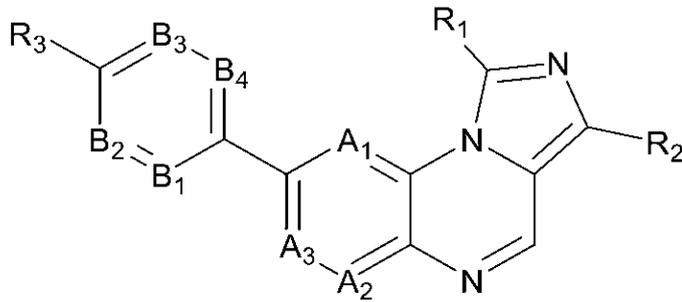
式Iの化合物では、好ましくは、R₄、R₅およびR₆は独立にH、アルキル、アルコキシまたはハロゲンから選ばれる。

【0033】

式Iの化合物、好ましくは、以下の式IIで表される構造を有する：

【0034】

【化2】



II

10

20

【0035】

A₁、A₂およびA₃は独立にN、CR₄、CR₅およびCR₆である；

【0036】

B₁、B₂、B₃およびB₄は独立にN、CR₇、CR₈、CR₉およびCR₁₀である；

【0037】

R₁は必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換された炭素環式基、必要に応じて置換された複素環式基、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである；

【0038】

R₂は必要に応じて置換されたアルキルまたは必要に応じて置換された炭素環式基である；

30

【0039】

R₃は水素、アルキル、アルコキシ、アミノ、炭素環式基、複素環式基、アリールまたはヘテロアリールである；アルキル、アルコキシ、アミノ、炭素環式基、複素環式基、アリールまたはヘテロアリールは必要に応じて置換されてもいい；

【0040】

R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉およびR₁₀は独立に水素、ハロゲ、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アジドまたはカルボキシルである；アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオおよびカルボキシルは必要に応じて独立に置換されてもいい。

40

【0041】

式IIの化合物では、好ましくは、A₁はNまたはCR₄であり、A₂はNまたはCR₅であり、A₃はNまたはCR₆である。

【0042】

式IIの化合物では、好ましくは、B₁はNまたはCR₇である；B₂はNまたはCR₈である；B₃はNまたはCR₉である；B₄はNまたはCR₁₀である。

【0043】

50

式 I I の化合物では、好ましくは、 A_1 、 A_2 および A_3 は独立に CR_4 、 CR_5 および CR_6 である。いくつかの実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 の一つは N であり、他の二つ置換基は CR_4 、 CR_5 および CR_6 からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、 A_1 は N、 A_2 および A_3 はそれぞれ CR_5 および CR_6 である；または A_2 は N、 A_1 および A_3 はそれぞれ CR_4 および CR_6 である；または A_3 は N、 A_1 および A_2 はそれぞれ CR_4 および CR_5 である。好ましい R_4 、 R_5 および R_6 は、独立に水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたはハロゲン化 C_{1-4} アルキル、より好ましくは独立に水素、ハロゲンまたは C_{1-4} アルコキシである。好ましい実施形態では、 R_4 および R_5 は、独立に水素または C_{1-4} アルキル、より好ましくは水素である； R_6 は水素、ハロゲンまたは C_{1-4} アルコキシである。いくつかの好ましい実施形態では、 A_1 、 A_2 および A_3 はそれぞれ CR_4 、 CR_5 および CR_6 であり、 R_4 、 R_5 および R_6 は水素である；他のいくつかの好ましい実施形態では、 R_4 および R_5 は水素であり、 R_6 はハロゲンまたは C_{1-4} アルコキシである。

10

【0044】

式 I I の化合物において、好ましくは、 B_1 、 B_2 、 B_3 および B_4 は N であり、例えば、 B_1 、 B_2 、 B_3 および B_4 を含む環はピリジン環である；好ましくは、 B_2 は N、他は CR_7 、 CR_8 、 CR_9 および CR_{10} から選ばれる三つの置換基であり、より好ましくは、 B_1 、 B_3 および B_4 はそれぞれ CR_7 、 CR_9 および CR_{10} である；好ましくは、これらの実施形態では、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は独立に水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびハロゲン化 C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は水素である。いくつかの実施形態では、 B_1 、 B_2 、 B_3 および B_4 はそれぞれ CR_7 、 CR_8 、 CR_9 および CR_{10} であり、つまり B_1 、 B_2 、 B_3 および B_4 を含む環は必要に応じて置換されてもいいフェニル環である。好ましくは、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は独立に水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびハロゲン化 C_{1-4} アルキルである。より好ましくは、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうち少なくとも一つが水素ではない；好ましくは、 R_8 は水素ではなく、好ましくはハロゲンおよびハロゲン化 C_{1-4} アルキルから選ばれる。いくつかの実施形態では、 B_1 、 B_2 、 B_3 および B_4 はそれぞれ CR_7 、 CR_8 、 CR_9 および CR_{10} である； R_8 は水素ではなく、例えば、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシまたはハロゲン化 C_{1-4} アルキルである； R_7 、 R_9 および R_{10} は水素である。

20

30

【0045】

好ましくは、式 I I の化合物の R_1 は必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよび必要に応じて置換された複素環式基からなる群より選ばれる。好ましいアルキルは C_{1-3} アルキル、例えばメチル、エチル、およびイソプロピルである。好ましいヘテロアリールは、一から三個の窒素原子を含むヘテロアリール、例えばピリジルである。好ましい複素環式基は一個の O および / または一個の N を含む複素環式基、例えばテトラヒドロフラン、モルホリニル（例えばモルホリノ）、ピペリジニルおよびピペラジニルである。好ましい実施形態では、必要に応じて置換された複素環式基はテトラヒドロ - 2 H - フラン - 4 - イル、1 - モルホリニル、ピペリジン - 1 - イルまたはピペラジン - 1 - イルである。ヘテロアリールもしくは複素環式基上の置換基は、好ましくはヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、アミノ、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシおよびカルボキシル、より好ましくは C_{1-4} アルキル、ハロゲンおよび C_{1-4} アルコキシからなる群より選ばれる一つまたは複数（例えば 1 - 3）の置換基である。好ましくは、ヘテロアリールまたは複素環式基が 6 員環である場合、一つまたは複数の置換基はメタ位および / またはパラ位に位置する。 C_{1-6} アルキル上の置換基は、アミノ、ヒドロキシル、ハロゲンおよび C_{1-4} アルコキシからなる群より選ばれる一つまたは複数（例えば 1 - 3）の置換基であってもいい。

40

【0046】

いくつかの好ましい実施形態では、 R_1 は非置換イソプロピルである；いくつかの好ましい実施形態では、 R_1 は非置換テトラヒドロフランニルである；いくつかの好ましい実施

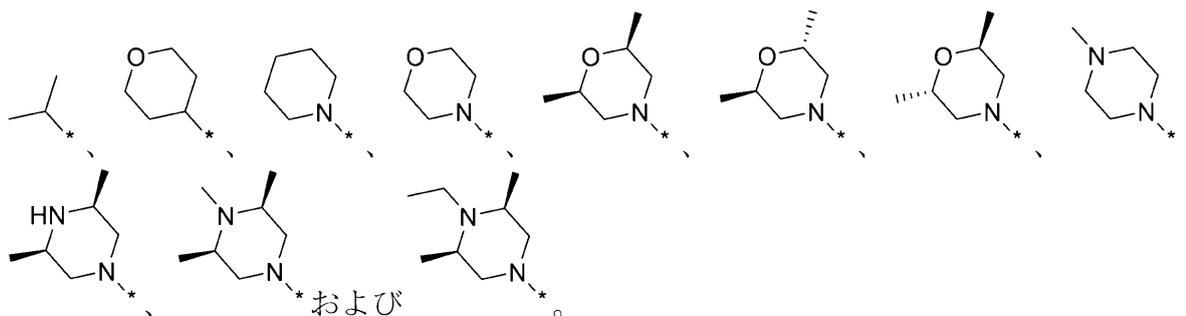
50

形態では、 R_1 は必要に応じて1または2個の C_{1-4} アルキルによって置換されたモルホリニルであり、好ましくは、一つまたは複数の置換基がメタ位に位置する；いくつかの好ましい実施形態では、 R_1 は必要に応じて1 - 3個の C_{1-4} アルキルによって置換されたピペリジニルまたはピペラジニルであり、好ましくは、一つまたは複数の置換基がパラ位および/またはメタ位に位置する。いくつかの実施形態では、式IIの化合物の R_1 は好ましく必要に応じて置換されたヘテロアリールである。ヘテロアリールの例としては、例えば、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニルおよびピリミジニルなどの1 - 3個の窒素原子を含むヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない；置換基の例としては、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシが挙げられるが、これらに限定されない。 R_1 の例としては、以下の群から選ばれる：

10

【0047】

【化3】



20

【0048】

式IIの化合物の R_2 は、好ましくは、 C_{1-10} アルキル、より好ましくは C_{1-6} アルキル、より好ましくは C_{1-4} アルキルであり、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルを含むが、これらに限定されない。式IIの化合物の R_2 が必要に応じて置換された炭素環式基である場合、好ましい R_2 は必要に応じて置換された C_{3-8} シクロアルキルである；炭素環式基上の置換基は、好ましくは、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびカルボキシルからなる群より選ばれる1または2個の置換基である。

30

【0049】

式IIの化合物の R_3 が置換されている場合、好ましくは、置換基の数は1、2または3である；好ましい置換基は C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、およびヘテロアリールから選ばれる。好ましい R_3 は必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換された C_{1-6} アルコキシ、必要に応じて置換されたアミノまたは必要に応じて置換された複素環式基であり、より好ましくは置換された C_{1-6} アルコキシ、置換されたアミノまたは置換された複素環式基である。より好ましい R_3 は置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR_{11}'-C_{1-6}$ アルキル $-NR_{11}'R_{12}'$ または置換複素環式基であり、 R_{11}' および R_{12}' は独立にHおよび C_{1-4} アルキルからなる群より選ばれ、もしくはそれらがNと一緒に4 - 8員複素環式基、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル（モルホリノ）を形成し、それが必要に応じて例えばハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる1 - 3個の置換基によって置換されてもいい。好ましくは、アルコキシ上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロアリール（好ましくは5または6員窒素含有ヘテロアリール、例えばピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルなど）およびアミノからなる群より選ばれ、好ましくはアミノである。好ましくは、複素環式基上の置換基は好ましく C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよびアミノから選ばれ、好ましくは、複素環式基は一つNおよび/または一つOを含む複素環式基であり、テトラヒドロフランニル、モルホリニル、ピペリジニルおよびピペラジニルが含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、アミノは $NR_{11}R_{12}$ であり、 R_{11} および R_{12} は独立に水素または C_{1-6} アル

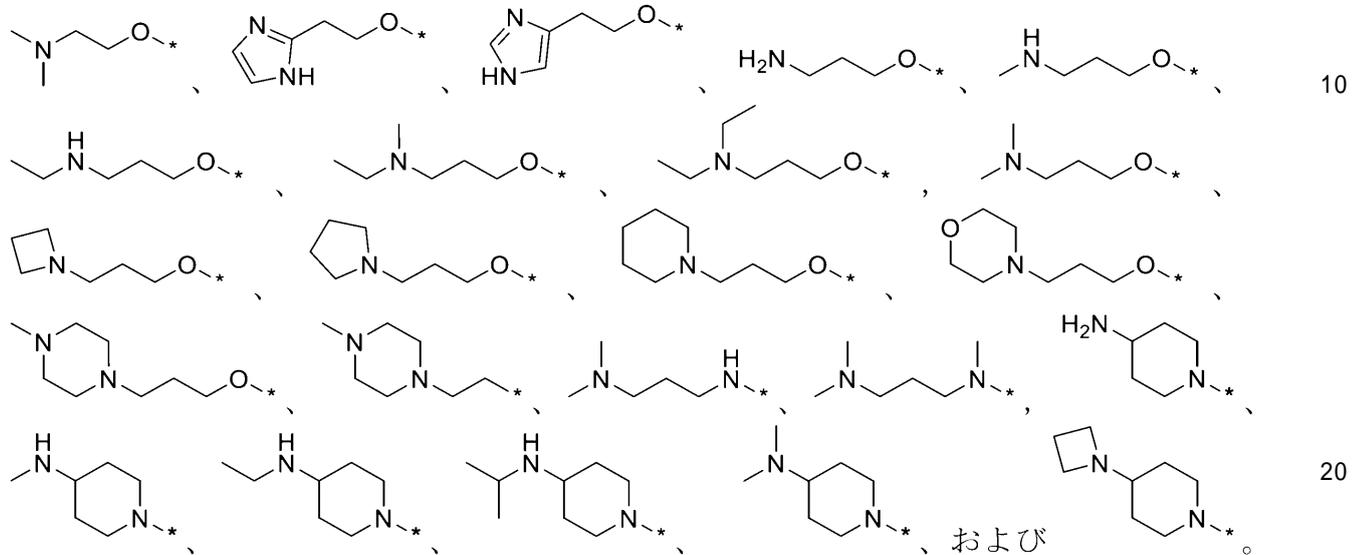
40

50

キルから選ばれ、もしくは、 R_{11} および R_{12} はNと一緒に4 - 8員複素環式基、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル（モルホリノ）を形成し、それが必要に応じて、例えばハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる1 - 3個の置換基によって置換されてもいい。 R_3 の例としては、以下の群から選ばれる：

【0050】

【化4】



【0051】

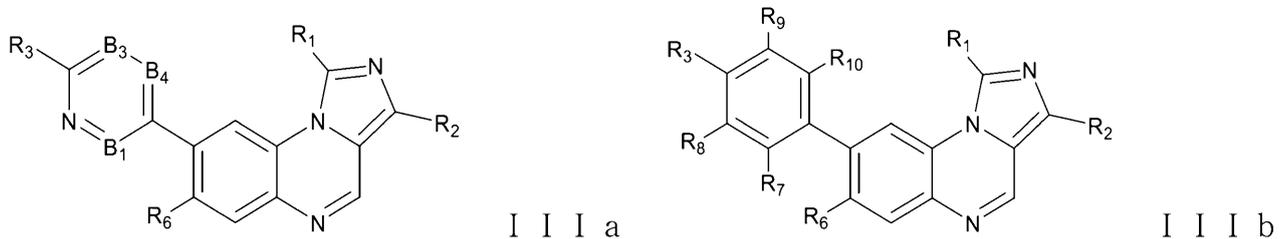
特に好ましい式IIの化合物では、 R_2 は C_{1-4} アルキルであり、他の置換基は上記のいずれかの実施形態で定義される。

【0052】

本発明の好ましい化合物の一つのグループは、式III aおよびIII bの化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物またはその薬学的に許容される塩、またはその混合物またはそのプロドラッグで表される：

【0053】

【化5】



【0054】

B_1 、 B_3 、 B_4 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は式IまたはIIに定義される； R_6 は水素、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシである。

【0055】

式III aおよびIII bの化合物の一つまたは複数の実施形態では、 B_1 、 B_3 、 B_4 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} はそれぞれ式IまたはIIの上記いずれかの実施形態で定義される。

【0056】

式III aおよびIII bの化合物の一つまたは複数の実施形態では、 R_2 は C_{1-3} アルキル、好ましくはメチルである。

10

20

30

40

50

【0057】

式 I I I a の化合物の上記一つまたは複数の実施形態では、 B_1 、 B_3 および B_4 はそれぞれ CR_7 、 CR_9 および CR_{10} である； R_7 、 R_9 および R_{10} は独立に水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲン化 C_{1-4} アルキルである。好ましくは、 R_7 、 R_9 および R_{10} は全部水素である。

【0058】

式 I I I b の化合物の一つまたは複数の実施形態では、 R_8 は水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲン化 C_{1-4} アルキルである；好ましくは、 R_8 はハロゲン、 C_{1-4} アルコキシおよびハロゲン化 C_{1-4} アルキルである。好ましくは、 R_7 、 R_9 および R_{10} は独立に水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲン化 C_{1-4} アルキルであり、好ましくは水素である。

10

【0059】

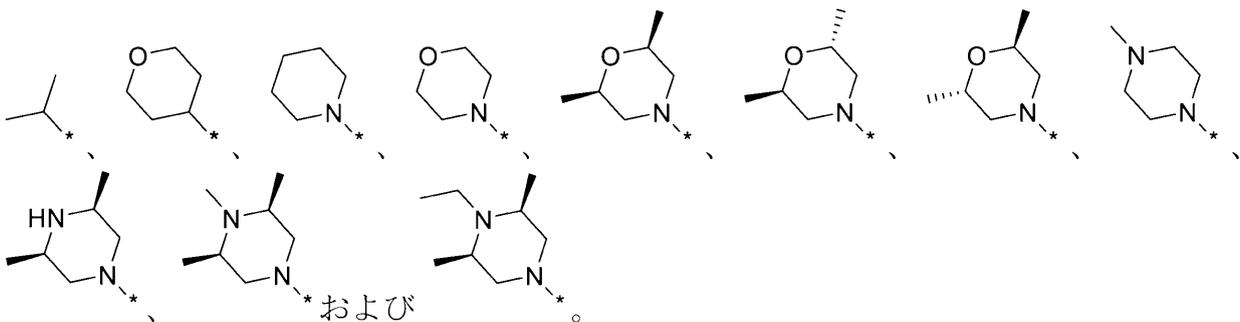
式 I I I a および I I I b の化合物の上記一つまたは複数の実施形態では、 R_1 は必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたは必要に応じて置換された複素環式基である。好ましいアルキルは C_{1-3} アルキル、例えばイソプロピルである。好ましいヘテロアリールは、一から三個の窒素原子を含むヘテロアリール、例えばピリジルである。好ましい複素環式基は一個のOおよび/または一個のNを含む複素環式基、例えばテトラヒドロフラン、モルホリニル（例えばモルホリノ）、ピペリジニルおよびピペラジニルである。好ましい実施形態では、必要に応じて置換された複素環式基はテトラヒドロ-2H-フラン-4-イル、1-モルホリニル、ピペリジン-1-イルまたはピペラジン-1-イルである。ヘテロアリールおよび複素環式基上の置換基は、好ましくはヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、アミノ、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシおよびカルボキシル、より好ましくは C_{1-4} アルキル、ハロゲンおよび C_{1-4} アルコキシから選ばれる一つまたは複数（例えば1-3）の置換基である。好ましくは、ヘテロアリールまたは複素環式基が6員環である場合、一つまたは複数の置換基はメタ位および/またはパラ位に位置する。 C_{1-6} アルキル上の置換基は、アミノ、ヒドロキシル、ハロゲンおよび C_{1-4} アルコキシからなる群より選ばれる一つまたは複数（例えば1-3）の置換基であってもいい。いくつかの好ましい実施形態では、 R_1 は非置換イソプロピルである；いくつかの好ましい実施形態では、 R_1 は非置換テトラヒドロフランニルである；いくつかの好ましい実施形態では、 R_1 は必要に応じて1または2個の C_{1-4} アルキルによって置換されたモルホリニルであり、好ましくは、一つまたは複数の置換基がメタ位に位置する；いくつかの好ましい実施形態では、 R_1 は必要に応じて1-3個の C_{1-4} アルキルによって置換されたピペリジニルまたはピペラジニルであり、好ましくは、一つまたは複数の置換基がパラ位および/またはメタ位に位置する。 R_1 の例としては、以下の群から選ばれる：

20

30

【0060】

【化6】



40

【0061】

式 I I I a の化合物の上記一つまたは複数の実施形態では、 B_1 、 B_3 および B_4 を含む環は必要に応じて置換されたピリジン環である。本発明において、 R_3 に加えて、 B_1 、 B_3 および B_4 を含む環上の置換基も R_7 、 R_9 および R_{10} を含んでもいいことが、理解さ

50

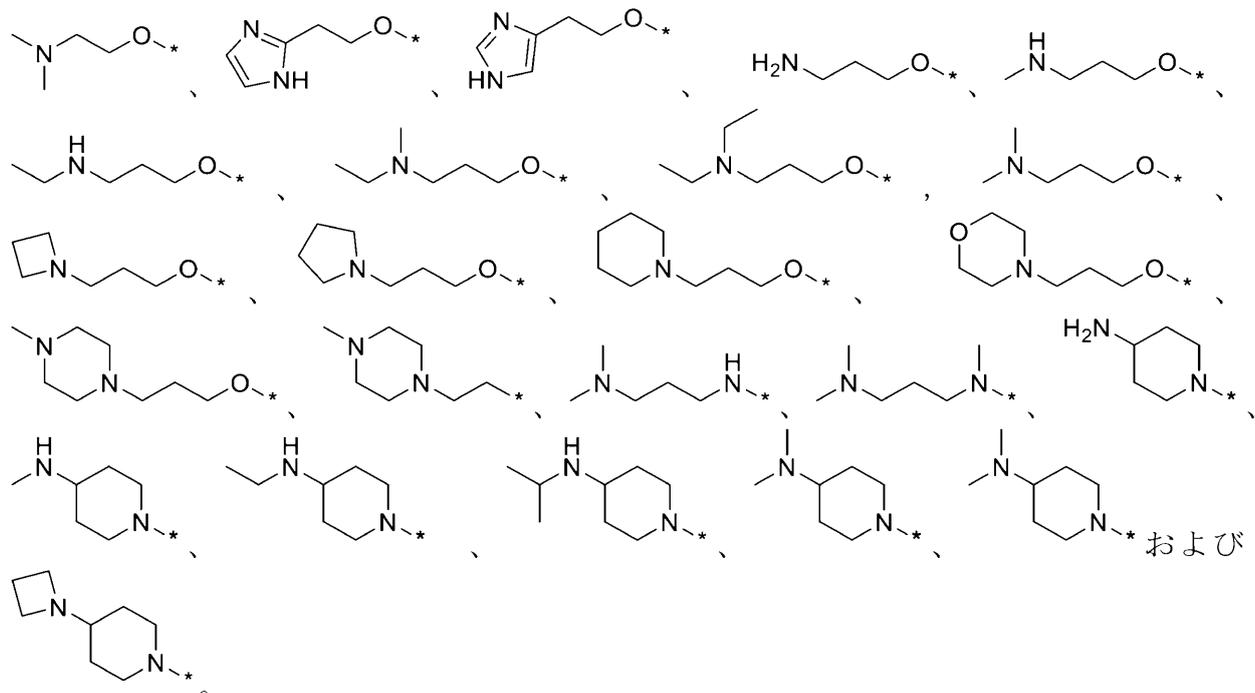
れるべきである。好ましい R_7 、 R_9 および R_{10} は独立にハロゲン、 C_{1-4} アルキルおよびハロゲン化 C_{1-4} アルキルから選ばれる。

【0062】

式III aおよびIII bの化合物の上記一つまたは複数の実施形態では、 R_3 が置換されている場合、好ましくは、置換基の数は1 - 3である；好ましい置換基は C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、およびヘテロアリアルから選ばれる。好ましい R_3 は必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換された C_{1-6} アルコキシ、必要に応じて置換されたアミノ、または必要に応じて置換された複素環式基である。より好ましい R_3 は置換 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR_{11}'-C_{1-6}$ アルキル $-NR_{11}'R_{12}'$ または置換複素環式基であり、 R_{11}' および R_{12}' は独立にHおよび C_{1-4} アルキルからなる群より選ばれ、もしくはそれらがNと一緒に4 - 8員複素環式基、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル（モルホリノ）を形成し、それが必要に応じて例えばハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる1 - 3個の置換基によって置換されてもよい。好ましくは、アルコキシ上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロアリアル（好ましくは5または6員窒素含有ヘテロアリアル、例えばピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルなど）およびアミノから選ばれ、好ましくはアミノである；好ましくは、複素環式基上の置換基は好ましく C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよびアミノから選ばれ、好ましくは、複素環式基は一つのNおよび/または一つのOを含む複素環式基であり、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、ピペリジニルおよびピペラジニルが含まれるが、それらに限定されない。好ましくは、アミノは $NR_{11}R_{12}$ であり、 R_{11} および R_{12} は独立に水素または C_{1-6} アルキルから選ばれ、もしくは、 R_{11} および R_{12} はNと一緒に4 - 8員複素環式基、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル（モルホリノ）を形成し、それが必要に応じて、例えばハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる1 - 3個の置換基によって置換されてもよい。 R_3 の例としては、以下の群から選ばれる：

【0063】

【化7】



【0064】

式III aおよびIII bの化合物の上記一つまたは複数の実施形態では、 R_6 は水素、ハロゲンおよび C_{1-4} アルコキシである。好ましくは、 R_6 は水素である。

10

20

30

40

50

【0065】

式 I、II、III a および III b の上記一つまたは複数の実施形態では、必要に応じて置換された R₁ のアルキル、アルコキシ、アミノ、炭素環式基、複素環式基、アリーールまたはヘテロアリーールは、ここで記載されたアルキル、アルコキシ、アミノ、炭素環式基、複素環式基、アリーールまたはヘテロアリーールの置換基から選ばれる一つまたは複数の置換基によって置換されてもいい。

【0066】

式 I、II、III a および III b の上記一つまたは複数の実施形態では、必要に応じて置換された R₃ のアルコキシ、アミノ、炭素環式基、複素環式基、アリーールまたはヘテロアリーールは、ここで記載されたアルキル、アルコキシ、アミノ、炭素環式基、複素環式基、アリーールまたはヘテロアリーールの置換基から選ばれる一つまたは複数の置換基によって置換されてもいい。

10

【0067】

式 II、III a および III b の上記一つまたは複数の実施形態では、必要に応じて置換された R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ および R₁₀ のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフィドリル、アルキルチオまたはカルボキシルの一つまたは複数の置換基は、ここで記載されたアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフィドリル、アルキルチオまたはカルボキシルの一つまたは複数の置換基から選ばれる。

20

【0068】

式 III b の上記一つまたは複数の実施形態では、必要に応じて置換された R₇、R₈、R₉ および R₁₀ のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフィドリル、アルキルチオまたはカルボキシルの一つまたは複数の置換基は、ここで記載されたアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、ヒドロキシ、スルフィドリル、アルキルチオまたはカルボキシルの一つまたは複数の置換基から選ばれる。

【0069】

式 II、III a および III b の一つまたは複数の好ましい実施形態では：A₁、A₂ および A₃ はそれぞれ CR₄、CR₅ および CR₆ であり、R₄、R₅ および R₆ は独立に水素、ハロゲン、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシまたはハロゲン化 C₁₋₄ アルキルであり、好ましくは、独立に水素、ハロゲンおよび C₁₋₄ アルキルであり、より好ましくは、R₄ および R₅ は H であり、R₆ は H、ハロゲンまたはアルコキシである；B₁、B₂、B₃ および B₄ を含む環（式 II）または B₁、B₃ および B₄ を含む環（式 III a）は、必要に応じて置換されたピリジン環または必要に応じて置換されたフェニル環であり、R₇、R₈、R₉ および R₁₀ は独立に水素、C₁₋₆ アルキル、ハロゲンおよびハロゲン化 C₁₋₆ アルキルから選ばれ、好ましくは、独立にハロゲンおよびハロゲン化 C₁₋₄ アルキルから選ばれ、より好ましくは、R₇、R₉ および R₁₀ は H であり、R₈ はハロゲンまたはハロゲン化 C₁₋₄ アルキルである；R₁ は必要に応じて置換された C₁₋₆ アルキル、ヘテロアリーールまたは必要に応じて 1 - 4 個の C₁₋₆ アルキルによって置換された複素環式基であり、好ましくは C₁₋₄ アルキル、必要に応じて 1 - 4 個の C₁₋₆ アルキルによって置換されたテトラヒドロピラニル、必要に応じて 1 - 4 個の C₁₋₆ アルキルによって置換されたピペリジニル、必要に応じて 1 - 4 個の C₁₋₆ アルキルによって置換されたモルホリニルおよび必要に応じて 1 - 4 個の C₁₋₆ アルキルによって置換されたピペラジニルから選ばれる；R₂ は C₁₋₆ アルキル、好ましくは C₁₋₄ アルキル、より好ましくはメチルである；R₃ は必要に応じて -NR₁₁R₁₂ によって置換された C₁₋₆ アルキル、必要に応じて -NR₁₁R₁₂ によって置換された C₁₋₆ アルコキシ、および必要に応じて -NR₁₁R₁₂ によって置換された複素環式基から選ばれ、R₁₁ および R₁₂ は独立に水素または C₁₋₆ アルキルから選ばれる；もしくは R₁₁ および R₁₂ は N と一緒に必要に応じて置換されてもいい 4 - 8 員複素環式基、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホ

30

40

50

リニル（例えばモルホリノ）、ピペラジニルを形成する。好ましくは、 R_6 は水素、ハロゲンまたは C_{1-4} アルコキシである。

【0070】

式 I I I a の一つまたは複数の実施形態では：

B_1 、 B_3 、および B_4 は C H である；

【0071】

R_1 は必要に応じて C_{1-6} アルキルからなる群より選ばれる 1 - 2 個の置換基によって置換された複素環式基であり、好ましくは、 R_1 は必要に応じて 1 - 2 個の C_{1-6} アルキルによって置換されたモルホリニル（例えばモルホリノ）である；

【0072】

R_2 は C_{1-4} アルキル、好ましくはメチルである；

【0073】

R_3 は必要に応じて $-NR_{11}R_{12}$ によって置換された C_{1-6} アルコキシ、または必要に応じて $-NR_{11}R_{12}$ によって置換された複素環式基であり、 R_{11} および R_{12} は独立に水素または C_{1-6} アルキルから選ばれ、もしくは R_{11} および R_{12} は N 原子と一緒に必要に応じて 1 - 2 個のアルキルによって置換された 4 - 8 員複素環式基（例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニル（例えばモルホリノ）、ピペラジニル）を形成する；好ましくは、必要に応じて $-NR_{11}R_{12}$ によって置換された複素環式基はピペリジニルまたはピペラジニルであり、その環上窒素原子が化合物の残りの部分と接続し、それが好ましくは $-NR_{11}R_{12}$ 基によって置換される；

10

20

R_6 は水素、ハロゲン、または C_{1-4} アルコキシ、好ましくは水素である。

【0074】

式 I I I b の一つまたは複数の実施形態では：

R_1 は必要に応じて C_{1-6} アルキルからなる群より選ばれる 1 - 2 個の置換基によって置換された複素環式基であり、好ましくは、 R_1 は必要に応じて 1 - 2 個の C_{1-6} アルキルによって置換されたモルホリニル（例えばモルホリノ）である；

【0075】

R_2 は C_{1-4} アルキル、好ましくはメチルである；

【0076】

R_3 は必要に応じて $-NR_{11}R_{12}$ によって置換された C_{1-6} アルコキシ、または必要に応じて $-NR_{11}R_{12}$ によって置換された複素環式基であり、 R_{11} および R_{12} は独立に水素または C_{1-6} アルキルから選ばれ、もしくは R_{11} および R_{12} は N 原子と一緒に必要に応じて 1 - 2 個のアルキルによって置換された 4 - 8 員複素環式基（例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニル（例えばモルホリノ）、ピペラジニル）を形成する；好ましくは、必要に応じて $-NR_{11}R_{12}$ によって置換された複素環式基はピペリジニルまたはピペラジニルであり、その環上窒素原子が化合物の残りの部分と接続し、それが好ましくは $-NR_{11}R_{12}$ 基によって置換される；

30

【0077】

R_6 は水素、ハロゲン、または C_{1-4} アルコキシ、好ましくは水素である；

R_7 、 R_9 および R_{10} は H である。

40

【0078】

式 I I I b の一つまたは複数の実施形態では：

R_1 は C_{1-6} アルキル、必要に応じてハロゲン、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群より選ばれる 1 - 3 個の置換基によって置換されたヘテロアリアル、または必要に応じて C_{1-6} アルキルからなる群より選ばれる 1 - 2 個の置換基によって置換された複素環式基であり、好ましくは、 R_1 は C_{1-4} アルキル、必要に応じて 1 - 2 個の C_{1-6} アルキルによって置換されたテトラヒドロピラニル、必要に応じて 1 - 2 個の C_{1-6} アルキルによって置換されたピペリジニル、必要に応じて 1 - 2 個の C_{1-6} アルキルによって置換されたモルホリニル、必要に応じてハロゲンおよび C_{1-4} アルコキシからなる群より選ばれる 1 - 2 個の置換基によって置換されたピリジル、または必要に応じて 1 - 3 個の C_{1-}

50

6 アルキルによって置換されたピペラジニルである；

【0079】

R₂はC₁₋₆アルキル、好ましくはC₁₋₄アルキル、より好ましくはメチルである；

【0080】

R₃は必要に応じて - NR₁₁R₁₂、 - NR_{11'}-C₁₋₆アルキル - NR_{11'}R_{12'}によって置換されたC₁₋₆アルコキシ、または必要に応じて - NR₁₁R₁₂によって置換された複素環式基であり、R_{11'}およびR_{12'}は独立にHおよびC₁₋₄アルキルからなる群より選ばれ、R₁₁およびR₁₂は独立に水素またはC₁₋₆アルキルから選ばれ、もしくはR₁₁およびR₁₂はNと一緒に必要に応じて1 - 2個のアルキルによって置換された4 - 8員複素環式基（例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニル（例えばモルホリノ）、ピペラジニル）を形成する；好ましくは、必要に応じて - NR₁₁R₁₂によって置換された複素環式基はピペリジニルまたはピペラジニルであり、その環上窒素原子が化合物の残りの部分と接続し、それが好ましくは - NR₁₁R₁₂基によって置換される；

10

【0081】

R₆は水素、ハロゲンまたはC₁₋₄アルコキシである；

R₇、R₉およびR₁₀はHである；

R₈はH、ハロゲン、1 - 4個のハロゲンによって置換されるC₁₋₄アルキル、またはC₁₋₄アルコキシである。

【0082】

一つまたは複数の上記の実施形態では、好ましい式I、式II、式III aおよび式III bの化合物の例としては、以下のものが含まれるが、それらに限定されない；

20

【0083】

N, N - ジメチル - 3 - (4 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 1) ；

【0084】

N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 2) ；

30

【0085】

N, N - ジメチル - 3 - (4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 3) ；

【0086】

N, N - ジメチル - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 4) ；

【0087】

N, N - ジメチル - 3 - (4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 5) ；

40

【0088】

N, N - ジメチル - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 6) ；

【0089】

N, N - ジメチル - 1 - (2 - クロロ - 4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 7) ；

50

【0090】

N, N - ジメチル - 1 - (4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - アミン (実施例 8) ;

【0091】

1 - (4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 9) ;

【0092】

N - メチル - 1 - (4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 10) ;

10

【0093】

N - エチル - 1 - (4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 11) ;

【0094】

3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (ピペリジン - 1 y 1) プロポキシ) ピリジン - 3 y 1) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン (実施例 12) ;

20

【0095】

8 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン (実施例 13) ;

【0096】

N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - モルホリニルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 14) ;

【0097】

N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 15) ;

30

【0098】

N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 16) ;

【0099】

N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 17) ;

40

【0100】

N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 18) ;

【0101】

N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 19) ;

【0102】

N, N - ジメチル - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダ

50

ゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 20) ;

【 0 1 0 3 】

N , N - ジメチル - 3 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 21) ;

【 0 1 0 4 】

1 - イソプロピル - 3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 3 y 1) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン (実施例 22) ;

【 0 1 0 5 】

7 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (ピペリジン - 1 y 1) プロポキシ) ピリジン - 3 y 1) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン (実施例 23) ;

【 0 1 0 6 】

N , N - ジメチル - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 24) ;

【 0 1 0 7 】

N , N - ジメチル - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 25) ;

【 0 1 0 8 】

N , N - ジメチル - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 26) ;

【 0 1 0 9 】

1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 27) ;

【 0 1 1 0 】

N - メチル - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 28) ;

【 0 1 1 1 】

N - エチル - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 29) ;

【 0 1 1 2 】

8 - (1 , 3 - ジメチル - 4 H - 1⁴ - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン (実施例 30) ;

【 0 1 1 3 】

(2 S , 6 R) - 4 - (8 - (6 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン (実施例 31) ;

【 0 1 1 4 】

(2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) モルホリン (実施例 32) ;

【 0 1 1 5 】

10

20

30

40

50

(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル)プロポキシ)ピリジン - 3 - イル)イミダゾ[1, 5 - a]キノキサリン - 1 - イル)モルホリン(実施例33);

【0116】

(2S, 6R) - 4 - (8 - (6 - (2 - (1H - イミダゾ1 - 2 - イル)エトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルイミダゾ[1, 5 - a]キノキサリン - 1 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン(実施例34);

【0117】

(2S, 6R) - 4 - (8 - (6 - (2 - (1H - イミダゾ1 - 4 - イル)エトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルイミダゾ[1, 5 - a]キノキサリン - 1 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン(実施例35);

10

【0118】

2 - ((5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ[1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N, N - ジメチルエタン - 1 - アミン(実施例36);

【0119】

3 - ((4 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ[1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン(実施例37);

【0120】

1 - (5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ[1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル) - N, N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン(実施例38);

20

【0121】

1 - (4 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ[1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - N, N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン(実施例39);

【0122】

1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ[1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル)フェニル) - N, N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン(実施例40);

30

【0123】

3 - ((5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - エチルイミダゾ[1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン(実施例41);

【0124】

3 - ((5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - イソプロピルイミダゾ[1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン(実施例42);

【0125】

3 - ((5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ)イミダゾ[1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン(実施例43);

40

【0126】

N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (1 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)プロパン - 1 - アミン(実施例44);

【0127】

1 - (5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ)イミダゾ[1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル) - N, N - ジメチルピペリジン -

50

4 - アミン (実施例 45) ;

【0128】

N¹ - (5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N³, N³ - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミン (実施例 46) ;

【0129】

N¹ - (5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N¹, N³, N³ - トリメチルプロパン - 1, 3 - ジアミン (実施例 47) ;

【0130】

1 - (5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 48) ;

10

【0131】

1 - (5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - メチルピペリジン - 4 - アミン (実施例 49) ;

【0132】

1 - (5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - エチルピペリジン - 4 - アミン (実施例 50) ;

20

【0133】

1 - (5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - イソプロピルピペリジン - 4 - アミン (実施例 51) ;

【0134】

(2S, 6R) - 4 - (8 - (6 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン (実施例 52) ;

【0135】

3 - ((5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン (実施例 53) ;

30

【0136】

3 - ((5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - メチルプロパン - 1 - アミン (実施例 54) ;

【0137】

3 - ((5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - エチルプロパン - 1 - アミン (実施例 55) ;

40

【0138】

3 - ((5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - エチル - N - メチルプロパン - 1 - アミン (実施例 56) ;

【0139】

3 - ((5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N, N - ジエチルプロパン - 1 - アミン (実施例 57) ;

【0140】

50

(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (3 - メチル - 8 - (6 - (3 - モルホリノプロポキシ)ピリジン - 3 - イル)イミダゾ [1, 5 - a]キノキサリン - 1 - イル)モルホリン (実施例 58) ;

【0141】

(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ)ピリジン - 3 - イル)イミダゾ [1, 5 - a]キノキサリン - 1 - イル)モルホリン (実施例 59) ;

【0142】

(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (3 - メチル - 8 - (6 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エチル)ピリジン - 3 - イル)イミダゾ [1, 5 - a]キノキサリン - 1 - イル)モルホリン (実施例 60) ;

10

【0143】

3 - (4 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル) - 2 - フルオロフェノキシ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン (実施例 61) ;

【0144】

3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル)フェノキシ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン (実施例 62) ;

【0145】

1 - (5 - (1 - ((2R, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル) - N, N - ジメチルピペリジン - 4 - アミンおよび 1 - (5 - (1 - ((2S, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル) - N, N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン (実施例 63) ;

20

【0146】

3 - ((5 - (1 - ((2R, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミンおよび 3 - ((5 - (1 - ((2S, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン (実施例 64) ;

30

【0147】

またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物、または薬学的に許容される塩、またはその混合物またはそのプロドラッグ。

【0148】

ここで使用される用語「水素 (H)」には、その同位体 D および T が含まれる。

【0149】

ここで使用される用語「アルキル」は、アルキル自体または 10 個までの炭素の直鎖または分岐ラジカルを指す。使用できるアルキル基には、直鎖または分岐 C₁₋₁₀アルキル基、好ましくは C₁₋₆アルキル基、例えば C₁₋₄アルキル基が含まれる。典型的な C₁₋₁₀アルキル基には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、3 - ペンチル基、ヘキシル基およびオクチル基が含まれる。アルキルは、必要に応じて、ここで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もいい。

40

【0150】

ここで使用される用語「アルケニル」は、鎖内に少なくとも一つ二重結合を有する、通常 2 - 10 個の炭素原子の直鎖または分枝ラジカルを指す。典型的なアルケニル基には、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 - ブテニルが含まれる。

【0151】

50

ここで使用される用語「アルキニル」は、鎖内に少なくとも一つ三重結合を有する、通常 2 - 10 個の炭素原子の直鎖または分枝ラジカルを指す。典型的なアルキニル基には、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 - ブチニルが含まれる。

【0152】

使用できるアルコキシ基には、例えば、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-4} アルコキシ基などの上記の C_{1-10} アルキル基の一つで置換された酸素が含まれる。アルコキシの中におけるアルキルは置換されてもよい。アルコキシの置換基には、ハロゲン、モルホリニル、アミノ（アルキルアミノおよびジアルキルアミノを含む）およびカルボキシル（そのエステルを含む）が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0153】

使用できるアルキルチオ基には、上記の C_{1-10} アルキル基の一つで置換された硫黄が含まれ、アルキルチオ中のアルキルは、必要に応じて置換されてもよい。そのアルキルチオのスルホキッドおよびスルホンも含まれる。

【0154】

使用できるアミノ基には、 $-NR_{11}R_{12}$ が含まれ、 R_{11} および R_{12} は独立に水素、必要に応じて置換された C_{1-10} アルキル（例えば C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} アルキル）、必要に応じて置換されたシクロアルキル、アリール、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたアミノである。あるいは、 R_{11} および R_{12} はNと一緒に必要に応じて置換された 4 - 8 員複素環式基、例えばピペリジンを形成し、または R_{11} および R_{12} はNおよび他のNまたはOと一緒に必要に応じて置換された 4 - 8 員複素環式基、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルを形成する。アルキルおよび複素環式基は、必要に応じて置換されてもよい。

20

【0155】

使用できるハロゲンまたはハロゲン基には、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードが含まれる。

【0156】

ここで使用される用語「アリール」は、アリール自体または他の置換基の一部を指し、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。

【0157】

使用できるアリール基には、 C_{6-14} アリール基、好ましくは C_{6-10} アリール基が含まれる。典型的な C_{6-14} アリール基には、フェニル基、ナフタレン基、フェナントリル基、アントラシル基、インデニル基、アズリル基、ピフェニル基、ピフェニレン基およびフルオレニル基が含まれる。

30

【0158】

ここで使用される用語「ヘテロアリール」は、5 - 14 個の環原子を含み、6、10または14個の電子が環で共有され、含まれる環原子は炭素原子および酸素、窒素および硫黄から選択される 1 - 3 個のヘテロ原子である置換基を指す。

【0159】

使用できるヘテロアリール基には、チエニル（チオフェニル）、ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアントレニル、フリル（フラニル）、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル（ピリジニル：2 - ピリジル、3 - ピリジル、および 4 - ピリジルを含むがこれらに限定されない）、ピラジニル、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、フタラジニル、ナフチリジニル、キノザリニル、シノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -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、1,4 - ジヒドロキノキサリン-2,3 - ジオン、

40

50

7 - アミノイソクマリン、ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン、テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 3 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジニル、ピロロピリジル、例えばピロロ [2 , 3 - b] ピリジル、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 - ヒドロキシインドリル、チアジアゾリルおよび 2 - オキソベンジソキサゾールが含まれる。ヘテロアリアルが環内に窒素原子を含む場合、その窒素原子は、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 - オキシドであってもいい。

【 0 1 6 0 】

ここで使用される用語「炭素環（炭素環式基）」には、シクロアルキルおよび部分的に飽和した炭素環式基が含まれる。使用できるシクロアルキルは C₃₋₈シクロアルキルである。典型的なシクロアルキル基には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびシクロヘプチル基が含まれる。

10

【 0 1 6 1 】

使用できる部分的に飽和した炭素環式基には、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などのシクロアルケニル基が含まれる。

【 0 1 6 2 】

ここで使用される用語「複素環（複素環式基）」は、炭素原子および O、N、S から選ばれる 1 - 4 個の環原子としてのヘテロ原子からなる飽和または部分的に飽和した 3 - 8 員単環式基、または 7 - 10 員二環式基を指す。窒素および硫黄ヘテロ原子は必要に応じて酸化されてもよく、窒素は必要に応じて四級化されてもいい。この用語はまた、上記で定義された複素環のいずれかがフェニル環に融合される任意の二環式環系を含む。安定な化合物が得られる場合、複素環は炭素原子または窒素原子で置換されてもいい。

20

【 0 1 6 3 】

使用できる飽和または部分的に飽和した複素環式基には、必要に応じて置換されてもいいテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソインドリニル、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、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、テトラノイルおよびテトラモイルが含まれる。

【 0 1 6 4 】

本発明において、他に記載がない限り、置換された場合では、アリアル、ヘテロアリアル、炭素環式基および複素環式基は、通常以下の群から選ばれる一つまたは複数（例えば 1、2、3、または 4）の置換基によって置換されてもいい：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、C₁₋₆アシルアミノ、C₁₋₆アシルオキシ、C₁₋₆アルコキシ、アリアルオキシ、アルキルチオ、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリアル、C₃₋₈シクロアルキル、C₂₋₆鎖状アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₀アリアル（C₂₋₆）鎖状アルケニル、C₆₋₁₀アリアル（C₂₋₆）アルキニル、飽和および非飽和複素環式基またはヘテロアリアル、メチレンジオキシ、ハロゲン化 C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリアル（C₁₋₆）アルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、ウレイド、チオール、アジド、カルボニル、ジ（C₁₋₁₀アルキル）アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、およびアルキルスルフィニルなど。ここで、また、ここで記載されるように、置換基自体は必要に応じて相応する置換基によって置換されてもいい。

30

40

【 0 1 6 5 】

本発明において、他に記載がない限り、置換された場合では、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、通常以下の群から選ばれる一つまたは複数（例えば 1、2、3、または 4）の置換基によって置換されてもいい：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、C₁₋₆アシルアミノ、C₁₋₆アシルオキシ、C₁₋₆アルコキシ、アリアルオキシ、アルキルチオ、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリアル、C₃₋₈シクロアルキル、C₂₋₆鎖状アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₀アリアル（C₂₋₆）鎖状アルケニル、C₆₋₁₀アリアル（C₂₋₆）アルキニル、飽和および非飽和複素環式基またはヘテロアリアル、メチレンジオキシ、C₁₋₆ハロゲン化

50

アルキル、 C_{6-10} アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ウレイド、チオール、アジド、カルボニル、ジ (C_{1-10} アルキル) アミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、およびアルキルスルフィニールなど。ここで、また、ここで記載されるように、置換基自体は必要に応じて相応する置換基によって置換されてもいい。

【0166】

好ましい実施形態では、他に記載がない限り、置換された場合では、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、カルボニル、炭素環式基、アリール、ヘテロアリール、炭素環式基および複素環式基は、通常以下の群から選ばれる一つまたは複数 (例えば 1、2、3、または 4) の置換基によって置換されてもいい : ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 C_{1-6} アシルアミノ、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-6} 鎖状アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール (C_{2-6}) 鎖状アルケニル、 C_{6-10} アリール (C_{2-6}) アルキニル、飽和および非飽和複素環式基またはヘテロアリール。

10

【0167】

置換基がアリールまたはアリール含有置換基、ヘテロアリールまたはヘテロアリール含有置換基、複素環式基または複素環式基含有置換基である場合、置換基の数は通常 1 であることが、理解されるべきである。

【0168】

用語「アリールアルキル」は、上記 C_{6-14} アリールのいずれか一つで置換された C_{1-10} アルキルを含む。好ましいアリールメチルは、ベンジル、フェニルエチルまたはナフチルメチルである。

20

【0169】

用語「アリールアルケニル」は、上記 C_{6-14} アリールのいずれか一つで置換された C_{2-10} アルケニルを含む。

【0170】

用語「アリールアルキニル」は、上記 C_{6-14} アリールのいずれか一つで置換された C_{2-10} アルキニルを含む。

【0171】

「アリールオキシ」という用語は、上記の C_{6-14} アリールのいずれか一つで置換された酸素を含み、そのアリールは、必要に応じて置換されてもいい。使用できるアリールオキシ基には、フェノキシおよび 4 - メチルフェノキシが含まれる。

30

【0172】

「アリールアルコキシ」という用語は、上記のアリールのいずれか一つで置換された C_{1-10} アルコキシを含み、そのアリールは、必要に応じて置換されてもいい。使用できるアリールアルコキシ基には、ベンジルオキシおよびフェニルエトキシが含まれる。

【0173】

使用できるハロゲン化アルキル基には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子から選ばれる一つまたは複数のハロゲンで置換された C_{1-10} アルキル、好ましくは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子から選ばれる一つまたは複数のハロゲンで置換された C_{1-6} アルキルが含まれ、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1, 1 - ジフルオロエチル、クロロメチル、クロロフルオロメチルおよびトリクロロメチルである。

40

【0174】

使用できるアシルアミノ (アシルアミド) 基は、アミノ窒素に接続した任意の C_{1-6} アシル (アルカノイル) であり、例えば、アセトアミド、プロピオナミド、ブタノイラミド、ペンタノイラミドおよびヘキサノイラミド、ならびにアリールで置換された C_{1-6} アシルアミノ基、例えば、ベンゾイラミドである。使用できるアシル基には、 C_{1-6} アシル基、例えば、アセチル基が含まれる。アシル自体は、例えば、必要に応じてアリールおよび

50

ハロゲンから選ばれる一つまたは複数（例えば、6未満）の置換基によって置換されてもよい。アリアルは、必要に応じて置換されてもよい。例えば、置換アシルアミノ基の例としては、クロロアセトアミドおよびペンタフルオロベンゾイルアミノが挙げられる。

【0175】

使用できるアシルオキシ基は、酸素（-O-）に接続した任意のC₁₋₆アシル（アルカノイル）、例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシおよびヘキサノイルオキシである。同様に、アシルオキシ自体のアシルは、例えば、必要に応じてアリアルおよびハロゲンから選ばれる一つまたは複数（例えば、6未満）の置換基によって置換されてもよい。

【0176】

本発明の化合物のいくつかは、光学異性体を含む立体異性体として存在してもよい。本発明は、すべての立体異性体およびその立体異性体のラセミ混合物、ならびに当業者が周知の方法に従って分離できる個々のエナンチオマーを含む。

【0177】

薬学的に許容される塩の例として、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どの無機および有機酸塩；ナトリウムヒドロキシ、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-グルカミンなどの塩基で形成された無機および有機塩基塩が挙げられる。

【0178】

本発明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、当技術分野で既知の方法に従ってC₁₋₄アルコールとの縮合によって得られるもの）；ヒドロキシ含有化合物のエステル（例えば、当技術分野で既知の方法に従ってC₁₋₄カルボン酸、C₃₋₆二酸またはその無水物、例えば、無水コハク酸および無水フマル酸との縮合によって得られるもの）；アミノ含有化合物のイミン（例えば、当技術分野で既知の方法に従ってC₁₋₄アルデヒドまたはケトンとの縮合によって得られるもの）；アミノ含有化合物のカルバメート、例えば、Leu等（J. Med. Chem. 1999、42：3623-3628）およびGreenwald等（J. Med. Chem. 1999、42：3657-3667）によって記載されたもの；およびアルコール含有化合物のアセタールおよびケタール（例えば、当技術分野で既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。

【0179】

本発明の化合物は、当業者に知られている方法、または本発明の新規な方法によって調製することができる。特に、本発明の式I、式II、式III aまたは式III bの化合物は、スキーム1に例示された反応の通り調製できる。7-プロモ-2-クロロキノキサリン、トリブチル（1-エトキシエチレン）スズおよびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリドを加熱下でトルエン中で反応させて、1-（7-プロモキノキサリン-2-イル）-1-エタノンを得た。シアノ水素化ホウ素ナトリウム、1-（7-プロモキノキサリン-2-イル）-1-エタノンおよび酢酸アンモニウムをメタノール中で室温で反応させ、1-（7-プロモキノキサリン-2-イル）エタン-1-アミンを得た。1-（7-プロモキノキサリン-2-イル）エタン-1-アミンおよびテトラヒドロピラン-4-カルボン酸を、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、室温でピリジン中で反応させ、N-（1-（7-プロモキノキサリン-2-イル）エチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-ホルムアミドを得た。トリフルオロメタンスルホン酸無水物、N-（1-（7-プロモキノキサリン-2-イル）エチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-ホルムアミドおよびピリジンのジクロロメタン溶液を室温で反応させて、8-プロモ-3-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]キノキサリンを得た。[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィン）フェロセン]二塩化パラジウム

10

20

30

40

50

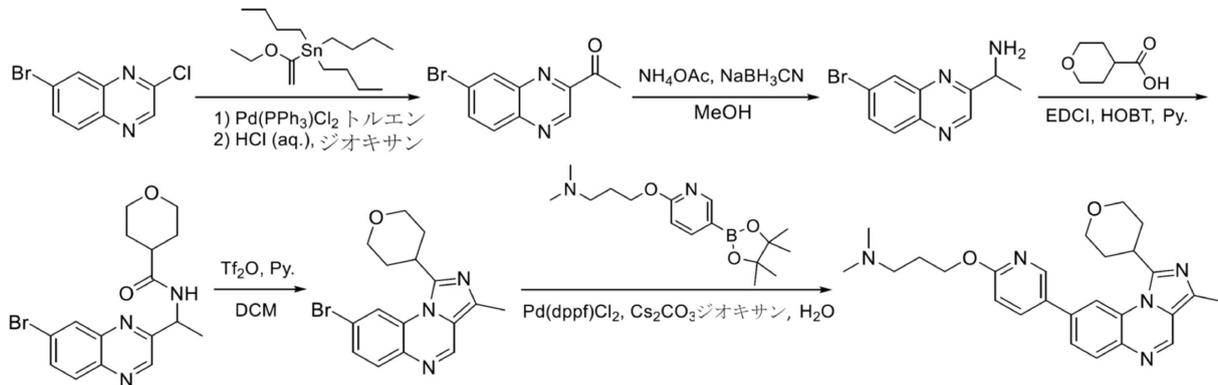
ムジクロロメタン錯体と炭酸セシウムを触媒とし、8 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリンおよび N , N - ジメチル - 3 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミンを、1 , 4 - ジオキササンと水の混合溶媒中で加熱下で反応させ、目的化合物 N , N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4) - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミンを得た。

【 0 1 8 0 】

【 化 8 】

10

スキーム 1



20

【 0 1 8 1 】

他の関連化合物も同様に調製できる。例えば、N , N - ジメチル - 3 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミンが N , N - ジメチル - 3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)プロパン - 1 - アミンに置き換えられると、目的化合物 N , N - ジメチル - 3 - (4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)プロパン - 1 - アミンが得られる。N , N - ジメチル - 3 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミンが 1 - (2 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミンに置き換えられると、目的化合物 N , N - ジメチル - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - アミンが得られる。N , N - ジメチル - 3 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミンが (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸に置き換えられると、目的化合物 8 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリンが得られる。テトラヒドロピラン - 4 - カルボン酸が塩化イソブチリルに置き換えられると、目的化合物 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル)プロボキシ)ピリジン - 3 - イル)イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリンが得られる。7 - ブロモ - 2 - クロロキノキサリンが 7 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - フルオロキノキサリンに置き換えられると、目的化合物 7 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル)プロボキシ)ピリジン - 3 - イル)イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリンが得られる。

30

40

50

【0182】

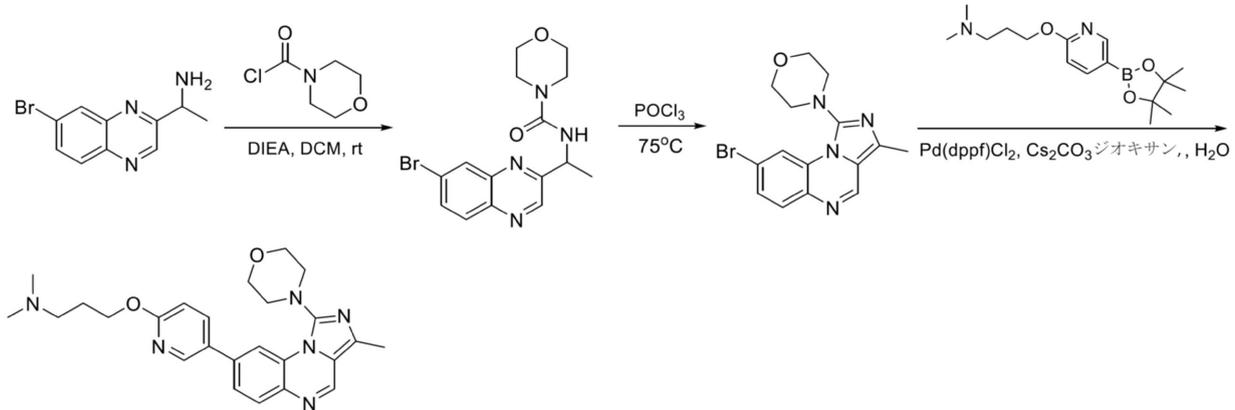
本発明の化合物は、スキーム2に例示された反応の通り調製できる。1-(7-ブロモキノキサリン-2-イル)エタン-1-アミン、モルホリン-4-カルボニルクロリドおよびジイソプロピルエチルアミン(DIEA)をDCM中で室温で反応させて、N-(1-(7-ブロモキノキサリン-2-イル)エチル)モルホリン-4-ホルムアミドを得る。N-(1-(7-ブロモキノキサリン-2-イル)エチル)モルホリン-4-ホルムアミドとPOCl₃を加熱下で反応させて、4-(8-プロモ-3-メチルイミダゾ[1,5-a]キノキサリン-1-イル)モルホリンを得る。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]二塩化パラジウムジクロロメタン錯体および炭酸セシウムを触媒とし、4-(8-プロモ-3-メチルイミダゾ[1,5-a]キノキサリン-1-イル)モルホリンおよびN,N-ジメチル-3-((5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)プロパン-1-アミンを1,4-ジオキサソランと水の混合溶媒中で加熱下で反応させ、目的化合物N,N-ジメチル-3-((5-(3-メチル-1-モルホリニルイミダゾ[1,5-a]キノキサリン-8-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)プロパン-1-アミンを得る。

10

【0183】

【化9】

スキーム2



20

30

【0184】

他の関連化合物も同様に調製できる。例えば、モルホリン-4-カルボニルクロリドが(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-カルボニルクロリドに置き換えられると、目的化合物N,N-ジメチル-3-((5-(1-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリニル)-3-メチルイミダゾ[1,5-a]キノキサリン-8-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)プロパン-1-アミンが得られる。モルホリン-4-カルボニルクロリドが(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-カルボニルクロリドに置き換えられると、目的化合物N,N-ジメチル-3-((5-(3-メチル-1-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,5-a]キノキサリン-8-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)プロパン-1-アミンが得られる。N,N-ジメチル-3-((5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)プロパン-1-アミンが2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピリジンに置き換えられると、目的化合物(2S,6R)-2,6-ジメチル-4-(3-メチル-8-(6-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]キノキサリン-1-イル)モルホリンが得られる。N,N-ジメチル-3-((5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)プロパン-1-アミンが1-(2-フルオロ-4-(4,

40

50

4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - N, N - ジメチルピペリジン - 4 - アミンに置き換えられると、目的化合物 1 - (4 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリニル) - 3 - メチルイミダゾ[1, 5-a]キノキサリン - 8 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - N, N - ジメチルピペリジン - 4 - アミンが得られる。

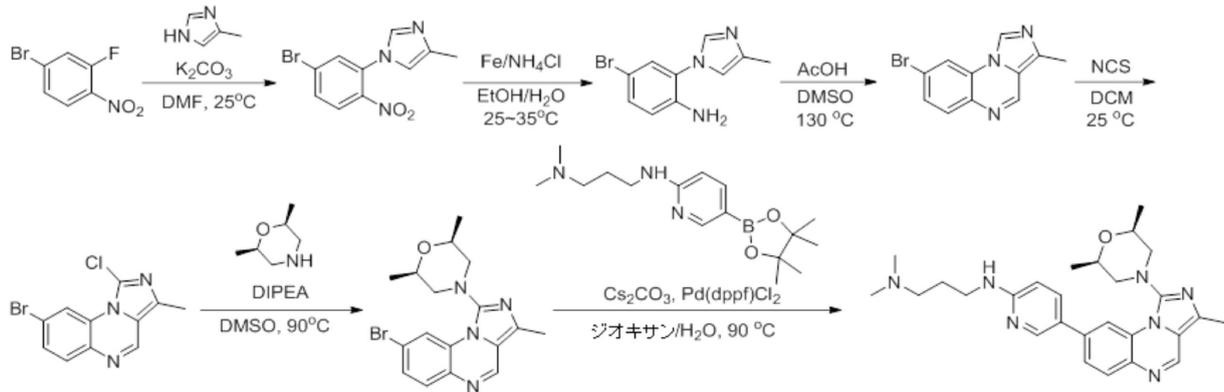
【0185】

本発明の化合物は、スキーム 3 に例示された反応の通り調製できる。

【0186】

【化10】

スキーム 3



10

20

【0187】

他の関連化合物も同様に調製できる。例えば、N¹, N¹ - ジメチル - N³ - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)プロパン - 1, 3 - ジアミンが 1 - (6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - アミンに置き換えられると、目的化合物 1 - (5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ[1, 5-a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - アミンが得られる。N¹, N¹ - ジメチル - N³ - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)プロパン - 1, 3 - ジアミンが N - メチル - 1 - (6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - アミンに置き換えられると、目的化合物 1 - (5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ[1, 5-a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル) - N - メチルピペリジン - 4 - アミンが得られる。N¹, N¹ - ジメチル - N³ - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)プロパン - 1, 3 - ジアミンが 1 - メチル - 4 - (3 - ((5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)プロピル)ピペラジンに置き換えられると、目的化合物 (2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (3 - メチル - 8 - (6 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロボキシ)ピリジン - 3 - イル)イミダゾ[1, 5-a]キノキサリン - 1 - イル)モルホリンが得られる。(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリンが (2R, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリンに置き換えられると、目的化合物 3 - ((5 - (1 - ((2R, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ[1, 5-a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミンおよび 3 - ((5 - (1 - ((2S, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 3 - メチルイミダゾ[1, 5-a]キノキサリン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミンが得られる。

30

40

【0188】

50

本発明の一つ重要な態様は、式 I、式 II、式 III a および式 III b の化合物がキナーゼ阻害剤、特に ATM キナーゼ阻害剤であるという発見である。したがって、これらの化合物は、DDR 機能の欠陥によって引き起こされる様々な臨床症状を治療または予防するため、あるいはキナーゼ活性の阻害から促進される疾患を治療または予防するために使用することができる。これらの疾患は、DDR 媒介性疾患またはキナーゼ媒介性疾患とも呼ばれる。したがって、本発明は、DDR 機能の欠陥によって引き起こされる臨床症状またはキナーゼ活性の阻害から促進される疾患の治療または予防のための薬剤の製造における式 I、式 II、式 III a および式 III b の化合物の応用を提供する。さらに、出願人は、必要に応じて置換されたアルキル、特に必要に応じて置換された C₁₋₄ アルキル、具体的にメチルである R₂ を有する式 I の化合物、特に式 II、式 III a および式 III b で定義されるものは、高い活性を有する ATM キナーゼ阻害剤であることを発見した。したがって、好ましい実施形態では、本発明は特に、C₁₋₄ アルキル基である R₂ を有するこれらの化合物が DDR 機能の欠陥によって引き起こされる様々な臨床症状の治療または予防あるいはキナーゼ活性の阻害から促進される疾患の治療または予防での応用、DDR 機能の欠陥によって引き起こされる臨床症状またはキナーゼ活性の阻害から促進される疾患の治療または予防に用いる医薬品の製造、およびこれらの化合物を含む医薬組成物に関する。

10

【0189】

本発明はさらに、必要とする対象に有効量の式 I、式 II、式 III a または式 III b の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物、または薬学的に許容される塩、またはその混合物またはそのプロドラッグ、あるいは有効量の式 I、式 II、式 III a または式 III b の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物、または薬学的に許容される塩、またはその混合物またはそ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 DDR 媒介性疾患またはキナーゼ媒介性疾患の治療または予防の方法を含む。

20

【0190】

本発明において、DDR 機能の欠陥またはキナーゼ活性の阻害によって促進される疾患、または DDR 媒介またはキナーゼ媒介疾患によって引き起こされる臨床症状には、癌が含まれるが、それに限定されない。癌には、肝癌、メラノーマ、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、乳癌、卵巣癌、肺癌、ウィルムス腫瘍、頸部癌、精巣癌、軟組織肉腫、原発性マクログロブリン血症、膀胱癌、慢性骨髄性白血病、原発性脳癌、悪性黒色腫、小細胞肺癌、胃癌、結腸癌、悪性膵臓腫瘍、悪性癌様癌、絨毛癌、真菌性真菌症、頭頸部癌、骨形成肉腫、膵臓癌、急性骨髄性白血病、毛細胞白血病、横紋筋肉腫、カポジ肉腫、泌尿生殖器腫瘍、甲状腺癌、食道癌、悪性高カルシウム血症、頸部過形成、腎細胞癌、子宮内膜癌、多発性赤血球癌、特発性血栓細胞血症、副腎皮質癌、皮膚癌、前立腺癌およびハンチントン病を含むが、これらに限定されない。本発明では、キナーゼは、ATM (毛細血管拡張性運動失調症変異遺伝子) キナーゼを含む；したがって、いくつかの実施形態では、本発明で記載された癌は、ATM キナーゼ媒介性癌であり、好ましくは、ATM キナーゼ活性の阻害により促進される癌である。

30

40

【0191】

本発明の治療方法を実施する際に、これらの症状の1つまたは複数を示す患者に、有効量の医薬製剤が投与される。医薬製剤は、治療有効濃度の式 I、式 II、式 III a または式 III b の化合物を含み、癌および他の疾患の治療のための経口、静脈内、局部または局所投与に適用される。量は、1つまたは複数の症状を改善または消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、または何らかの方法で緩和するのに十分な量である。その量は、単回投与として投与されてもよく、もしくは有効なレジメンに従って投与されてもよい。その量は疾患を治すこともできるが、通常、疾患の症状を改善するために投与される。通常、症状の望ましい改

50

善を達成するには、反復投与が必要である。

【0192】

他の実施形態は、キナーゼ阻害剤としての式 I、式 II、式 III a または式 III b の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物、または薬学的に許容される塩、またはその混合物またはそのプロドラッグを含む医薬組成物が提供される。

【0193】

本発明の他の実施形態は、式 I、式 II、式 III a または式 III b の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、同位体置換誘導体、溶媒和物、または薬学的に許容される塩、またはその混合物またはそのプロドラッグを含む、キナーゼ阻害剤として、少なくとも一つ既知の抗癌剤またはその薬学的に許容される塩との併用で、癌を治療するのに有効な有効な医薬組成物に関する。特に、ここでの化合物は、PARP 阻害剤オラパリブ、ニラパリブ、ルカパリブ、タラゾパリブ、セナパリブ；HDAC 阻害剤 Volinota、Romididesin、Papiseta、Bailesta；などを含む DNA 損傷および修復のメカニズムに関連する他の抗癌剤と併用できる。また、ここでの化合物は、Chk1/2 阻害剤、CDK4/6 阻害剤（例えばパルボシクリブ）、ATR 阻害剤などを含む、細胞分裂チェックポイントに関連する他の抗癌剤と併用することができる。抗癌併用療法に使用できる他の既知の抗癌剤は、アルキル化剤、例えばブスルファン、メルファラン、クロロアンブシル、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；トポイソメラーゼ I 阻害剤、例えばカンプトテシン、イリノテカンおよびトポテカン；トポイソメラーゼ II 阻害剤、例えばドキシソルビシン、エピルビシン、アクラシノマイシン、ミトキサントロン、エリプチニウムおよびエトポシド；RNA/DNA 代謝拮抗剤、例えば 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；DNA 代謝拮抗剤、例えば 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、シタラビン、プララトレキサート、ペメトレキセド、ヒドロキシカルバミドおよびチオグアニン；有糸分裂阻害剤、例えばコルヒチン、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、カバジタキセルおよびドセタキセル；抗体、例えば mAb、パニツムマブ、ネシツムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、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、マブセラ、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、ラパチニブ、ソラフェニブ、スニットイニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、パゾパニブ、トリセルおよびエベロリムスを含むが、これらに限定されない。抗癌併用療法に使用できる他の既知の抗癌剤には、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、ピスモデギブ、ソニデギブ、デノスマブ、サリドマイド、レナリドマイド、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）およびシブエセル - T（前立腺癌治療ワクチン）が含まれる。

【0194】

本発明の方法を実施する際に、本発明の一つまたは複数の化合物は、単一の医薬組成物中で少なくとも一つ既知の抗癌剤と一緒に投与されてもいい。また、本発明の一つまたは複数の化合物は、少なくとも一つ既知の抗癌剤とは別に投与されてもいい。一実施形態では、本発明の一つまたは複数の化合物および少なくとも一つ既知の抗癌剤は、実質的に同時に投与され、すなわち、すべての一つまたは複数の化合物または一つまたは複数の薬剤は、同時にまたは順次に投与されることによって、一つまたは複数の化合物または一つまたは複数の薬剤が同時に血中の治療濃度に達する。別の実施形態では、本発明の一

10

20

30

40

50

つまたは複数の化合物および少なくとも1つ既知の抗癌剤は、一つまたは複数の化合物が血中の治療濃度に達するように、個々の投与レジメンに従って投与される。

【0195】

本発明の他の実施形態は、本発明の化合物を含む、キナーゼ阻害剤として機能し、腫瘍を効果的に阻害することができるバイオコンジュゲートである。腫瘍を阻害できるバイオコンジュゲートは、本発明の化合物と、トラスツズマブやリツキシマブなどの少なくとも1つ既知の治療上有用な抗体、もしくはEGFやFGFなどの成長因子、もしくはIL-2やIL-4などのサイトカイン、もしくは細胞表面に結合できる任意の分子を含むか、それらのものからなる。抗体および他の分子は、ここで記載された一つまたは複数の化合物を標的に送達することができるため、それが有効な抗癌剤になる。バイオコンジュゲートは、トラスツズマブやリツキシマブなどの治療上有用な抗体の抗癌効果を高めることもできる。

10

【0196】

本発明の他の実施形態は、式I、式II、式III aまたは式III bの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、同位体置換誘導體、溶媒和物、または薬学的に許容される塩、またはその混合物またはそのプロドラッグを含む、キナーゼ阻害剤として放射線療法との併用で腫瘍を阻害するのに有効な医薬組成物に関する。この実施形態では、本発明の一つまたは複数の化合物は、放射線療法と同時に、または異なる時間に投与することができる。

【0197】

本発明のさらに他の実施形態は、式I、式II、式III aまたは式III bの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、同位体置換誘導體、溶媒和物、または薬学的に許容される塩、またはその混合物またはそのプロドラッグを含む、キナーゼ阻害剤として癌の術後治療に有効な医薬組成物に関する。本発明はまた、腫瘍を外科的に除去した後に、本発明の医薬組成物で哺乳動物の癌を治療する方法に関する。

20

【0198】

本発明の医薬組成物は、その目的用途の達成に有効な量で本発明の化合物を含むすべての医薬製剤を含む。需要はそれぞれ異なるので、当業者は、医薬製剤中の成分の最適量をそれぞれ確定することができる。典型的には、化合物またはその薬学的に許容される塩は、1日、そして体重1kgあたりに約0.0025-50mgの用量で哺乳動物に経口投与することができる。好ましくは、約0.01mg/kgから約10mg/kg体重で経口投与される。既知の抗癌剤も投与された場合、その目的用途の達成に有効な量で投与される。その既知の抗癌剤の最適量は、当業者によく知られている。

30

【0199】

単位経口用量は、約0.01から約50mg、好ましくは約0.1から約10mgの本発明の化合物を含んでもいい。単位用量は、1日1回以上の錠剤で1回以上投与ことができ、各錠剤は、約0.1から約50mg、好ましくは約0.25から10mgの本発明の化合物またはその溶媒和物を含む。

【0200】

局所製剤において、本発明の一つまたは複数の化合物は、担体1グラムあたり約0.01から100mgの濃度で存在してもいい。

40

【0201】

本発明の化合物は、未処理の化学物質として投与することができる。また、本発明の化合物は、薬学的に許容される担体（賦形剤および助剤を含む）を含む適切な医薬調製物の一部として投与してもいい。その薬学的に許容される担体は、一つまたは複数の化合物から薬学的に許容される調製物への製造を容易にする。好ましくは、医薬製剤、特に経口製剤、ならびに好ましい投与経路に使用されるもの（例えば錠剤、ドラジェ、およびカプセル）、ならびに注射または経口投与に適した溶液は、約0.01%から99%、好ましくは約0.25%から75%の一つまたは複数の活性化合物、および一つまたは複数の賦形剤を含む。

50

【0202】

また、本発明の範囲内には、本発明の一つまたは複数の化合物の非毒性薬学的に許容される塩が含まれる。酸付加塩は、本発明の一つまたは複数の化合物の溶液を、例えば、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される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、本発明の一つまたは複数の化合物の溶液を、例えば、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される非毒性塩基の溶液と混合することによって形成される。

【0203】

本発明の医薬製剤は、本発明の一つまたは複数の化合物の治療効果が得られる限り、任意の哺乳動物に投与することができる。その哺乳動物の中で最も重要なものは、ヒトおよび獣医動物であるが、本発明をそれに限定される意図がない。

10

【0204】

本発明の医薬製剤は、その目的用途さえ達成できれば、いかなる手段によって投与することができる。例えば、投与は、経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、頬側、髄腔内、頭蓋内、鼻腔内または局所経路によって実施できる。代替的または追加的に、投与は経口経路によって実施できる。投与される投与量は、対象の年齢、健康、および体重、併用療法、治療の頻度、および所望の治療効果に依存する。

【0205】

本発明の医薬製剤は、既知の方法で、例えば、従来の混合、造粒、糖衣製造、溶解、または凍結乾燥によって製造することができる。経口使用のための医薬製剤は、活性化合物を一つまたは複数の固体賦形剤と組み合わせ、必要に応じて得られた混合物を粉碎し、必要に応じて適切な助剤を加え、顆粒の混合物を加工することにより、錠剤またはドラジェコアを得ることによって得られる。

20

【0206】

適切な賦形剤は、特に、充填剤、例えば糖類、例えば乳糖またはショ糖、マンニトールまたはソルビトール；セルロース製剤および/またはリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウム；結合剤、例えばトウモロコシ澱粉、小麦澱粉、米澱粉、ジャガイモ澱粉、ゼラチン、トラガカンス、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、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、および/またはポリビニルピロリドンを含む澱粉ペーストである。必要に応じて、上記の澱粉およびカルボキシメチル澱粉、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、もしくはアルギン酸またはその塩（例えばアルギン酸ナトリウム）などの崩壊剤を添加することができる。助剤は、特に、流動調節剤および滑沢剤、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また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。必要に応じて、ドラジェコアに対し、胃液に適切なコーティングを施すことができる。この目的のために、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含んでもいい濃糖溶液が使用できる。胃液に対するコーティングを製造するために、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適切なセルロース調製物溶液が使用される。錠剤またはドラジェコーティングには、例えば、一つまたは複数の活性化合物の用量を認識または特徴づけるための組み合わせである染料または顔料が添加されてもいい。

30

40

【0207】

経口的に使用できる他の医薬製剤には、ゼラチンで作られたプッシュフィットカプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤、例えばグリセロールまたはソルビトールで作られたソフトシールカプセルが含まれる。プッシュフィットカプセルは、顆粒形式の活性化合物を含んでもよく、それが、乳糖などの充填剤；でんぷんなどの結合剤；および/またはタルクまた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できる。ソフトカプ

50

セルでは、一つまたは複数の活性化合物は、好ましくは、脂肪油または流動パラフィンなどの適切な液体に溶解または懸濁される。また、その中に、安定剤を加えることができる。

【0208】

非経口投与に適した製剤には、活性化合物の水溶液、例えば、水溶性塩の水溶液およびアルカリ性溶液が含まれる。さらに、適切な油性注射懸濁液として、活性化合物の懸濁液が投与できる。適切な親油性溶媒またはビヒクルには、ゴマ油などの脂肪油、もしくはオレイン酸エチルやトリグリセリドやポリエチレングリコール - 400などの合成脂肪酸エステル、もしくはクレモフォア、もしくはシクロデキストリンが含まれる。水性注射懸濁液には、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

10

【0209】

本発明の一態様によれば、本発明の化合物は、局所非経口製剤として提供され、皮膚癌の治療に使用される。

【0210】

本発明の局所製剤は、適切な担体によって、油、クリーム、ローション、軟膏などとして製剤化することができる。適切な担体には、植物油または鉱油、白いワセリン（白い柔らかいパラフィン）、分岐油脂、動物性脂肪および高分子量アルコール（C₁₂より大きい）が含まれる。好ましい担体では、有効成分が可溶性である。乳化剤、安定剤、保湿剤および抗酸化剤、ならびに必要に応じて色または芳香を与える薬剤も含まれてもいい。さらに、これらの局所製剤には、経皮浸透促進剤が含まれてもいい。その促進剤の例としては、米国特許第3,989,816号および第4,444,762号が挙げられる。

20

【0211】

クリームは、好ましくは、鉱油、自己乳化蜜蝋および水の混合物から製剤され、アーモンド油などの少量の油に溶解された有効成分と混合される。そのクリームの典型的な例としては、約40部の水、約20部の蜜蝋、約40部の鉱油および約1部のアーモンド油を含むものが挙げられる。

【0212】

軟膏は、一つまたは複数の有効成分の植物油（例えばアーモンド油）溶液を温かい柔らかいパラフィンと混合し、混合物を冷却することによって製剤することができる。その軟膏の典型的な例としては、約30重量%のアーモンド油と約70重量%の白色軟膏を含むものが挙げられる。

30

【0213】

以下の実施例は、本発明の方法および調製を例示するものであり、それを限定するものではない。臨床治療で通常遭遇し、また当業者には明らかである他の適切な修正および様々な条件およびパラメータの調整は、本発明の主旨および範囲内含まれる。

【実施例】

【0214】

総論

試薬はすべて商業品質を満たしている。溶媒は標準的な方法で乾燥および精製した。質量スペクトル分析は、エレクトロスプレーインターフェースを備えたプラットフォームII (Agilent 6110) シングル四重極質量分析計で記録した。¹H NMRスペクトルは、Brucker Ascend 400装置で、400 MHzで記録した。化学シフトは、内部TMS (0.00 ppm) に対して低磁場から、ppmで記録し、J結合定数はヘルツ (Hz) で記録した。

40

【0215】

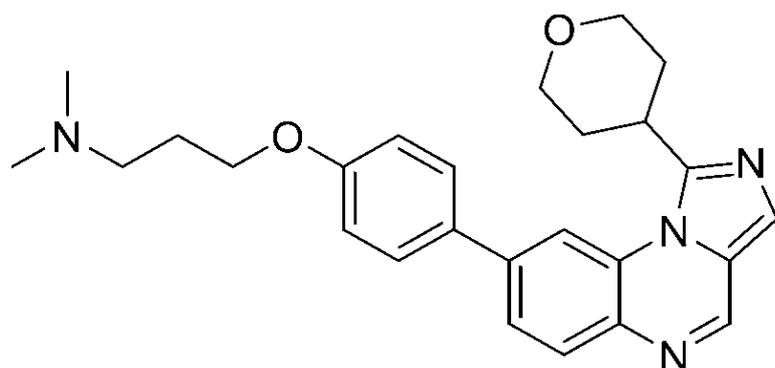
[実施例1]

N, N - ジメチル - 3 - (4 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 - アミン

50

【 0 2 1 6 】

【 化 1 1 】



10

【 0 2 1 7 】

a) 2 - ヒドロキシ - 7 - ブロモキノキサリンの製造：2 - ヒドロキシキノキサリン (10 g、68.5 mmol) を酢酸 (500 mL) に溶解し、10 で液体臭素 (3.62 mL、70.6 mmol) をゆっくりと滴下した。添加後、反応溶液を室温で3時間攪拌しながら反応させた後、反応混合物を0 に冷却し、水 (500 mL) を加え、攪拌を30分間続けた。反応混合物をろ過し、フィルターケーキを水 (500 mL) で洗浄し、固体を乾燥させ、目的生成物 (13.5 g、収率88%、黄色の固体) を得た。LC - MS (ESI) : m/z (M + H)⁺ / (M + 2 + H)⁺ 225.1 / 227.1。

20

【 0 2 1 8 】

b) 2 - クロロ - 7 - ブロモキノキサリンの製造：2 - ヒドロキシ - 7 - ブロモキノキサリン (6 g、26.7 mmol) をオキシ塩化リン (60 mL) に溶解した。窒素保護下で、反応溶液を100 で2時間攪拌しながら反応させた。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を除去して粗生成物を得た後、粗生成物を抽出し、酢酸エチル (100 mL) で分離した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、目的生成物 (6.23 g、収率96%、淡黄色の固体) を得た。LC - MS (ESI) : m/z (M + H)⁺ / (M + 2 + H)⁺ 243.0 / 245.1。

30

【 0 2 1 9 】

c) 7 - ブロモ - 2 - メチルキノキサリンの製造：2 - クロロ - 7 - ブロモキノキサリン (4.7 g、19.3 mmol) を無水テトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、アセチルアセトナート第二鉄を加え、反応溶液を0 に冷却した。メチルマグネシウムクロリド (7 mL、3 mol/L のテトラヒドロフラン溶液) を、定圧滴下漏斗を用いて反応溶液にゆっくりと加えた。滴下後、反応を0 で5時間攪拌し続けた。次に、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液にゆっくりと注ぎ、反応をクエンチした。減圧下で大部分のテトラヒドロフランを除去した後、混合物を抽出し、酢酸エチル (40 mL × 2) で分離した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を単離し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル：石油エーテル = 0 - 40% を溶離液とする) によって精製し、目的生成物 (3.27 g、収率76%、白色の固体) を得た。LC - MS (ESI) : m/z (M + H)⁺ / (M + 2 + H)⁺ 223.1 / 225.1。

40

【 0 2 2 0 】

d) 7 - ブロモ - 2 - ヨードメチルキノキサリンの製造：7 - ブロモ - 2 - メチルキノキサリン (3.27 g、14.66 mmol) をアセトニトリルに溶解し、硫酸銅五水和物固体およびヨウ素を連続して加え、反応溶液を窒素保護下、70 で3時間攪拌しながら反応させた。反応液を室温まで冷却し、減圧下溶媒を除去した後、混合物を抽出し、酢酸エチル (100 mL) で分離した。有機相を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得

50

た。粗生成物を単離し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル：石油エーテル = 0 - 30% を溶離液とする）によって精製し、目的生成物（2.6 g、収率 50%、淡黄色の固体）を得た。LC-MS (ESI) : m/z (M+H)⁺ / (M+2+H)⁺ 348.9 / 350.9。

【0221】

e) 7-ブロモ-2-アジドメチルキノキサリンの製造：7-ブロモ-2-ヨードメチルキノキサリン（956 mg、2.74 mmol）を無水N、N-ジメチルホルムアミド（10 mL）に溶解し、アジ化ナトリウム（196 mg、3.01 mmol）を加え、反応溶液を室温で11時間攪拌しながら反応させた。次に、反応溶液に50 mLの水を加え、抽出し、酢酸エチル（30 mL）で分離した。有機相を飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を単離し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル：石油エーテル = 0 - 30% を溶離液とする）によって精製し、目的生成物（820 g、粗生成物、黄色の固体）を得た。LC-MS (ESI) : m/z (M+H)⁺ / (M+2+H)⁺ 264.1 / 266.1。

10

【0222】

f) (7-ブロモキノキサリン-2-イル)メチルアミンの製造：7-ブロモ-2-アジドメチルキノキサリン（651 mg、2.47 mmol）をテトラヒドロフラン（8 mL）と水（4 mL）の混合溶液に溶解し、トリフェニルホスフィン（777 mg、2.96 mmol）を加えた。窒素保護下で、反応溶液を室温で12時間攪拌しながら反応させた。反応溶液のpH値を1 mol/L塩酸水溶液で1-3に調整した。混合物を抽出し、酢酸エチル（20 mL）で分離した。水相を回収した後、飽和重炭酸ナトリウム溶液で水相のpHを8に調整した。混合物を抽出し、ジクロロメタン（20 mL × 2）で分離した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を得た。粗生成物を次の反応に直接使用した（400 mg、粗生成物、褐色の固体）。LC-MS (ESI) : m/z (M+H)⁺ / (M+2+H)⁺ 238.1 / 240.1。

20

【0223】

g) N-((7-ブロモキノキサリン-2-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-ホルムアミドの製造：(7-ブロモキノキサリン-2-イル)メチルアミン（400 mg、粗生成物、1.68 mmol）をN、N-ジメチルホルムアミド（8 mL）に溶解し、N、N-ジイソプロピルエチルアミン（0.88 mL、5.04 mmol）およびテトラヒドロピラン-4-カルボン酸（262 mg、2.02 mmol）を連続して加えた。窒素保護下で、反応溶液を80℃で2時間攪拌しながら反応させた。反応溶液を室温まで冷却した後、水40 mLを加え、混合物を抽出し、酢酸エチル（30 mL × 2）で分離した。有機相を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を得た。粗生成物を単離し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メタノール：ジクロロメタン = 0 - 20%）によって精製し、目的生成物（275 mg、収率 46%、黄色の固体）を得た。LC-MS (ESI) : m/z (M+H)⁺ / (M+2+H)⁺ 350.1 / 352.1。

30

40

【0224】

h) 8-ブロモ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]キノキサリン)の製造：N-((7-ブロモキノキサリン-2-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-ホルムアミド（210 mg、0.60 mmol）をN、N-ジメチルホルムアミド（1 mL）と酢酸エチル（6 mL）の混合溶液に溶解し、そして0℃に冷却した。オキシ塩化リン（410 mg、3.6 mmol）をゆっくりと滴下した。滴下後、反応混合物を室温に加熱し、2時間攪拌した。次に、反応溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液にゆっくりと滴下し、pH値を8以上に保った。溶液を抽出し、酢酸エチル（20 mL × 2）で分離した。有機相を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過により溶媒を除去して、粗生成物を得た。粗生成物を単離し、カラムクロマ

50

トグラフィー（シリカゲル、メタノール：ジクロロメタン = 0 - 15 %）によって精製し、目的生成物（68 mg、粗生成物、黄色の固体）を得た。LC - MS（ESI）： m/z (M + H)⁺ / (M + 2 + H)⁺ 332 . 1 / 334 . 1。

【0225】

i) N, N - ジメチル - 3 - (4 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 - アミンの製造：8 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン (68 mg、粗生成物、0 . 20 mmol) をジオキサンと水の混合溶液 (1 . 6 mL / 0 . 4 mL) に溶解し、N, N - ジメチル - 3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 - アミン (125 mg、0 . 41 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) (15 mg、0 . 02 mmol) および炭酸セシウム (200 mg、0 . 61 mmol) を連続して加え、反応混合物を窒素の保護下で 100 ° で 1 時間撹拌しながら反応させた。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を除去して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メタノール：ジクロロメタン = 0 - 15 %）により単離および精製し、次に分取液体クロマトグラフィー（C18カラム、0 - 100 % アセトニトリル / 水を移動相とする）によりさらに単離および精製して、目的化合物（6 mg、収率 7 %、黄色の固体）を得た。LC - MS（ESI）： $(M + H)^+$ 431 . 30。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 8 . 96 (s, 1 H), 8 . 30 - 8 . 27 (m, 1 H), 7 . 99 - 7 . 95 (m, 1 H), 7 . 88 - 7 . 84 (m, 2 H), 7 . 77 - 7 . 71 (m, 2 H), 7 . 15 - 7 . 10 (m, 2 H), 4 . 11 - 4 . 01 (m, 5 H), 3 . 68 - 3 . 62 (m, 2 H), 2 . 39 (t, J = 7 . 1 Hz, 2 H), 2 . 17 (s, 6 H), 2 . 13 - 2 . 08 (m, 2 H), 2 . 04 - 1 . 96 (m, 2 H), 1 . 92 - 1 . 85 (m, 2 H)。

10

20

【0226】

[実施例 2]

N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン

30

【0227】

a) 1 - (7 - ブロモキノキサリン - 2 - イル) - 1 - エタノンの製造：7 - ブロモ - 2 - クロロキノキサリン (5 g、20 . 53 mmol) およびトリブチル (1 - エトキシエチレン) スズ (9 . 27 g、25 . 67 mmol、8 . 66 mL) のトルエン溶液を 30 分間真空引きした。反応混合物を脱気し、窒素を 3 回充填した。ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (Pd (PPh₃)₂Cl₂、1 . 44 g、2 . 05 mmol) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気中で撹拌し、80 ° で 12 時間加熱した。撹拌を 80 ° でさらに 12 時間続けた。反応混合物を蒸発乾固し、それに 1, 4 - ジオキサン (51 mL) を加えて懸濁させ、2 mol / L の塩酸水溶液 (51 mL) を加え、得られた反応混合物を 45 分間撹拌した。残留物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、有機相を合わせ、食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 100 / 1 - 100 / 1 . 5）で精製して、目的生成物（2 . 3 g、収率 4 . 61 %、白色の固体）を得た。LC - MS（ESI）： $(M + H)^+$ / (M + 2 + H)⁺ 250 . 8 / 252 . 7。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 9 . 40 (s, 1 H), 8 . 51 - 8 . 50 (m, 1 H), 8 . 15 - 8 . 14 (m, 2 H), 2 . 76 (s, 3 H)。

40

【0228】

b) 1 - (7 - ブロモキノキサリン - 2 - イル) エタン - 1 - アミンの製造：シアノ水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₃CN、402 . 96 mg、6 . 41 mmol) を 1 -

50

(7-プロモキノキサリン-2-イル)-1-エタノン(2.3 g、9.16 mmol)と酢酸アンモニウム(NH₄OAc、7.06 g、91.60 mmol)のメタノール(50 mL)溶液に加えた。反応混合物を25で12時間攪拌した。メタノールを除去した後、残留物に20 mLの水を加え、次に水酸化ナトリウム水溶液(w% = 5%)を加え、得られた溶液のpHを13に調整し、混合物をジクロロメタン(50 mL × 2)で抽出した。有機相を合わせ、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残留物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 2/1、1/1)で精製し、目的生成物(0.7 g、収率30.31%、褐色の油)を得た。LC-MS(ESI)：(M-16+H)⁺ 235.0(16：NH₂)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：9.18(s, 1H), 8.27(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95(dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.28-4.23(m, 1H), 2.33-2.32(m, 2H), 1.41(d, J = 6.8 Hz, 3H)。

10

【0229】

c) N-(1-(7-プロモキノキサリン-2-イル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-ホルムアミドの製造：1-(7-プロモキノキサリン-2-イル)エタン-1-アミン(0.4 g、1.59 mmol)のピリジン溶液(4 mL)に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI、735.32 mg、3.84 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT、94.24 mg、697.41 μmol)を加え、次にテトラヒドロピラン-4-カルボン酸(226.91 mg、1.74 mmol)を加えた。得られた混合物を25で6時間攪拌した。他の反応器において、1-(7-プロモキノキサリン-2-イル)エタン-1-アミン(0.3 g、1.19 mmol)、テトラヒドロピラン-4-カルボン酸(170.18 mg、1.31 mmol)、EDCI(551.49 mg、2.88 mmol)およびHOBT(70.68 mg、523.06 μmol)のピリジン溶液(3 mL)を上記の溶液に加え、得られた混合物を25で6時間攪拌した。2つの反応混合物を水(45 mL)で希釈し、酢酸エチル(15 mL × 3)で抽出した。有機層を混合し、食塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をメチル-tert-ブチルエーテル(5 mL)で25で30分間粉砕し、目的化合物(0.7 g、粗生成物、灰色の固体)を得た。LC-MS(ESI)：

20

30

【0230】

d) 8-プロモ-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]キノキサリンの製造：トリフルオロメタンスルホン酸無水物(Tf₂O、684 mg、2.42 mmol、0.4 mL)をN-(1-(7-プロモキノキサリン-2-イル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-ホルムアミド(0.4 g、1.10 mmol)のジクロロメタン(4 mL)溶液に加え、得られた混合物を25で1時間攪拌し、次にピリジン(588 mg、7.43 mmol、0.6 mL)を加え、得られた混合物を25で6時間攪拌した。混合物に0で水(10 mL)を加え、酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、食塩水(15 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOH = 20/1)で精製して、目的生成物(0.3 g、粗生成物、白色の固体)を得た。LC-MS(ESI)：(M+H)⁺ / (M+2+H)⁺ 346.1 / 348.1。

40

【0231】

50

e) N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミンの製造 : 1 , 4 - ジオキサソおよび 8 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン (0 . 07 g、202 . 18 μmol)、N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン (87 . 29 mg、285 . 08 μmol)、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウムジクロロメタン複合体 (Pd (dppf) Cl₂、14 . 79 mg、20 . 22 μmol) および炭酸セシウム (Cs₂CO₃、131 . 75 mg、404 . 37 μmol) の水溶液を真空引きし、
窒素で雰囲気を変換した後、混合物を窒素雰囲気中、90 で16時間攪拌した。得られた反応混合物をジクロロメタン (10 mL) とメタノール (1 mL) の混合溶媒で希釈し、ろ過し、不溶性物質を除去して粗生成物を得て、これを分取高速液体クロマトグラフィークラム (カラム : Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm ; 移動相 (水 (0 . 05 % 水酸化アンモニウム v / v) - ACN) ; B % : 28 % - 58 %、10 分間) で精製し、目的化合物 (21 mg、16 . 4 % 収率、純度 98 . 6 %、灰色の固体) を得た。

10

【 0 2 3 2 】

実施例 3 - 13 の以下の化合物は、実施例 2 に記載されたものと同様の方法を使用して製造した。

20

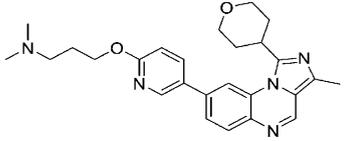
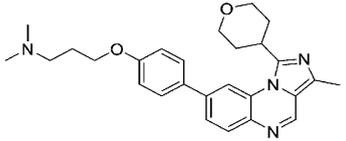
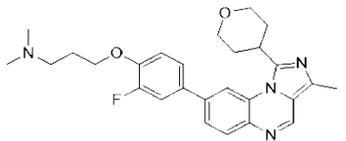
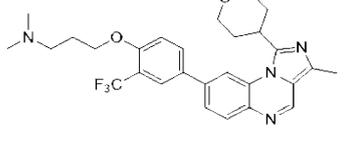
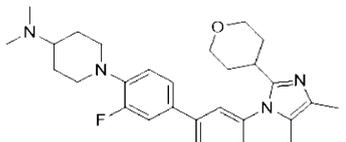
【 0 2 3 3 】

30

40

50

【表 A - 1】

実施例	化合物の構造	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR, 400 MHz
2		445.57	(M+H) ⁺ 446.3	DMSO-d ₆ : δ 8.96 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.36 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 4.03-3.99 (m, 3H), 3.66-3.60 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.09-2.01 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H)
3		444.58	(M+H) ⁺ 445.4	CDCl ₃ : δ 8.75 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.23 - 4.20 (m, 2H), 4.13 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 2.69 - 2.67 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (s, 6H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 4H)
4		462.57	(M+H) ⁺ 463.0	CDCl ₃ : δ 8.76 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.13-8.00 (m, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 4H), 3.76-3.66 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.26-2.20 (m, 4H), 2.09-2.05 (m, 2H)
5		512.58	(M+H) ⁺ 513.5	CDCl ₃ : δ 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.23-4.20 (m, 4H), 3.72-3.65 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.53-2.51 (m, 2H), 2.29 (s, 8H), 2.20-2.16 (m, 2H), 2.04 (dd, <i>J</i> = 6.0, 13.2 Hz, 2H)
6		487.62	(M+H) ⁺ 488.0	CDCl ₃ : δ 8.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 4.22 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 3.73-3.62 (m, 5H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H)

10

20

30

40

【 0 2 3 4 】

【表 A - 2】

7		504.08	(M+H) ⁺ 504.5	DMSO-d ₆ : δ 8.96 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H) 4.06-4.03 (m, 3H), 3.69-3.33 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H)
8		537.63	(M+H) ⁺ 538.0	CDCl ₃ : δ 8.78 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H) 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.76-3.66 (m, 3H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.35-2.28 (m, 3H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.78 (d, J = 12Hz, 2H)
9		509.58	(M+H) ⁺ 510.5	CDCl ₃ : δ 8.78 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4Hz, 1H), 7.48 (m, J = 4 Hz, 1H), 4.24 - 4.21 (m, 2H), 3.71 - 3.65 (m, 3H), 3.21 - 3.18 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.31 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 2.17 (m, 2H), 1.98 - 1.95 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.31 - 1.27 (m, 2H)
10		523.6	(M+H) ⁺ 524.4	CDCl ₃ : δ 9.69 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.74-7.56 (m, 1H), 4.22 (d, J = 6Hz, 2H), 3.72-3.63 (m, 3H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.24 (brs, 1H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.38-2.23 (m, 4H), 2.29-2.16 (m, 4H)
11		537.63	538.5	CDCl ₃ : δ 8.78 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J = 28Hz, 1H) 8.01-7.89 (m, 1H), 7.88-7.77 (m, 1H), 7.72 (d, J = 4Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 3H), 3.24-3.21 (d, J = 6Hz, 2H), 2.88-2.79 (m, 4H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.28-2.27 (m, 2H), 2.20-2.21 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 3H)

10

20

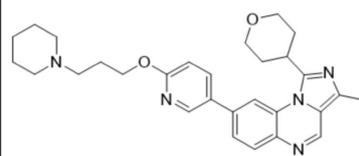
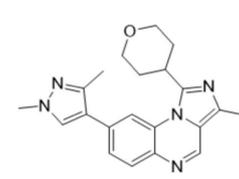
30

40

【 0 2 3 5 】

50

【表 A - 3】

12		485.63	486.5	CDCl ₃ : δ 8.77 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.85-7.66 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.22-4.19 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29-2.26 (m, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 2H)
13		361.45	362.1	CDCl ₃ : δ 8.74 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 4.20-4.18 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.73-3.62 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H)

10

【0236】

20

[実施例14]

N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - モルホリニルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン

【0237】

a) N - (1 - (7 - プロモキノキサリン - 2 - イル) エチル) モルホリン - 4 - ホルムアミドの製造：1 - (7 - プロモキノキサリン - 2 - イル) エタン - 1 - アミン (0 . 3 g、2 . 0 1 m m o l) のジクロロメタン (8 m L) 溶液に、モルホリン - 4 - ホルミルクロリド (4 5 5 . 0 8 m g、1 . 8 1 m m o l) および D I E A (2 5 9 . 2 2 m g、2 . 0 1 m m o l) を加えた。混合物を 2 5 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、ジクロロメタン (1 0 0 m L × 2) で抽出した。有機相を合わせ、食塩水 (5 0 m L × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物 (0 . 5 6 g、黄色の油、収率 7 6 . 4 5 %) を得た。LC - MS (E S I) : (M + H) + 3 6 5 . 1。

30

【0238】

b) 4 - (8 - プロモ - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) モルホリンの製造：N - (1 - (7 - プロモキノキサリン - 2 - イル) エチル) モルホリン - 4 - ホルムアミド (0 . 5 g、1 . 3 7 m m o l) と P O C l ₃ (8 . 2 5 g、5 3 . 8 0 m m o l) の混合物を 7 5 に加熱し、この温度で 3 時間攪拌した。0 で 1 5 0 m L の水を加えて反応をクエンチした後、飽和炭酸ナトリウム水溶液で混合物の pH を 7 に調整し、混合物を E A (1 0 0 m L × 2) で抽出した。有機相を集めて合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、目的粗生成物 (0 . 3 2 g、褐色の固体、収率 6 7 . 3 2 %) を得た。LC - MS (E S I) : (M + H) + 3 4 7 . 1。

40

【0239】

c) N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 - モルホリニルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミンの製造：4 - (8 - プロモ - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) モルホリン (2 0 . 2 5 g、7 2 0 . 0 3 μ m o l)、N, N - ジメチル - 3 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 - アミン (4 4 0 . 9 5 m g、1 . 4 4 m m o l

50

)のジオキサン(15 mL)および水(1.5 mL)溶液に Cs_2CO_3 (441.05 mg、1.35 mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]二塩化パラジウムジクロロメタン錯体($Pd(dppf)Cl_2$ 、10.54 mg、14.40 μ mol)を加えた。混合物を90 に加熱し、2時間攪拌した。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、EA(50 mL \times 2)で抽出した。有機相を合わせ、食塩水(25 mL \times 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取高速液体クロマトグラフィーにより精製し、目的化合物(23.29 mg、黄色の油、収率5.53%)を得た。

【0240】

実施例15-45の以下の化合物は、実施例2または14に記載されたものと同様の方法を使用して製造した。 10

【0241】

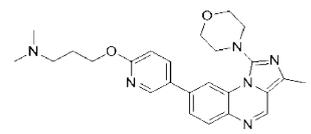
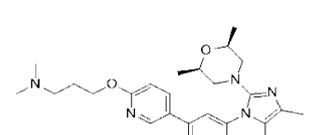
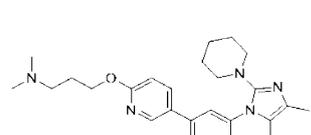
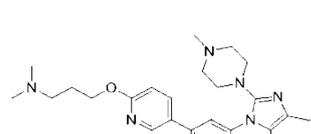
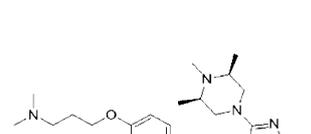
20

30

40

50

【表 B - 1】

実施例	化合物の構造	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR, 400 MHz
14		446.56	447.3	CDOD ₃ : δ 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1H), 6.57 (dd, <i>J</i> = 2.40, 8.40 Hz, 1H), 6.33 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 2.40 Hz, <i>J</i> = 8.40 Hz, 1H), 5.48 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 2.97 (t, <i>J</i> = 6.00 Hz, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 2.35 - 2.32 (m, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 6H), 1.42 (s, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.77 - 0.72 (m, 2H)
15		474.61	475.2	CDCl ₃ : δ 9.09 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 - 8.38 (m, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.46 - 3.24 (m, 4H), 2.94 - 2.88 (m, 8H), 2.68 (s, 3H), 2.48 - 2.25 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 6H)
16		444.58	(M+H) ⁺ 445.3	CDCl ₃ : δ 8.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48 - 8.47 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 2, 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.47 - 3.44 (m, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.91 - 2.89 (m, 2H), 2.58 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.21 - 2.20 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 4H), 1.80 - 1.45 (m, 2H).
17		459.6	460.4	CDCl ₃ : δ 8.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.32 Hz, 1H), 7.86-7.98 (m, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.31, 1.96 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 9.56 Hz, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 6.42 Hz, 2H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 2H), 2.95 (d, <i>J</i> = 12.10 Hz, 2H), 2.50-2.60 (m, 5H), 2.36-2.42 (m, 5H), 2.28-2.35 (m, 6H), 1.98-2.09 (m, 2H)
18		487.65	488.4	CDCl ₃ : δ 8.86 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.64 - 8.70 (m, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.93 (m, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.91 (m, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.32 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.45 - 2.56 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.24 - 2.34 (m, 6H), 1.97 - 2.09 (m, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H)

10

20

30

40

【 0 2 4 2 】

50

【表 B - 2】

19		403.53	404.3	CDCl ₃ : δ 8.75 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.50 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.02 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.57 (s, 3H)
20		420.53	421.4	CDCl ₃ : δ 8.74 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.19 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.63 (s, 6H)
21		470.54	471.5	CDCl ₃ : δ 8.75 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.87-3.80 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)
22		443.6	444.5	CDCl ₃ : δ 8.75 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.55 - 2.45 (m, 6H), 2.07 - 2.03 (m, 2H), 1.62 - 1.58 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.47 - 1.46 (m, 2H)
23		461.59	—	—
24		445.59	446.5	CDCl ₃ : δ 8.75 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.09 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 2.37 - 2.35 (m, 1H), 1.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 1.79 - 1.76 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)

10

20

30

40

【 0 2 4 3 】

【表 B - 3】

25		462.04	462.2	DMSO-d ₆ : δ 8.74 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.56 (br d, <i>J</i> =12.0 Hz, 2H), 2.77 - 2.75 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 1.99 - 1.96 (m, 2H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)
26		495.59	496.2	CDCl ₃ : δ 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.09 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.82 (t, <i>J</i> = 11 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
27		467.54	—	—
28		481.57	—	—
29		495.59	—	—
30		433.47	—	—
31		486.62	487.3	CDCl ₃ : δ 8.84 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 6H), 2.85 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.91-2.60 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.19-2.18 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)

10

20

30

40

【 0 2 4 4 】

50

【表 B - 4】

32		500.65	501.2	MeOD: δ 8.97 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.31 (t, $J = 1.6$ Hz, 2H), 2.78-2.72 (m, 4H), 2.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)
33		514.66	515.2	CDCl ₃ : δ 8.84 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.30 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.55-2.44 (m, 6H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 3H), 1.48-1.26 (m, 3H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)
34		483.58	—	—
35		483.58	484.2	MeOD: δ 8.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)
36		460.58	461.2	CDCl ₃ : δ 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)

10

20

30

40

【 0 2 4 5 】

50

【表 B - 5】

37		541.61	542.2	CDCl ₃ : δ 8.86 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.30 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.86 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)
38		499.66	500.4	CDCl ₃ : δ 8.83 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.31 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.85 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)
39		516.65	517.5	CDCl ₃ : δ 8.82 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.07 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.32 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.89-2.78 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)
40		533.12	533.3	CDCl ₃ : δ 8.83-8.81 (m, 1H), 8.58-8.51 (m, 1H), 8.43-8.39 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 4H), 2.85 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 6H)

10

20

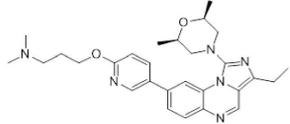
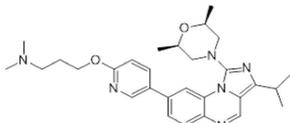
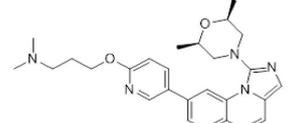
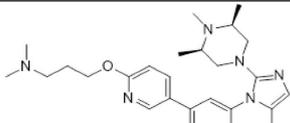
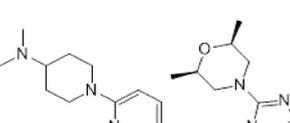
30

40

【 0 2 4 6 】

50

【表 B - 6】

41		488.64	489.5	DMSO-d ₆ : δ 8.90 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.52 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.35 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 3.89-3.85 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.28 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.4 Hz, 6H)	10
42		502.66	503.6	MeOD: δ 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.4, 1H), 4.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00 -3.97 (m, 2H), 3.47 -3.75 (m, 2H), 3.35 -3.33 (m, 1H), 3.21 -3.17 (m, 2H), 2.83 -2.81 (m, 8H), 2.26 -2.20 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 HZ, 6H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 6H)	20
43		460.58	461.2	DMSO-d ₆ : 8.91 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.54(d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J= 2.2 Hz, J= 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J= 1.6 Hz, J= 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.01(d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.37 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.16 (d, J= 6.4 Hz, 6H)	30
44		473.63	—	—	40
45		485.64	486.3	CDCl ₃ : δ 8.92 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.52 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.83-7.81 (m, 1 H), 7.64 (dd, J=2.0 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.65 (d, J=13.2 Hz, 2 H), 4.06-4.00 (m, 2 H), 3.38-3.32 (m, 3 H), 2.98-2.95 (m, 2 H), 2.90-2.84 (m, 2 H), 2.78 (s, 6 H), 2.34 (d, J=13.6 Hz, 2 H), 1.88-1.80 (m, 2 H), 1.29-1.25 (m, 6 H).	

【 0 2 4 7 】

[実施例 4 6]

N¹ - (5 - (1 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン) - 3 - メチルイミダゾール [1 , 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N³ , N³ - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジアミン

【 0 2 4 8 】

a) 1 - (5 - プロモ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - メチルイミダゾールの製造 : 4 - プロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (3 5 0 g 、 1 . 5 9 m o l) および 4 - メチル - 1 H - イミダゾール (1 3 7 . 1 5 g 、 1 . 6 7 m o l) の D M F (2 8 0 0 m L

) 溶液に、 K_2CO_3 (439.75 g、3.18 mol) を加えた。混合物を 25 で 12 時間攪拌し、次に反応混合物をろ過し、フィルターケーキを DMF (800 mL) で洗浄した。ろ液を H_2O (8 L) に注ぎ、10 分間攪拌し、次に混合物をろ過し、フィルターケーキを H_2O (1 L) で洗浄した。固体を MTBE (1 L) でスラリー化し、ろ過し、フィルターケーキを MTBE (400 mL) で洗浄した。固体を減圧下で乾燥させて、黄色の固体として目的生成物 (332 g、1.18 mol、収率 73.98%) を得た。

【0249】

b) 4 - プロモ - 2 - (4 - メチルイミダゾール - 1 - イル) アニリンの製造：1 - (5 - プロモ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - メチルイミダゾール (120 g、425.39 mmol) の EtOH (1200 mL) 溶液に、 NH_4Cl (227.55 g、4.25 mol) の H_2O (600 mL) 溶液を加えた。混合物に Fe (47.51 g、850.78 mmol) を加え、25 で 0.5 時間攪拌した。次に、混合物に、Fe (71.27 g、1.28 mol) を 1.5 時間にわたって加え、35 で 1 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキを EtOH (800 mL) で洗浄し、混合物の pH を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で 8 に調整し、混合物を減圧下で濃縮し、残留物を得た。残留物を H_2O (1.5 L) でスラリー化し、ろ過し、ろ過したケーキを減圧下で乾燥させ、残留物を得た。残留物を MTBE (300 mL) で洗浄して、黄色の固体として目的生成物 (93 g、368.89 mmol、収率 86.72%) を得た。

【0250】

c) 8 - プロモ - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリンの製造：4 - プロモ - 2 - (4 - メチルイミダゾール - 1 - イル) アニリン (5 g、19.83 mmol) の DMSO (50 mL) 溶液に、AcOH (2.38 g、39.67 mmol、2.27 mL) を加えた。混合物を 130 で 36 時間攪拌した。混合物に AcOH (2.38 g、39.67 mmol、2.27 mL) を加え、130 で 24 時間攪拌した。反応混合物を EA (80 mL) で希釈し、食塩水 (50 mL x 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MTBE (15 mL) で洗浄して、黄色の固体として目的生成物 (2.19 g、8.16 mmol、収率 41.08%、純度 97.54%) を得た。LC - MS (ESI) : m/z (M+H)⁺ 262.0。

【0251】

d) 8 - プロモ - 1 - クロロ - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリンの製造：8 - プロモ - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン (2.19 g、8.15 mmol ; 3.65 g、13.93 mmol) の DCM (120 mL) 溶液に、NCS (4.42 g、33.12 mmol) を加えた。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (200 mL) で希釈し、DCM (100 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (100 mL x 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MTBE (30 mL) で洗浄し、黄色の固体として目的生成物 (5.3 g、17.87 mmol、収率 80.92%) を得た。

【0252】

e) (2S, 6R) - 4 - (8 - プロモ - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリンの製造：8 - プロモ - 1 - クロロ - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン (5.3 g、17.87 mmol) の DMSO (33 mL) 溶液に、DIPEA (6.93 g、53.61 mmol、9.34 mL) および (2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン (6.18 g、53.61 mmol) を加えた。混合物を 90 で 12 時間攪拌した。次に、混合物に (2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン (2.06 g、17.87 mmol、2.20 mL) を加え、90 で 12 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (100 mL) で希釈し、DCM (100 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (100 mL x 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MTBE (35 mL

10

20

30

40

50

L) で洗浄し、黄色の固体として目的生成物 (5.45 g、14.52 mmol、収率 81.22%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

【0253】

f) N¹ - (5 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N³, N³ - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミンの製造: (2R, 6S) - 4 - (8 - ブロモ - 3 - メチル - イミダゾ [1, 5 - a] キノキサリン - 1 - イル) - 2, 6 - ジメチル - モルホリン (100 mg、266.48 μmol)、N¹, N¹ - ジメチル - N³ - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジアミン (113.87 mg、373.07 μmol)、Cs₂CO₃ (173.65 mg、532.96 μmol) のジオキサン (15 mL) および H₂O (0.7 mL) 混合物溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (9.75 mg、13.32 μmol) を加えた。反応器を脱気し、N₂ で 3 回パージし、次に混合物を N₂ 雰囲気下で 90 ° で 2 時間攪拌した。反応混合物を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、残留物を得て、これを分取 TLC (SiO₂, DCM : MeOH = 9 : 1) で精製した。粗生成物を MeCN で 25 ° で 30 分間粉碎して、黄色の固体として目的化合物 (24.87 mg、収率 18.96%) を得た。

【0254】

実施例 47 - 64 の以下の化合物は、実施例 2、14 または 46 に記載されたものと同様の方法を使用して製造した。

【0255】

30

40

50

【表 C - 1】

実施例	化合物の構造	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR, 400 MHz
46		473.61	474.4	CDCl ₃ : δ 8.82 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.71 (dd, J= 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J= 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.30 (d, J= 11.2 Hz, 2H), 2.84 (t, J= 11.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.49 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.26 (d, J= 6.4 Hz, 6H)
47		487.65	488.4	CDCl ₃ : δ 8.82 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J= 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J= 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.66 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 3.32 (d, J= 11.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.85 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.27 (d, J= 6.4 Hz, 6H).
48		471.60	472.3	CDCl ₃ : δ 8.81 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=2.0 Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J=13.6 Hz, 2H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 3H), 3.02 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J= 10.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.15 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.4 Hz, 6H)
49		485.62	486.3	CDCl ₃ : δ 8.83 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J= 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J= 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 4.38-4.38 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.31 (d, J= 11.6 Hz, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.85 (t, J= 11.2 Hz, 2H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.28 (d, J= 6.0 Hz, 6H)

10

20

30

40

【 0 2 5 6 】

【表 C - 2】

50		499.65	500.3	CDCl ₃ : δ 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.31 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.87-2.73 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	10
51		513.69	514.4	CDCl ₃ : δ 8.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	20
52		511.67	512.3	CDCl ₃ : δ 8.83 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 4.02-4.00 (m, 2H), 3.88 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 3.31 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.98-2.82 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.44-2.42 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	30
53		446.54	447.3	CDCl ₃ : δ 8.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.45-8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 6.89-6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.31 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H)	40

【 0 2 5 7 】

【表 C - 3】

54		460.57	461.3	MeOD: δ 9.28-9.13 (m, 1H), 8.77-8.76 (m, 1H) 8.52 (s, 1H) 8.41-8.37 (m, 1H) 7.91-7.84 (m, 2H) 7.48-7.34 (m, 2H) 4.51-4.48 (t, J=6.4 Hz, 2H) 4.02-3.99 (m, 2H) 3.70-3.48 (m, 4H) 3.19 (s, 4H) 2.80-2.75 (m, 1H) 2.72 (s, 3H) 2.15-2.09 (m, 2H) 1.21 (d, J=2.4 Hz, 6H)
55		474.6	475.3	CDCl ₃ : δ 8.79 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.81 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 4.67-4.63 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.27 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 3H), 1.29 (d, J=6.0 Hz, 6H)
56		488.62	489.3	CDCl ₃ : δ 8.72 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.48 (dd, J=2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H), 4.09-3.95 (m, 2H), 3.28 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.43-2.39 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.29-1.27 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.03-1.00 (t, J=7.2 Hz, 3H)
57		502.65	503.4	CDCl ₃ : δ 8.72 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.48 (dd, J=2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.29 (d, J=11.6 Hz, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.54-2.50 (m, 6H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.4 Hz, 6H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 6H)
58		516.63	517.2	CDCl ₃ : δ 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.94 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.93 - 4.03 (m, 2H), 3.85-3.67 (m, 4H), 3.32-2.89 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.73 - 2.41 (m, 6H), 2.03 - 2.21 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.4 Hz, 6H)

10

20

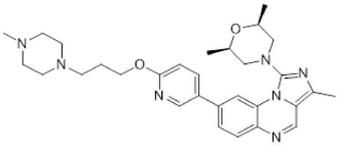
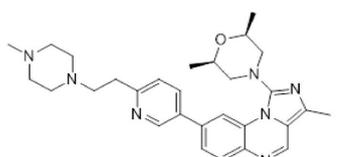
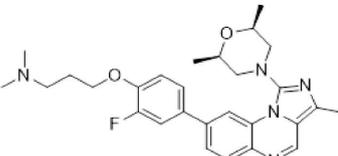
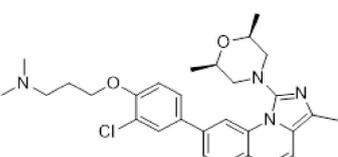
30

40

【 0 2 5 8 】

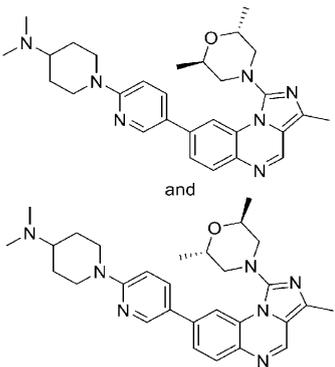
50

【表 C - 4】

59		529.68	530.3	CDCl ₃ : δ 8.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.43 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.30 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.60-3.50 (m, 13H), 2.31 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.4 Hz, 6H)	10
60		499.65	500.3	CDCl ₃ : δ 8.90 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 8.83 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.29 (d, J= 11.2 Hz, 2H), 3.11-3.09 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 10H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.26 (d, J=6.4 Hz, 6H).	20
61		491.6	492.3	CDCl ₃ : δ 8.80 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.31(d, J=11.2 Hz, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.61-2.60 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.0 Hz, 6H)	30
62		508.05	508.2	CDCl ₃ : δ 8.78 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.22-4.19 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.32 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.42 (s, 6H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.30 (d, J=6.4 Hz, 6H)	40

【 0 2 5 9 】

【表 C - 5】

63		499.65	500.3	<p>63-A: CDCl₃: δ 8.82 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=2.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.46-4.43 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.98-2.97 (m, 2H), 2.67-2.66 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.62-1.61 (m, 2H), 1.54 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.0 Hz, 3H).</p> <p>63-B: CDCl₃: δ 8.83 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=2.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 4.32-4.27 (m, 2H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.53 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.0 Hz, 3H)</p>
----	--	--------	-------	--

10

20

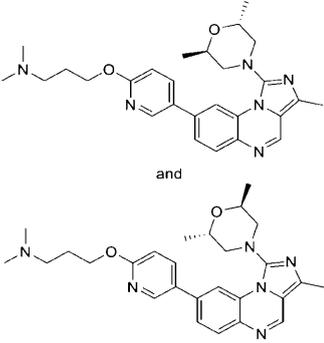
30

40

【 0 2 6 0 】

50

【表 C - 6】

64		474.6	475.2	<p>64-A: CDCl₃: δ 8.85 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J= 1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.47(t, J= 6.4 Hz, 2H), 4.29-4.25 (m, 2H), 3.50-3.49 (m, 1H), 3.29 (d, J= 10.8 Hz, 1H), 3.16 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.69 (t, J= 10.8 Hz, 1H), 2.60-2.57 (m, 9H), 2.24-2.22 (m, 2H), 1.49 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.15 (d, J= 6.4 Hz, 3H).</p> <p>64-B: CDCl₃: δ 8.85 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.44 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.87(dd, J= 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J= 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.49 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 4.31-4.25 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.28 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 3.15 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.82-2.62 (m, 7H), 2.58 (s, 3H), 2.34-2.31 (m, 2H), 1.50 (d, J= 6.4 Hz, 3H), 1.16 (d, J= 6.0 Hz, 3H).</p>
----	---	-------	-------	---

10

20

【0261】

[実施例65]

インビトロATMキナーゼアッセイを使用した、ATMに対する実施例2の化合物およびその類似体のインビトロでの阻害効果の確定

【0262】

ATM酵素活性は、384ウェルプレート(Greiner、#784075)でCisbioのHTRF試薬を使用して測定した。バッファーで希釈した2.5μLの勾配濃度化合物作業溶液を384ウェルプレートに加え、次に2.5μLの120nM p53基質(Eurofins、#14-952)および2.5μLの2ng/μL ATM酵素(Eurofins、14-933)を連続して添加し、最後に240μM ATP、20mM Mg(AcO)₂および20mM MnCl₂を含む2.5μLの混合溶液を添加した。混合物を1000rpmで1分間遠心分離し、暗所で室温で30分間反応させた。次に、5μLのEDTA終結溶液(250mM)を加え、反応を終結させた。最後に5μLの検出混合物(Anti-phospho-p53(ser15)-K(Cisbio、#61P08KAE、0.084ng/μL)およびAnti-GST-d2(Cisbio、#61GSTDLA、5.00ng/μL))をそれぞれのウェルに添加した後、混合物を室温で一晩培養し、665nmおよび615nmでの蛍光値をEnvisio 2104で測定した。実験の各試薬の最終濃度は以下の通りである：12.5mM HEPES(pH8.0)、0.5%グリセロール、0.005%Brij-35、0.625mM DTT、0.0125%BSA、15nM p53、0.25ng/μL ATM、30μM ATP、2.5mM Mg(AcO)₂、2.5mM MnCl₂、62.5mM EDTA、0.021ng/μL Anti-ホスホ-p53、1.25ng/μL Anti-GST-d2。

30

40

【0263】

相対蛍光比を計算した：比率_{665nm/615nm} - 比率_{背景}、および阻害率% = (1 - (試

50

験化合物ウェルの相対蛍光比 - 陽性対照ウェルの相対蛍光比) / (陰性対照ウェルの相対蛍光比 - 陽性対照ウェルの相対蛍光比) × 100を計算した。GraphPad Prism 6.0でデータを分析し、曲線方程式でフィッティングした： $Y = \text{下部} + (\text{上部} - \text{下部}) / (1 + 10^{-(\text{Log IC}_{50} - X) * \text{ヒルスロープ}})$ 、IC₅₀値を計算した。表1は、ATMキナーゼ活性(Inh%)に対するいくつかの化合物の阻害効果をまとめ、表2は、いくつかの化合物のATMキナーゼ活性のIC₅₀値をまとめた。

【0264】

【表1】

表1

実施例	1			2			3			4		
濃度(nM)	100	10	1	10	1	0.1	10			10		
Inh%	96	71	25	96	59	45	98			97		
実施例	5			6			7			8		
濃度(nM)	10	1	0.1	10	1	0.1	10	1	0.1	10	1	0.1
Inh%	99	97	47	99	93	33	96	86	18	99	94	27
実施例	9			10			11			12		
濃度(nM)	10	1	0.1	10	1	0.1	10	1	0.1	10	1	0.1
Inh%	99	96	28	99	74	13	97	78	11	98	91	40
実施例	13			14			16			17		
濃度(nM)	10			10			10	1	0.1	10	1	0.1
Inh%	15			93			97	89	71	91	55	9
実施例	18			19			20			21		
濃度(nM)	10	1	0.1	1			1			1		
Inh%	98	87	30	88			82			67		
実施例	22			24			25			26		
濃度(nM)	10	1	0.1	10	1	0.1	1			1		
Inh%	100	94	31	98	84	30	69			54		
実施例	33			36			37			AZD0156		
濃度(nM)	10	1	0.1	1			10	1	0.1	100	10	1
Inh%	100	92	28	40			100	66	12	100	95	90

10

20

30

40

【0265】

注：本文の実施例1は、WO2018/127195A1の実施例37の化合物である。

【0266】

50

【表 2】

表 2

実施例	15	31	32	33	38	39	40
IC ₅₀ (nM)	0.31	0.62	0.10	0.20	0.20	0.20	0.20
実施例	41	43	46	48	49	50	58
IC ₅₀ (nM)	0.15	0.41	0.18	0.46	0.80	0.41	0.19
実施例	59	AZD0156					
IC ₅₀ (nM)	0.19	0.30					

10

【0267】

従って、ATMキナーゼアッセイによって確定されたように、実施例1の化合物およびその類似体は、ATMキナーゼに対して良好な阻害効果を有する。

【0268】

[実施例66]

MTTアッセイを使用した、ヒト結腸癌細胞SW620の増殖に対するCPT-11と組み合わせた実施例2の化合物およびその類似体の阻害効果の確定

20

【0269】

ヒト結腸癌細胞SW620は、10% FBSを含むRPMI 1640培地で培養し、約90%のコンフルエンスで実験に使用した。トリプシナーゼでSW620細胞を消化し、800rpmで5分間遠心分離した。上澄みを廃棄し、細胞ペレットを新鮮な培地(RPMI 1640 + 10% FBS)で再懸濁させた。細胞を適切な細胞密度で96ウェル細胞培養プレートに播種し、5% CO₂インキュベーター内で37℃で一晩インキュベートした。試験化合物および参照化合物AZD0156のストック溶液を、それぞれ1:3および1:10の比率で、DMSOで8つの濃度に段階希釈した。最初の濃度は1μMまたは0.333μMで、最後の濃度はDMSO陰性対照(0μM)だった。各濃度の溶液5μLを120μLの培地(25倍希釈)に加え、振とうして混合させた。細胞を一晩培養し、培養培地を、205nM CPT-11を含む195μL/ウェルの新鮮な培地および試験化合物を含む5μL/ウェルの培地と交換した(DMSOの最終濃度は1%であった)。培養プレートをインキュベーターに戻し、37℃、5% CO₂で5日間培養した。実験当日、培地を廃棄し、MTT(0.5mg/mL)を含む100μLの新鮮な無血清DMEM培地と交換し、培養を続けた。4時間後、培地を廃棄し、100μL/ウェルのDMSOと交換し、プレートを暗所で10分間振とうし、多機能プレートリーダーを使用して552および690nmの波長で吸光度を測定した。データはGraph Pad Prism 6.0で分析した。細胞増殖に対する化合物の阻害効果を、化合物濃度に対する細胞生存率に基づいてプロットした。細胞生存率% = (OD_{化合物} - OD_{背景}) / (OD_{DMSO} - OD_{背景}) × 100。IC₅₀値は、シグモイド用量反応曲線方程式 $Y = 100 / (1 + 10^{(Log C - Log IC_{50})})$ でフィットされ、Cは化合物の濃度である。

30

40

【0270】

表3は、ヒト結腸癌細胞SW620の増殖に対するCPT-11と組み合わせたいくつかの化合物の阻害効果データ(IC₅₀)をまとめた。

【0271】

50

【表 3】

表 3

実施例	1	2	3	4	5	6	7	8
IC ₅₀ (nM)	123.1	19.2	40.2	41.1	19.5	12.6	25.9	24.1
実施例	9	10	11	12	13	14	15	16
IC ₅₀ (nM)	24.0	16.7	30.0	15.7	>1000	39.7	9.3	8.2
実施例	17	18	19	20	21	22	24	25
IC ₅₀ (nM)	27.4	6.5	17.6	35.9	29.6	16.3	20.8	66.6
実施例	26	31	32	33	35	36	37	38
IC ₅₀ (nM)	51.0	10.1	9.2	18.3	564.3	72.6	17.6	8.7
実施例	39	40	41	42	43	45	46	47
IC ₅₀ (nM)	7.3	8.1	54.3	852.2	17.9	20.93	46.9	17.9
実施例	48	49	50	52	58	59	60	61
IC ₅₀ (nM)	12.1	7.1	6.3	5.5	23.3	12.0	>1000	21.7
実施例	62	63-A	63-B	64-A	64-B	AZD0156	a	b
IC ₅₀ (nM)	43.0	32.3	43.0	21.9	20.4	9.8	328.3	56.97
実施例	c	d	e					
IC ₅₀ (nM)	170.3	127.7	152.0					

10

20

【0272】

注：本文の実施例 1 は、WO 2018 / 127195 A 1 の実施例 37 の化合物である；実施例 a、b、c、d および e は、それぞれ、WO 2018 / 127195 A 1 の実施例 4、26、44、45 および 47 の化合物である。

【0273】

従って、MTT 試験によって確定されたように、実施例 2 の化合物およびその類似体は、SW620 細胞の増殖に対して良好な阻害効果を有する。

30

【0274】

[実施例 67]

MTT アッセイを使用した、ヒト乳癌細胞 MDA - MB - 468 の増殖に対する実施例 2 の化合物およびその類似体の阻害効果の確定

【0275】

ヒト乳がん細胞 MDA - MB - 468 は、10% FBS を含む RPMI 1640 培地で培養し、90% コンフルエンスで使用した。トリプシナーゼで MDA - MB - 468 細胞を消化し、800 rpm で 5 分間遠心分離した。上澄みを廃棄し、細胞ペレットを新鮮な培地で再懸濁させ、カウントした。細胞を 96 ウェル細胞培養プレートに適切な細胞密度で播種し、37℃、5% CO₂ で一晩インキュベートした。試験化合物または参照化合物 AZD0156 のストック溶液を、それぞれ 1 : 3 および 1 : 10 の比率で、DMSO で 8 つの濃度に段階希釈した。最初の濃度は 1 μM または 0.333 μM で、最後の濃度は DMSO 陰性対照 (0 μM) だった。各濃度の溶液 5 μL を 120 μL の培地 (25 倍に希釈) に加え、振とうして混合させた。一晩培養した細胞の培地を廃棄し、195 μL / ウェルの新鮮な培地 (RPMI 1640 + 5% FBS) および相応する濃度の試験化合物を含む 5 μL / ウェルの希釈培地 (DMSO の最終濃度は 1%) と交換した後、培養プレートを 5% CO₂ インキュベーターに戻し、37℃ で 7 日間を経た (4 日目に、ドレッシングを 1 回交換し、培養を続けた)。実験当日、培地を廃棄し、MTT (0.5 mg

40

50

/ mL) を含む 100 μ L / ウェルの新鮮な無血清 DMEM 培地と交換し、培養を続けた。4 時間後、培地を廃棄し、100 μ L / ウェルの DMSO と交換し、プレートを暗所で 10 分間振とうし、多機能プレートリーダーを使用して 552 および 690 nm の波長で吸光度を測定した。データは Graph Pad Prism 6.0 で分析した。細胞増殖に対する化合物の阻害効果を、化合物濃度に対する細胞生存率に基づいてプロットした。細胞生存率 % = (OD 化合物 - OD 背景) / (OD_{DMSO} - OD 背景) \times 100。IC₅₀ 値は、シグモイド用量反応曲線方程式 $Y = 100 / (1 + 10^{(Log C - Log IC_{50})})$ でフィットされ、C は化合物の濃度である。

【0276】

表 4 は、ヒト乳癌細胞 MDA - MB - 468 の増殖に対するいくつかの化合物の阻害効果データ (IC₅₀) をまとめた。

10

【0277】

【表 4】

表 4

実施例	1	2	3	4	5	6	7	8
IC ₅₀ (nM)	103.4	18.8	29.1	38.85	21.91	11.57	22.58	24.78
実施例	9	10	11	12	13	14	15	16
IC ₅₀ (nM)	23.1	16.44	31.1	14.37	781.6	25.99	7.98	10.62
実施例	17	18	19	20	21	22	24	25
IC ₅₀ (nM)	20.93	6.40	11.41	21.27	16.41	9.91	11.03	73.29
実施例	26	31	32	33	35	36	37	38
IC ₅₀ (nM)	48.58	9.2	7.6	18.54	419.0	58.8	24.86	6.9
実施例	39	40	41	42	43	45	46	47
IC ₅₀ (nM)	7.4	6.5	42.6	532.9	16.7	18.8	40.2	126.3
実施例	48	49	50	52	58	59	60	61
IC ₅₀ (nM)	7.6	4.5	8.1	6.1	17.8	9.2	832.2	20.8
実施例	62	63-A	63-B	64-A	64-B	AZD0156	a	c
IC ₅₀ (nM)	34.0	31.1	25.5	16.6	13.8	9.87	950.4	183.3
実施例	d	e						
IC ₅₀ (nM)	106.2	145.2						

20

30

【0278】

注：本文の実施例 1 は、WO 2018 / 127195 A1 の実施例 37 の化合物である；実施例 a、c および d は、それぞれ、WO 2018 / 127195 A1 の実施例 4、44、45 および 47 の化合物である。

40

【0279】

従って、MTT 試験によって確定されたように、実施例 2 の化合物およびその類似体は、MDA - MB - 468 細胞の増殖に対して良好な阻害効果を有する。

【0280】

これで本発明を完全に説明したので、当業者は、本発明の範囲またはその実施形態に影響を与えることなく、同じことが広く同等の範囲の条件、組成および他のパラメータ内で実行できることを理解する。ここで引用されたすべての特許、特許出願および刊行物は、参照によりその全体が本文に組み込まれる。

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/114823

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 45/06(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. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 487/-, A61K 31/-, A61K 45/-, A61P 35/-		
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) CNABS, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): imidazole, quinoxaline, kinase, inhibitor, DDR, ATM, cancer, tumor, tumour		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018127195 A1 (IMPACT THERAPEUTICS, INC) 12 July 2018 (2018-07-12) abstract, claims 1, 6-11, description, examples 1-151	1-15
A	WO 2018153365 A1 (IMPACT THERAPEUTICS, INC) 30 August 2018 (2018-08-30) the whole document	1-15
A	WO 2015170081 A1 (ASTRAZENECA AB et al.) 12 November 2015 (2015-11-12) the whole document	1-15
<input 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 23 November 2020	Date of mailing of the international search report 10 December 2020	
Name and mailing address of the ISA/CN National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088 China	Authorized officer LIU,Guangyu	
Facsimile No. (86-10)62019451	Telephone No. 86-(010)-53962142	

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/114823

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018127195	A1	12 July 2018	KR	20190098266	A	21 August 2019
				US	2019358225	A1	28 November 2019
				AU	2018206111	A1	22 August 2019
				CA	3049608	A1	12 July 2018
				JP	2020504139	A	06 February 2020
				CN	110167941	A	23 August 2019
				EP	3567041	A1	13 November 2019
				EP	3567041	A4	05 August 2020
				WO	2018153365	A1	30 August 2018
WO	2015170081	A1	12 November 2015	SV	2016005312	A	16 March 2017
				US	10189834	B2	29 January 2019
				PT	3140303	T	25 May 2018
				KR	20160147054	A	21 December 2016
				TR	201807101	T4	21 June 2018
				US	9822111	B2	21 November 2017
				JP	6505131	B2	24 April 2019
				CY	1120248	T1	10 July 2019
				RS	57223	B1	31 July 2018
				AR	100340	A1	28 September 2016
				AP	201609532	D0	30 November 2016
				DO	P2016000281	A	15 December 2016
				SG	11201609164V	A	29 December 2016
				NZ	726042	A	31 August 2018
				TW	I662034	B	11 June 2019
				CL	2016002735	A1	10 February 2017
				EP	3140303	A1	15 March 2017
				AP	2016009532	A0	30 November 2016
				AP	201609532	A0	30 November 2016
				PH	12016502168	A1	19 December 2016
				TN	2016000458	A1	04 April 2018
				EA	201692095	A1	31 August 2017
				US	2019185468	A1	20 June 2019
				BR	112016025153	A2	15 August 2017
				KR	102013021	B1	21 August 2019
				PL	3140303	T3	31 August 2018
				IL	248397	A	28 February 2019
				US	2018134699	A1	17 May 2018
				CA	2946459	A1	12 November 2015
				NO	2714752	T3	21 April 2018
				NI	201600166	A	13 March 2017
				CN	106255692	B	26 February 2019
				SI	3140303	T1	29 June 2018
US	2016368920	A1	22 December 2016				
TW	201625609	A	16 July 2016				
AU	2015257456	B2	15 February 2018				
CN	106255692	A	21 December 2016				
EA	031674	B1	28 February 2019				
US	2015336952	A1	26 November 2015				
HR	P20180697	T1	01 June 2018				
DK	3140303	T3	06 June 2018				

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/CN2020/114823

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		LT 3140303 T	25 May 2018
		PE 20170403 A1	07 May 2017
		EP 3140303 B1	28 March 2018
		CR 20160523 A	27 April 2017
		US 9428503 B2	30 August 2016
		UY 36112 A	30 October 2015
		HU E037558 T2	28 September 2018
		MX 2016014639 A	06 March 2017

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4745(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/198(2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 31/664(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/704(2006.01)	A 6 1 K 31/664	
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 31/475(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/337(2006.01)	A 6 1 K 31/475	
A 6 1 K 31/69 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 38/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/69	
A 6 1 K 39/395(2006.01)	A 6 1 K 38/12	
	A 6 1 K 39/395	T

,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,D
K,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),O
A(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,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,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,Z
W

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B R I J

- (72)発明者 ツァイ, スイ シオン
中華人民共和国 2 0 0 1 2 4 シャンハイ, プードン ニュー ディストリクト, 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 ティエン, イェー エドワード
中華人民共和国 2 0 0 1 2 4 シャンハイ, プードン ニュー ディストリクト, 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, シアオチュー
中華人民共和国 2 1 1 1 0 6 チアンスー, ナンジン, ジャンニン ディストリクト, ショア
ンロン アベニュー ナンバー 1 6 9 8, キングモ センター, ルーム 2 5 0 6
- F ターム (参考) 4C050 AA01 AA07 BB05 CC08 EE03 FF05 GG01 HH02 HH04
4C084 AA02 BA01 BA16 BA26 BA27 MA02 NA05 ZB261 ZB271 ZC751
4C085 AA14 CC23 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 CB05 CB09 CB21 CB22 DA35 DA43
EA10 GA02 GA07 GA08 GA09 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26
ZB27 ZC75
4C206 AA01 AA02 AA03 FA53 NA05 ZB26 ZB27 ZC75