

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-534976

(P2014-534976A)

(43) 公表日 平成26年12月25日(2014.12.25)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|------------------------------------|------------------|-------------|
| C07D 401/14 (2006.01) | C07D 401/14 | 4C050 |
| C07D 495/04 (2006.01) | C07D 495/04 105Z | 4C063 |
| A61K 31/5025 (2006.01) | A61K 31/5025 | 4C065 |
| A61K 31/5377 (2006.01) | A61K 31/5377 | 4C071 |
| C07D 519/00 (2006.01) | C07D 519/00 301 | 4C072 |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 295 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2014-540459 (P2014-540459)
 (86) (22) 出願日 平成24年11月8日 (2012.11.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年7月7日 (2014.7.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/072150
 (87) 国際公開番号 W02013/068470
 (87) 国際公開日 平成25年5月16日 (2013.5.16)
 (31) 優先権主張番号 61/557,874
 (32) 優先日 平成23年11月9日 (2011.11.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

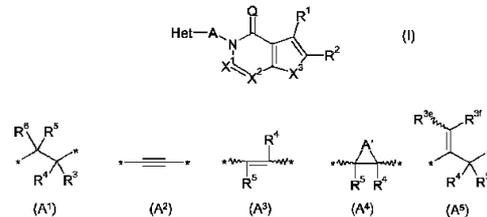
(71) 出願人 513144626
 アッヴィ・ドイチュランツ・ゲー・エム・
 ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー
 ドイツ国、65205・ピースバーデン、
 マックス・プランク・リング・2・アー
 (71) 出願人 512212195
 アッヴィ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、イリノイ・60064、
 ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ
 ード・1
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホスホジエステラーゼ10A型の阻害薬

(57) 【要約】

本発明は、ホスホジエステラーゼ10A型の阻害薬である式(I)の新規な化合物および医薬製造におけるその使用に関するものであり、従ってその化合物は、神経障害および精神障害から選択される医学的障害の治療または管理において好適であり、そのような障害に関連する症状の改善に好適であり、そのような障害のリスクを低下させる上で好適であり、式中において、QはOまたはSであり、X¹はNまたはCHであり、X²はNまたはC-R⁷であり；X³はO、S、-X⁴=C(R⁸)-[C(R⁸)はR²を有する炭素原子に結合している。]または-X⁵=C(R⁹)-[X⁵はR²を有する炭素原子に結合している。]であり；X⁴はNまたはC-R⁹であり；X⁵はNであり；Hetは、置換されていても良いフェニル、単環式ヘタリールおよび縮合二環式ヘタリールから選択され；R¹は特に、水素、ハロゲン、OH、C₁-C₄-アルキル、トリメチルシリル、C₁-C₄-アルキルスルファニル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルコ

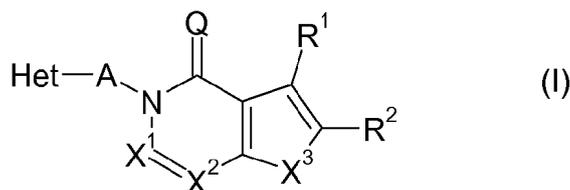


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物ならびに該化合物の N - オキサイド、プロドラッグ、互変異性体および水和物、ならびにそれらの医薬として許容される塩。

【化 1】



10

[式中、

Q は O または S であり；

X¹ は N または CH であり；

X² は N または C - R⁷ であり；

X³ は O、S、- X⁴ = C (R⁸) - (C (R⁸) は R² を有する炭素原子に結合している。)、または

- X⁵ = C (R⁹) - (X⁵ は R² を有する炭素原子に結合している。) であり；

X⁴ は N または C - R⁹ であり；

X⁵ は N であり；

20

H e t は、

i . 置換されていないか、1、2、3 もしくは 4 個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良い環員として 1 個もしくは 2 個の窒素原子および適宜に O、S および N から選択される別のヘテロ原子を有する単環式ヘタリール、

i i . 環員として 1 個もしくは 2 個の窒素原子および適宜に O、S および N から選択される別のヘテロ原子を有する縮合二環式ヘタリール、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル (二環式ヘタリール、ベンゾチエニルおよびベンゾフリルは互いに独立に、置換されていないか、1、2、3 もしくは 4 個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良い。)、および

i i i . 環員として 1 個もしくは 2 個の窒素原子および適宜に O、S および N から選択される別のヘテロ原子を有する単環式ヘタリール基を有し、単環式ヘタリールに加えて、1、2 もしくは 3 個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良いフェニルから選択され、

30

R^x は、H、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、OH、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、O - C₃ - C₆ - シクロアルキル、ベンジルオキシ、C (O) O - (C₁ - C₄ - アルキル)、O - (C₁ - C₄ - アルキル) - C O₂ H、N (R^{x 1}) (R^{x 2})、C (O) N (R^{x 1}) (R^{x 2})、C₁ - C₄ - アルキル - N (R^{x 1}) (R^{x 2})、- N R^{x 3} - C (O) - N (R^{x 1}) (R^{x 2})、N R^{x 3} - C (O) O - (C₁ - C₄ - アルキル)、- N (R^{x 3}) - S O₂ - R^{x 4}、フェニル、CN、- S F₅、- O S F₅、- S O₂ R^{x 4}、- S R^{x 4} およびトリメチルシリルからなる群から選択され、R^{x 1}、R^{x 2}、R^{x 3} および R^{x 4} は互いに独立に水素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルキルおよび C₃ - C₆ - シクロアルキルからなる群から選択され、または R^{x 1} および R^{x 2} がそれらが結合している N 原子とともに 3 から 7 員の窒素複素環を形成しており、それは環員として O、N、S、S O および S O₂ の群から選択される 1、2 もしくは 3 個の別の異なるもしくは同一のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を有していても良く、C₁ - C₄ - アルキルから選択される 1、2、3、4、5 もしくは 6 個の置換基を有していても良く；

40

または隣接する炭素原子で結合している 2 個の基 R^x が縮合した 5 員もしくは 6 員の

50

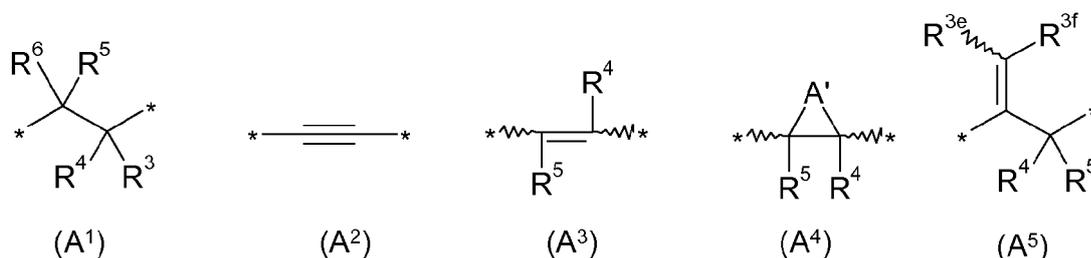
飽和炭素環基またはO、SおよびNから選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を環員として有する縮合した5員もしくは6員の複素環基を形成していても良く；

R¹は、水素、ハロゲン、OH、C₁-C₄-アルキル、トリメチルシリル、C₁-C₄-アルキルスルファニル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルキルスルファニル-C₁-C₄-アルコキシ、C₂-C₄-アルケニルオキシ、C₁-C₄-フルオロアルキル、C₁-C₄-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CN、NR^{x1}R^{x2}、NR^{x1}R^{x2}-C₁-C₄-アルコキシおよび部分Y¹-Cy^{c1}からなる群から選択され；

R²は、水素、ハロゲン、OH、C₁-C₄-アルキル、トリメチルシリル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルコキシ、C₂-C₄-アルケニルオキシ、C₁-C₄-フルオロアルキル、C₁-C₄-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CNおよびNR^{x1}R^{x2}からなる群から選択され；

Aは、下記の基A¹、A²、A³、A⁴またはA⁵：

【化2】



(式中、*は、それぞれHetおよび窒素原子への結合箇所を示す。)のうちの一つを表し；

R³、R⁴、R⁵、R⁶は互いに独立に、水素、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル、トリメチルシリル、C₁-C₄-フルオロアルキル、C₁-C₄-フルオロアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキルからなる群から選択され、または基がそれらが結合している炭素原子とともに、環員として1個もしくは2個の隣接しないヘテロ原子を有する飽和3から6員炭素環もしくは飽和3から6員複素環を形成しており、前記炭素環および前記複素環は置換されていないか、フッ素およびメチルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基を有していても良く、または基R³、R⁴または基R⁵、R⁶がそれらが結合している炭素原子とともに、環員として1個もしくは2個の隣接しないヘテロ原子を有する飽和3から6員炭素環もしくは飽和3から6員複素環を形成しており、前記炭素環および前記複素環は置換されていないか、フッ素およびメチルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基を有していても良く；

Aは、O、NR^{3a}、CR^{3b}R^{3c}または直鎖C₂-C₃-アルカンジイルであり、C₂-C₃-アルカンジイルのCH₂-部分のうちの一つが酸素またはNR^{3a}によって置き換わっていても良く、C₂-C₃-アルカンジイルの水素原子のうち1、2、3もしくは4個が基R^{3d}によって置き換わっていても良く、

R^{3a}は水素またはC₁-C₄-アルキルであり、

R^{3b}、R^{3c}は互いに独立に、水素、ハロゲン、C₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、またはR^{3b}およびR^{3c}が一緒となってC₂-C₃-アルカンジイルを形成しており；

R^{3d}は、ハロゲンおよびC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され；

R^{3e}、R^{3f}は互いに独立に、水素およびC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され；

10

20

30

40

50

R^7 は、水素、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_2 - C_4$ -アルケニルオキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されているとも良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CN、 $NR^{x1}R^{x2}$ 、 $NR^{x1}R^{x2} - C_1 - C_4$ -アルコキシおよび部分 $Y^2 - Cy c^2$ からなる群から選択され；

R^8 は、水素、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_2 - C_4$ -アルケニルオキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されているとも良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CNおよび $NR^{x1}R^{x2}$ からなる群から選択され；

R^9 は、水素、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_2 - C_4$ -アルケニルオキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されているとも良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CN、 $NR^{x1}R^{x2}$ 、 $NR^{x1}R^{x2} - C_1 - C_4$ -アルコキシおよび部分 $Y^3 - Cy c^3$ からなる群から選択され；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 は互いに独立に、化学結合、 CH_2 、O、 $O - CH_2$ 、 NR^y 、 $NR^y - CH_2$ 、 $NR^y - S(O)_2$ 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、1, 2-エタンジイル、1, 2-エテンジイルまたは1, 2-エチンジイルであり、 R^y は、水素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルホニル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキルスルホニルからなる群から選択され；

$Cy c^1$ 、 $Cy c^2$ 、 $Cy c^3$ は互いに独立に、フェニル、ナフチル、4から8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環基、飽和もしくは部分不飽和の7から10員の二環式複素環基、5員もしくは6員の単環式ヘタリール、および8から10員の二環式ヘタリールからなる群から選択される基であり、前記飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環基および二環式複素環基は環員としてO、S、 SO 、 SO_2 およびNから選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子もしくはヘテロ原子含有基を有しており、前記5員もしくは6員の単環式ヘタリールおよび前記8から10員の二環式ヘタリールは環員としてO、SおよびNから選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子を有しており、

フェニル、ナフチル、前記飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環基および二環式複素環基ならびに前記単環および芳香族二環式複素環基は置換されていないか、1、2、3、4もしくは5個の基 R^c1 または1個の基 $Y - R^c2$ および0、1、2、3もしくは4個の基 R^c1 を有しており；

R^c1 は、水素、ハロゲン、OH、CN、 NO_2 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、シアノ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルホニル、 $C(O)R^a$ 、 $Z - C(O)OR^b$ 、 $Z - C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ および $Z - NR^eR^f$ から選択され、

R^a は、 $C_1 - C_4$ -アルキルおよび $C_1 - C_4$ -フルオロアルキルからなる群から選択され、

R^b は、水素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_2 - C_4$ -アルケニルおよび $C_1 - C_4$ -フルオロアルキルからなる群から選択され、

10

20

30

40

50

R^c 、 R^d は、水素、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシおよび $C_1 - C_4$ - フルオロアルコキシからなる群から選択され、
 R^e 、 R^f は、水素、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシおよび $C_1 - C_4$ - フルオロアルコキシからなる群から選択され、
 Z は共有結合または $C_1 - C_4$ - アルカンジイルであり、

または隣接する炭素原子に結合している 2 個の基 R^{c1} が、環員として O、S および N から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を有する縮合した 5 員もしくは 6 員の炭素環基または縮合した 5 員もしくは 6 員の複素環基を形成していても良く；

または同一の炭素原子に結合した 2 個の基 R^{c1} が、環員として O、S および N から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を有するスピロ 5 員もしくは 6 員の炭素環基またはスピロ 5 員もしくは 6 員の複素環基を形成していても良く、

または同一の炭素原子に結合した 2 個の基 R^{c1} が酸素原子を形成していても良く、前記縮合基および前記スピロ基は置換されていないか、1、2、3 もしくは 4 個の基 R^{c3} を有しており；

Y は、化学結合、 CH_2 、O、 $O - CH_2$ 、 $S(O)_2$ 、 NR^y 、 $NR^y - CH_2$ または $NR^y - S(O)_2$ であり、 R^y は、水素、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_4$ - アルキルスルホニル、 $C_1 - C_4$ - フルオロアルキルスルホニルからなる群から選択され；

R^{c2} は、フェニル、3 から 7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環炭素環基、環員として O、S および N から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 3 から 7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環基、および環員として O、S および N から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員のヘテロ芳香族基からなる群から選択される炭素環もしくは複素環基であり、前記炭素環基および前記複素環基は置換されていないか、1、2、3、4 もしくは 5 個の基 R^{c3} を有しており；

R^{c3} は、水素、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、シアノ - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ - フルオロアルコキシ、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C(O)R^a$ 、ベンジル、 $Z - C(O)OR^b$ 、 $Z - C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ および $Z - NR^eR^f$ から選択され、 Z 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e および R^f は上記で定義の通りであるか、同一原子で結合している 2 個の基 R^{c3} が酸素原子を形成していても良く；

ただし、 X^3 が O または S である場合、基 R^1 および R^7 のうちの少なくとも一つが、それぞれ部分 $Y^1 - Cy c^1$ または $Y^2 - Cy c^2$ であり；

ただし、 X^3 が $X^4 = C(R^8)$ である場合、基 R^1 、 R^7 および R^9 のうちの一つまたは二つが、それぞれ部分 $Y^1 - Cy c^1$ 、 $Y^2 - Cy c^2$ または $Y^3 - Cy c^3$ であり；

ただし、 X^3 が $X^5 = C(R^9)$ である場合、基 R^1 、 R^7 および R^9 のうちの一つまたは二つが、それぞれ部分 $Y^1 - Cy c^1$ 、 $Y^2 - Cy c^2$ または $Y^3 - Cy c^3$ である。]

【請求項 2】

X^3 が O、S または $-X^4 = C(R^8) -$ であり、 $C(R^8)$ が R^2 を有する炭素原子に結合しており；

X^4 が N または $C - R^9$ であり；

H e t が、

i . 置換されていないか、1、2、3 もしくは 4 個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良い環員として 1 個もしくは 2 個の窒素原子および適宜に O、S および N から選択される別のヘテロ原子を有する単環式ヘタリール、

ii . 環員として 1 個もしくは 2 個の窒素原子および適宜に O、S および N から選択される別のヘテロ原子を有する縮合二環式ヘタリール、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル（二環式ヘタリール、ベンゾチエニルおよびベンゾフリルは互いに独立に、置換されて

10

20

30

40

50

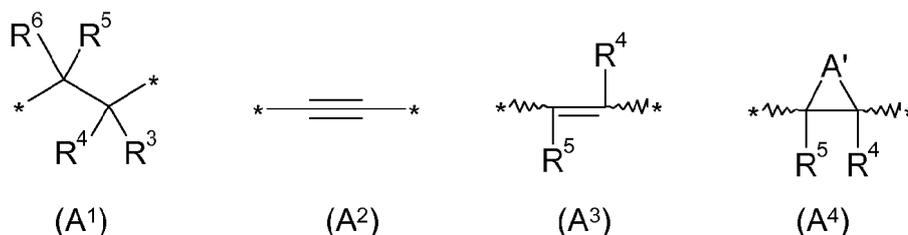
いないか、1、2、3もしくは4個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良い。)、および

i i i . 環員として1個もしくは2個の窒素原子および適宜にO、SおよびNから選択される別のヘテロ原子を有する単環式ヘタリール基を有し、単環式ヘタリールに加えて、1、2もしくは3個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良いフェニルから選択され、

R^x が、H、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、OH、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、O- $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、ベンジルオキシ、C(O)O-($C_1 - C_4$ -アルキル)、O-($C_1 - C_4$ -アルキル)-CO₂H、N(R^{x1})(R^{x2})、C(O)N(R^{x1})(R^{x2})、 $C_1 - C_4$ -アルキル-N(R^{x1})(R^{x2})、-NR^{x3}-C(O)-N(R^{x1})(R^{x2})、NR^{x3}-C(O)O-($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N(R^{x3})-SO₂-R^{x4}、フェニル、CN、-SF₅、-OSF₅、-SO₂R^{x4}、-SR^{x4}およびトリメチルシリルからなる群から選択され、 R^{x1} 、 R^{x2} 、 R^{x3} および R^{x4} は互いに独立に、水素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキルおよび $C_3 - C_6$ -シクロアルキルからなる群から選択され、または R^{x1} および R^{x2} がそれらが結合しているN原子とともに、3から7員の窒素複素環を形成しており、それはO、N、S、SOおよびSO₂の群から選択される1、2もしくは3個のさらに別の異なるもしくは同一のヘテロ原子もしくはヘテロ原子含有基を環員として有していても良く、 $C_1 - C_4$ -アルキルから選択される1、2、3、4、5もしくは6個の置換基を有していても良く；

A が、下記の基 A¹、A²、A³またはA⁴：

【化3】



(式中、*は、それぞれH e tおよび窒素原子への結合箇所を示す。)のうちの一つを表し；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 が互いに独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルからなる群から選択され、または基がそれらが結合している炭素原子とともに、環員として1個もしくは2個の隣接しないヘテロ原子を有する飽和3から6員炭素環もしくは飽和3から6員複素環を形成しており、前記炭素環および前記複素環は置換されていないか、フッ素およびメチルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基を有していても良く、または基 R^3 、 R^4 または基 R^5 、 R^6 がそれらが結合している炭素原子とともに、環員として1個もしくは2個の隣接しないヘテロ原子を有する飽和3から6員炭素環もしくは飽和3から6員複素環を形成しており、前記炭素環および前記複素環は置換されていないか、フッ素およびメチルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基を有していても良く；

A が、O、NR^{3a}、CR^{3b}R^{3c}または直鎖 $C_2 - C_3$ -アルカンジイルであり、 $C_2 - C_3$ -アルカンジイルのCH₂-部分のうちの一つが酸素またはNR^{3a}によって置き換わっていても良く、 $C_2 - C_3$ -アルカンジイルの水素原子のうち1、2、3もしくは4個が基 R^{3d} によって置き換わっていても良く、

R^{3a} が水素または $C_1 - C_4$ -アルキルであり、

R^{3b} 、 R^{3c} が互いに独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群か

ら選択され、または R^{3b} および R^{3c} が一緒となって $C_2 - C_3$ - アルカンジイルを形成しており；

R^{3d} が、ハロゲンおよび $C_1 - C_4$ - アルキルからなる群から選択され；

R^8 が、水素、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ - アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_2 - C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 - C_4$ - フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ - フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CNおよび $NR^{x1}R^{x2}$ からなる群から選択され；

R^9 が、水素、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ - アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ - アルキルスルファニル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - アルキルスルファニル - $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_2 - C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 - C_4$ - フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ - フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CN、 $NR^{x1}R^{x2}$ 、 $NR^{x1}R^{x2} - C_1 - C_4$ - アルコキシおよび部分 $Y^3 - Cy^c^3$ からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

X^3 がO、S、 $-X^4 = C(R^8) -$ から選択され、 $C(R^8)$ が R^2 を有する炭素原子に結合している、請求項1または2に記載の化合物。

20

【請求項4】

Aが A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 から選択される、請求項1から3のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

X^2 が $C - R^7$ である、請求項1から4のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R^7 が水素または $Y^2 - Cy^c^2$ である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

X^1 がNである、請求項1から6のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

X^1 がCHである、請求項1から6のうちのいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項9】

X^3 がSである、請求項1から8のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

X^3 がOである、請求項1から8のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

X^3 が $C(R^9) = C(R^8)$ である、請求項1から8のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

X^3 が $N = (CR^9)$ である、請求項1から8のうちのいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項13】

R^9 が水素または $Y^3 - Cy^c^3$ である、請求項11または12に記載の化合物。

【請求項14】

X^3 が $N = C(R^8)$ である、請求項1から8のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

R^8 が水素である、請求項11または14のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

R^1 が基 $Y^1 - Cy^c^1$ である、請求項1から15のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

50

R² が、水素、フッ素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択される、請求項1から16のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

R² が水素である、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

A が A¹ である、請求項1から18のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項20】

R³、R⁴ が水素およびフッ素から選択される、請求項19に記載の化合物。

10

【請求項21】

R⁵ および R⁶ が互いに独立に、水素、フッ素およびメチルからなる群から選択される、請求項19または20に記載の化合物。

【請求項22】

A が A² である、請求項1から18のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項23】

A が A³ である、請求項1から18のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項24】

R⁴、R⁵ が水素およびフッ素から選択される、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

A が A⁴ である、請求項1から18のうちのいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項26】

A が C R^{3 b} R^{3 c} であり、R^{3 b} および R^{3 c} が互いに独立に水素、フッ素およびメチルからなる群から選択され、またはそれらが一緒に C H₂ C H₂ を形成している、請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

R^{3 b} および R^{3 c} が水素である、請求項26に記載の化合物。

【請求項28】

A が A⁵ である、請求項1から18のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項29】

R^{3 e}、R^{3 f}、R⁴ および R⁵ がそれぞれ水素である、請求項28に記載の化合物。

30

【請求項30】

H e t が、環員として1個もしくは2個の窒素原子を有するC-結合6員単環式ヘタリール、ベンゾフリルおよび環員として1個もしくは2個の窒素原子を有しており、環員としてO、SおよびNから選択されるさらなるヘテロ原子を有していても良いC-結合縮合二環式ヘタリールからなる群から選択され；

単環式ヘタリール、ベンゾフリルおよび二環式ヘタリールが置換されていなくても良く、1、2、3もしくは4個の置換基 R^x を有していても良い、請求項1から29のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項31】

H e t が A に結合している炭素原子に隣接する位置にある少なくとも1個のイミノ-窒素を環員として有する、請求項30に記載の化合物。

40

【請求項32】

H e t が、2-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピリダジニル、2-キノリニル、3-イソキノリニル、2-キナゾリニル、2-キノキサリニル、1,5-ナフチリジン-2-イル、1,8-ナフチリジン-2-イル、ベンゾチアゾール-1-イル、ベンゾオキサゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、1-メチルベンズイミダゾール-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル、チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル、イミダゾ-[2,1-b]-チアゾール-6-イルおよび1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルからなる群

50

から選択され、前記基がフッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されているか、もしくはシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルから選択される1、2もしくは3個の基を有しているか、請求項31に記載の化合物。

【請求項33】

Y^1 、 Y^2 および Y^3 が互いに独立に、化学結合、OおよびNHからなる群から選択される、請求項1から32のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項34】

Y^1 、 Y^2 および Y^3 がそれぞれ化学結合である、請求項1から33のうちのいずれか1項に記載の化合物。 10

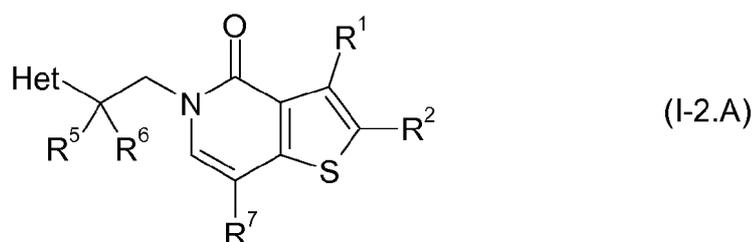
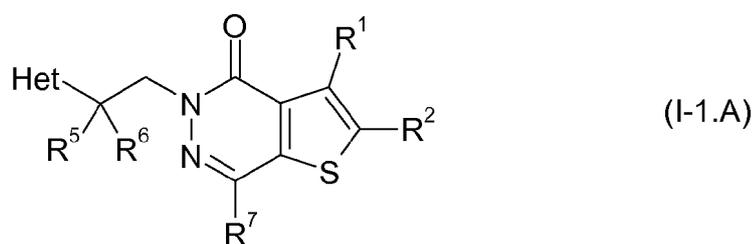
【請求項35】

QがOである、請求項1から34のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項36】

下記式I-1、AまたはI-2、Aのものである、請求項1から35のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【化4】

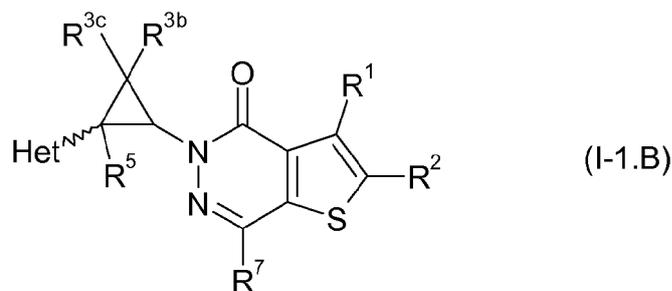


(式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 および R^7 は請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

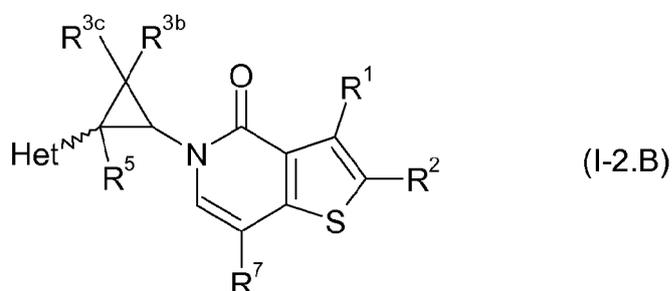
【請求項37】

下記式I-1、BまたはI-2、Bのものである、請求項1から35のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【化5】



10



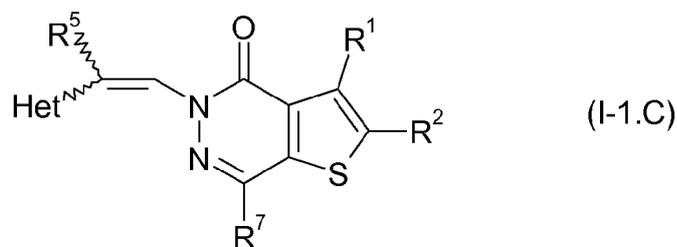
(式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}およびR⁷は請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りであり、R⁵は水素である。)

20

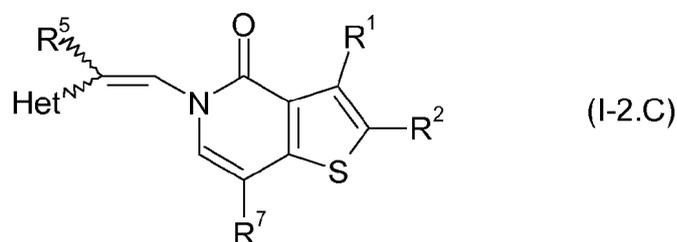
【請求項38】

下記式I-1.CまたはI-2.Cのものである、請求項1から35のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【化6】



30



40

(式中、Het、R¹、R²、R⁵およびR⁷は請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

【請求項39】

R¹が基Y¹-Cyc¹であり、R⁷が、水素、フッ素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびY²-Cyc²からなる群から選択される、請求項36、37または38のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項40】

R¹が、水素、フッ素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁

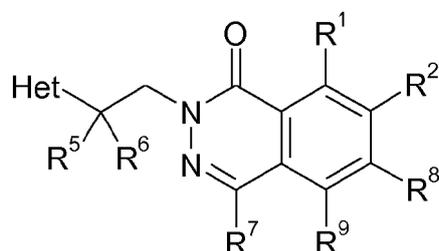
50

- C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択され、R⁷が部分Y² - Cyc²である、請求項36、37または38のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項41】

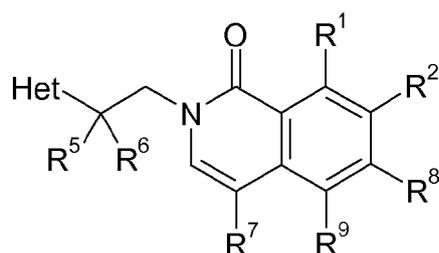
下記式I-3・AまたはI-4・Aのものである、請求項1から35のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【化7】



(I-3.A)

10



(I-4.A)

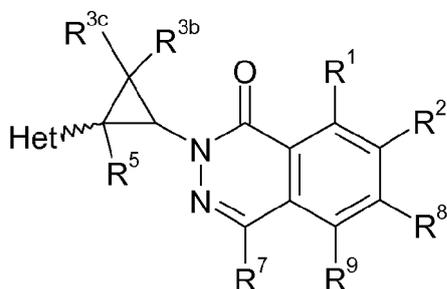
20

(式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

【請求項42】

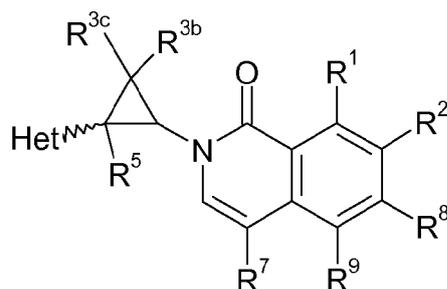
下記式I-3・BまたはI-4・Bのものである、請求項1から35のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【化8】



(I-3.B)

30



(I-4.B)

40

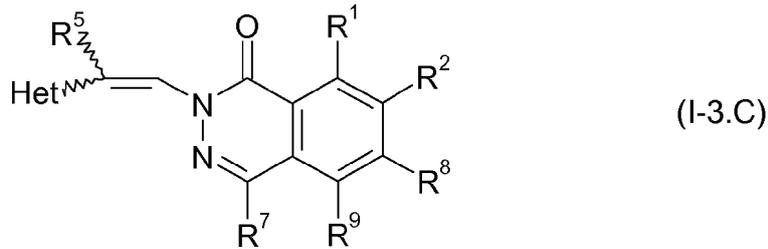
(式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁷、R⁸およびR⁹は請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りであり、R⁵は水素である。)

【請求項43】

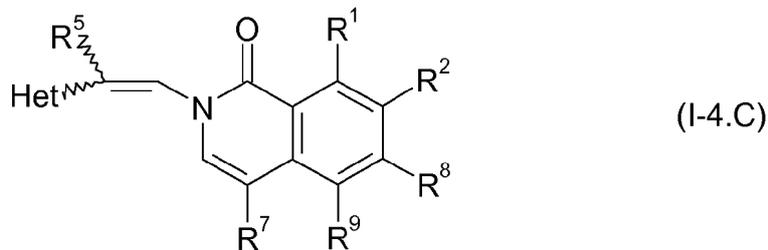
50

下記式 I - 3 . C または I - 4 . C のものである、請求項 1 から 3 5 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【化 9】



10



(式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁷、R⁸ および R⁹ は請求項 1 から 3 5 のうちのいずれか 1 項で定義の通りである。)

20

【請求項 4 4】

R¹ が基 Y¹ - Cyc¹ であり、R⁷ および R⁹ が互いに独立に、水素、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、1、2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびそれぞれ Y² - Cyc² または Y³ - Cyc³ からなる群から選択される、請求項 4 1、4 2 または 4 3 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 5】

R¹ が、水素、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、1、2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択され、R⁷ および R⁹ が互いに独立に、水素、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、1、2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびそれぞれ Y² - Cyc² または Y³ - Cyc³ からなる群から選択され、ただし R⁷ が Y² - Cyc² であるか、R⁹ が Y³ - Cyc³ である、請求項 4 1、4 2 または 4 3 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

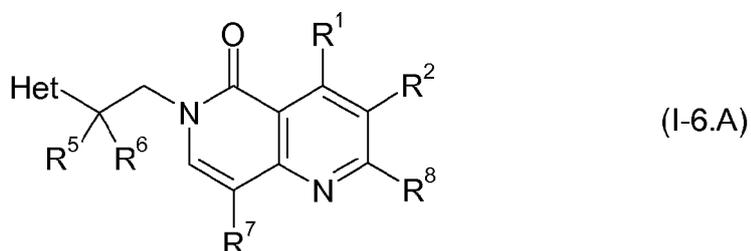
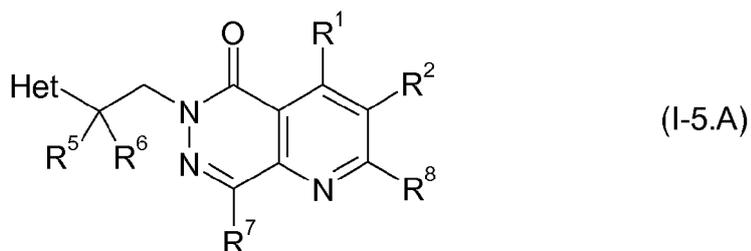
30

【請求項 4 6】

下記式 I - 5 . A または I - 6 . A のものである、請求項 1 から 3 5 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【化 1 0】



10

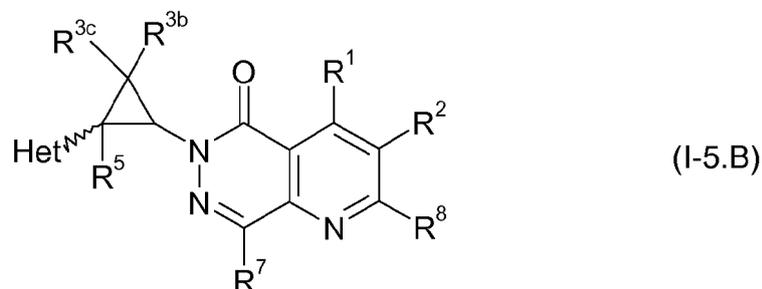
(式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

【請求項47】

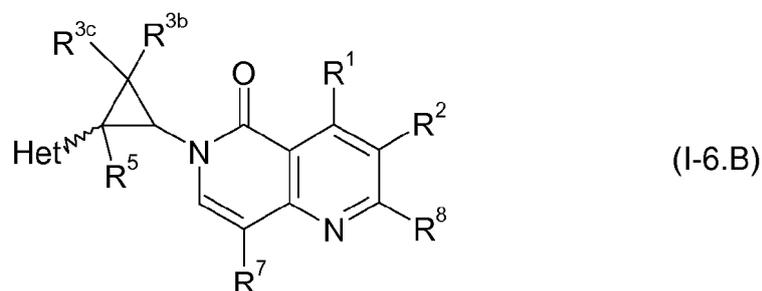
下記式I-5.BまたはI-6.Bのものである、請求項1から35のうちのいずれか1項に記載の化合物。

20

【化 1 1】



30



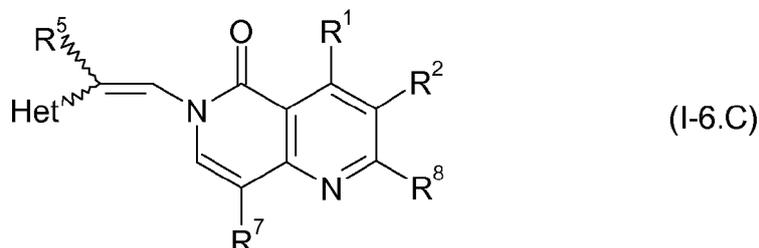
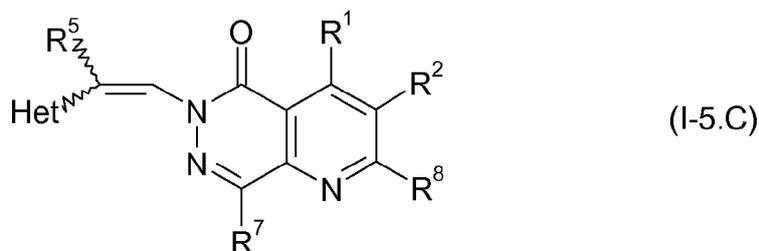
(式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁷およびR⁸は請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りであり、R⁵は水素である、)

【請求項48】

下記式I-5.CまたはI-6.Cのものである、請求項1から35のうちのいずれか1項に記載の化合物。

40

【化 1 2】



10

(式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁷およびR⁸は請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

【請求項49】

R¹が基Y¹-Cyc¹であり、R⁷が水素、フッ素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびY²-Cyc²からなる群から選択される、請求項46、47または48のうちのいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項50】

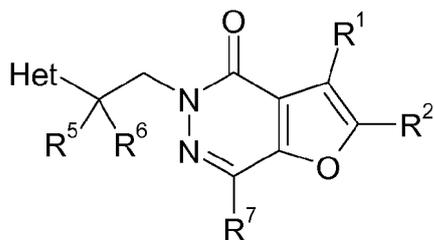
R¹が水素、フッ素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択され、R⁷がY²-Cyc²である、請求項46、47または48のうちのいずれか1項に記載の化合物。

30

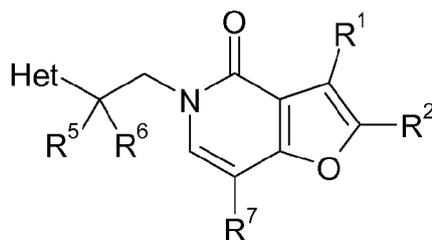
【請求項51】

下記式I-7.A、I-8.A、I-7.B、I-8.B、I-7.C、I-8.Cのものである、請求項1から35のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【化 1 3】

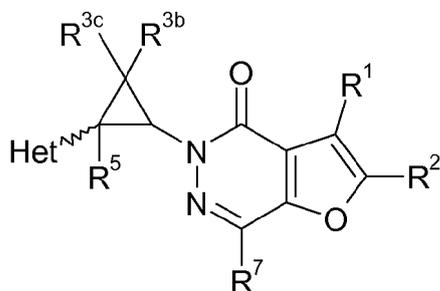


(I-7.A)

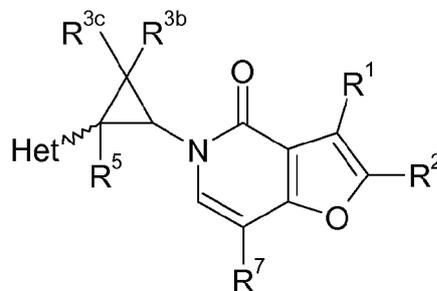


(I-8.A)

10

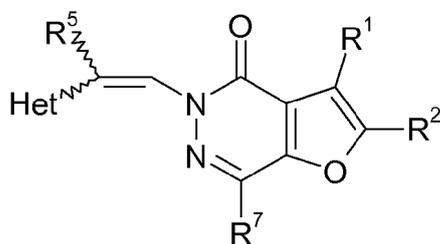


(I-7.B)

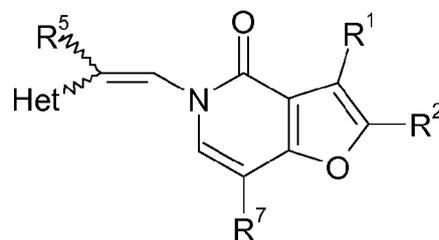


(I-8.B)

20



(I-7.C)



(I-8.C)

(式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は請求項 1 から 35 のうちのいずれか 1 項で定義の通りである。)

30

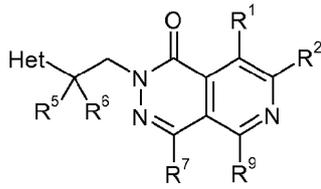
【請求項 5 2】

R¹が基 Y¹-Cyc¹であり、R⁷が水素、フッ素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびY²-Cyc²からなる群から選択される、請求項 5 1 に記載の化合物。

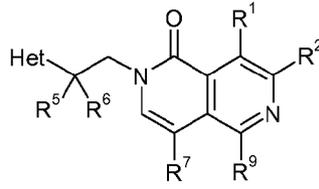
【請求項 5 3】

下記式のものである、請求項 1 から 35 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

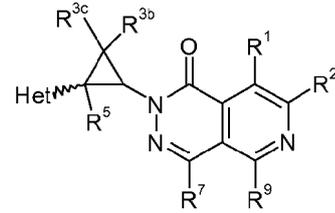
【化 1 4】



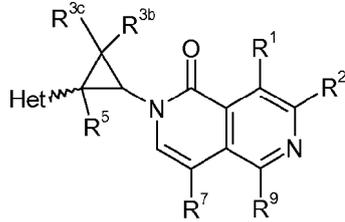
(I-9.A)



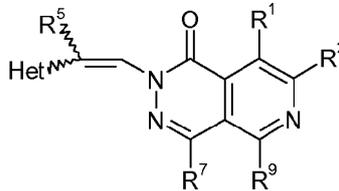
(I-10.A)



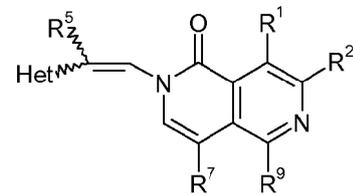
(I-9.B)



(I-10.B)



(I-9.C)



(I-10.C)

10

20

(式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁹は請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

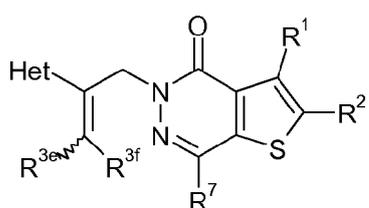
【請求項54】

R¹が基Y¹-Cyc¹であり、R⁷およびR⁹が互いに独立に、水素、フッ素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されているか、シクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびそれぞれY²-Cyc²またはY³-Cyc³からなる群から選択される、請求項53に記載の化合物。

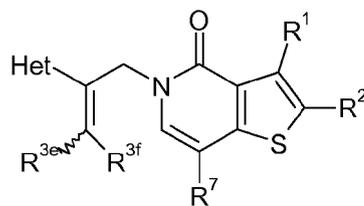
【請求項55】

下記式I-1.D、I-2.D、I-3.D、I-4.D、I-5.D、I-6.D、I-7.D、I-8.D、I-9.D、I-10.Dのものである、請求項1から35のうちのいずれか1項に記載の化合物。

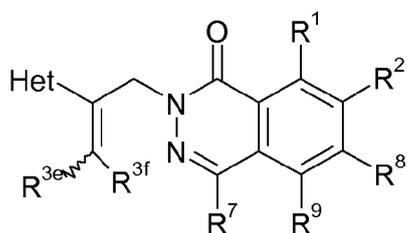
【化 1 5】



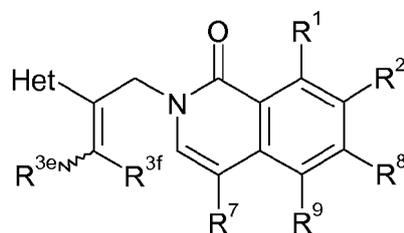
(I-1.D)



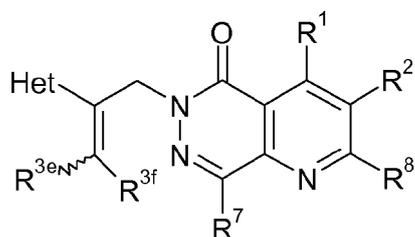
(I-2.D)



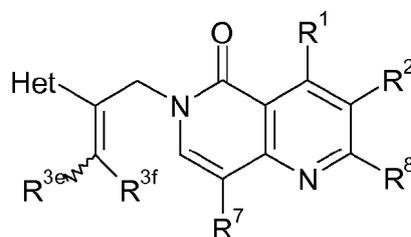
(I-3.D)



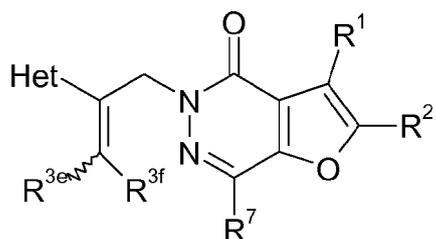
(I-4.D)



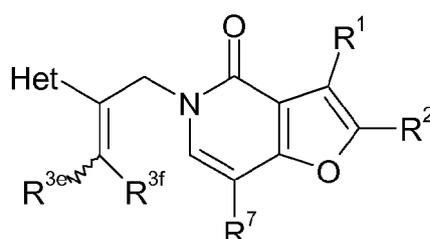
(I-5.D)



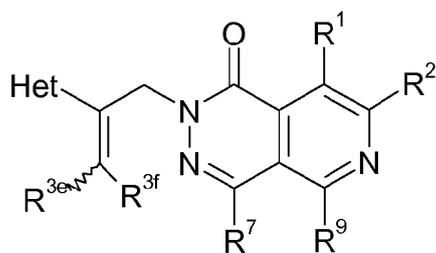
(I-6.D)



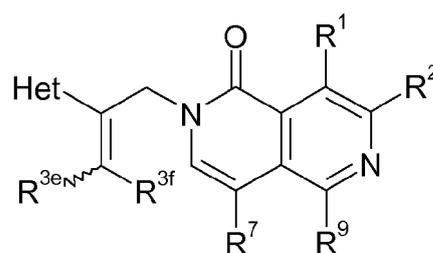
(I-7.D)



(I-8.D)



(I-9.D)



(I-10.D)

(式中、Het、R¹、R²、R^{3e}、R^{3f}、R⁷、R⁸およびR⁹は請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

【請求項56】

10

20

30

40

50

R¹ が基 Y¹ - Cyc¹ であり、R⁷ が水素、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、1、2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよび Y² - Cyc² からなる群から選択される、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 57】

R^{3b}、R^{3c}、R⁵、R⁶ が存在する場合、それらが水素である、請求項 36 から 56 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 58】

Cyc¹ が飽和の 4、5、6、7 もしくは 8 員単環式複素環および飽和の 7、8、9 もしくは 10 員二環式複素環からなる群から選択され、前記単環式複素環および前記二環式複素環が 1 個の窒素もしくは酸素原子を環員として有し、O、S、S(=O)、S(=O)₂ および N からなる群から選択される 1 個のさらなるヘテロ原子もしくはヘテロ原子基を環員として有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環が置換されていないか 1、2、3、4 もしくは 5 個の基 R^{C1} または 1 個の基 Y - R^{C2} および 0、1、2、3 もしくは 4 個の基 R^{C1} を有しており、R^{C1}、R^{C2} および Y が請求項 1 で定義の通りである、請求項 1 から 57 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 59】

Y¹ - Cyc¹ が 1 - ピペリジニル、4,4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、1 - メチル - 4 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、4 - メチル - 1 - ピペラジニル、モルホリン - 4 - イル、アゼパン - 1 - イル、1,4 - オキサゼパン - 4 - イル、ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピロール - 5 - イル、2,5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル、3,8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、1 - オキソチオモルホリン - 4 - イル、N - (オキセタン - 3 - イル)アミノ、1,1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルおよびオキセタン - 3 - イルアミノからなる群から選択される、請求項 1 から 58 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 60】

Cyc¹ が、フェニル、5 員もしくは 6 員の単環式ヘタリールおよび 9 員もしくは 10 員の二環式ヘタリールからなる群から選択され、ヘタリールが O、S および N から選択される 1 個のヘテロ原子を環員として有し、1 個もしくは 2 個の窒素原子を環員として有していても良く、フェニルおよび前記ヘタリール基が置換されていないか、互いに独立に 1、2、3、4 もしくは 5 個の基 R^{C1} を有している、請求項 1 から 57 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 61】

Y¹ が化学結合であり、Cyc¹ がフェニル；ピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される 5 員もしくは 6 員の単環式ヘタリール；インドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラゾリルおよびベンゾフリルからなる群から選択される 9 員もしくは 10 員の二環式ヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよびヘタリールは置換されていないかフッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH₂ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の基 R^{C1} を有しており、または Cyc¹ がフェニルである場合、隣接する炭素原子に結合している 2 個の基 R^{C1} が、それらが結合しているフェニル環とともに、2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル、2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル、1,3 - ジヒドロインドール - 2 - オン - 5 - イル、1,3 - ジヒドロインドール - 2 - オン - 6 - イル、ベンゾ - 1,3 - ジオキサラン - 5 - イル、ベンゾ - 1,3 - ジオキサラン - 6 - イル、ベンゾ - 1,4 - ジオキサラン - 5 - イル、ベンゾ - 1,4 - ジオキサラン - 6 - イル、ベンゾ - 1,5 - ジオキサラン - 6 - イルおよびベンゾ - 1,4 - ジオキサラン - 7 - イルから選択される二環式複素環基を形成している、

40

50

請求項 60 に記載の化合物。

【請求項 62】

Cyc² および Cyc³ が互いに独立に、飽和の 4、5、6、7 もしくは 8 員単環式複素環および飽和の 7、8、9 もしくは 10 員二環式複素環からなる群から選択され、前記単環式複素環および前記二環式複素環が 1 個の窒素もしくは酸素原子を環員として有し、O、S、S(=O)、S(=O)₂ および N からなる群から選択される 1 個のさらなるヘテロ原子もしくはヘテロ原子基を環員として有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環が置換されていないか 1、2、3、4 もしくは 5 個の基 R^{C1} または 1 個の基 Y - R^{C2} および 0、1、2、3 もしくは 4 個の基 R^{C1} を有しており、R^{C1}、R^{C2} および Y が請求項 1 で定義の通りである、請求項 1 から 61 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 63】

Y² - Cyc² および Y³ - Cyc³ が互いに独立に、フェニル；ピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される 5 員もしくは 6 員の単環式ヘタリール；インドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラゾリルおよびベンゾフリルからなる群から選択される 9 員もしくは 10 員の二環式ヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよびヘタリールは置換されていないかフッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH₂ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の基 R^{C1} を有しており、または Cyc² もしくは Cyc³ がフェニルである場合、隣接する炭素原子に結合している 2 個の基 R^{C1} が、それらが結合しているフェニル環とともに、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-5-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-6-イル、ベンゾ-1,3-ジオキサラン-5-イル、ベンゾ-1,3-ジオキサラン-6-イル、ベンゾ-1,4-ジオキサラン-5-イル、ベンゾ-1,4-ジオキサラン-6-イル、ベンゾ-1,5-ジオキサセパン-6-イルおよびベンゾ-1,4-ジオキサセパン-7-イルから選択される二環式複素環基を形成している、請求項 62 に記載の化合物。

20

【請求項 64】

3,7-ジ(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 7-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 3,7-ジ(ピリジン-4-イル)-5-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 3-(4-メチルフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 3-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 3-(4-エチルフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 4-{4-オキソ-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリダジン-3-イル}ベンゾニトリル；
 3-(4-メトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[

30

40

50

- 2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (4 - エトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 (4 - { 4 - オキソ - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 4, 5 - ジヒドロ } フェニル) アセトニトリル ;
 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - メチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - エチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - エトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [3 - (メトキシメチル) フェニル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 - エトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [3 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [4 - オキソ - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) - 4, 5 - ジヒドロ - } フェニル] ベンゾニトリル ;
 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 N, N - ジメチル - 3 - { 4 - オキソ - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 4, 5 - ジヒドロ } フェニル] ベンズアミド ;
 3 - (3 - メチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (チオフェン - 2 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) - 5 H - チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 - オン ;
 3 - (1 H - インドール - 6 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チ

- エノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (4 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (フラン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (キノリン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (イソキノリン - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) - 5 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 - オン ;
 3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) - 5 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 - オン ;
 3 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [6 - (モルホリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (キノリン - 6 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [1 - (2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 2 - { 4 - オキソ - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 3 - イル } - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;
 3 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

3 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

3 - (4, 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

3 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

3 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

3 - メチル - 4 - {4 - オキソ - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 3 - イル} ベンゾニトリル;

5 - [2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

5 - [2, 2 - ジフルオロ - 2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

5 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

5 - [2 - (7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 8 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (4 - メチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - [4 - (プロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (4 - エチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

4 - {4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル} ベンゾニトリル;

8 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

(4 - {4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル} フェニル) アセトニトリル;

8 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (2 - クロロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (2 - メチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (2 - エチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

10

20

30

40

50

- 8 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 3 - {4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル} ベンゾニトリル ;
- 8 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- N , N - ジメチル - 3 - {4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル} ベンズアミド ;
- 8 - (3 - メチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 8 - (チオフェン - 2 - イル) フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (3 , 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (1H - インドール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (1H - インドール - 6 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (キノリン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (1H - インドール - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2H - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 7 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;

10

20

30

40

50

8 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - [1 - (2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - { 4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル } - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

8 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (ナフタレン - 2 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - フェニル - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

10

20

30

40

50

8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (モルホリン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (5 , 5 - ジフルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - [4 - (クロロメチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピペリジン - 1 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

10

20

30

40

50

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (7 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - ({ [(3 a R , 4 S , 6 a S) - 2 - ベンジルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 4 - イル] メチル } アミノ) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

(3 R) - 3 - ({ 3 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル } アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

8 - (2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 , 4 - オキシアゼパン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

4 - { 3 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル } - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル ;

5 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

5 - (1 , 1 - ジオキシドチオ - モルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (ピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (モルホリン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - (モルホリン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

3 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (3 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル) エチル) チエノ [3

10

20

30

40

50

- , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - オキソインドリン - 6 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル]
]チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル]チエノ
 [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (5 - エチルピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)
 チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン
 - 4 - イル)チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル]チエノ [10
 3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 4 - (4 - オキソ - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル) エチル) - 4 , 5 - ジヒドロチエ
 ノ [3 , 2 - c]ピリジン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) カルボ
 ン酸 tert - ブチル ;
 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) - 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピ
 リジン - 4 - イル)チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 4 - (4 - オキソ - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル) エチル) - 4 , 5 - ジヒドロチエ
 ノ [3 , 2 - c]ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 カルボン酸 tert - ブチル ;
 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル]チエノ [20
 3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル
)チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン -
 2 - イル) エチル]チエノ [2 , 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 (R) - 3 - (3 - (2 - (イミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル) エチル) -
 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボン
 酸 tert - ブチル ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 R)
 - ピロリジン - 3 - イルアミノ]フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル]フタラ 30
 ジン - 1 (2 H) - オン ;
 (E) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) ビニル)イ
 ソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ (ラセミ) 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シ
 クロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ (+) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シク
 ロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ (-) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シク
 ロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル)イソキノリン 40
 - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ (ラセミ) 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シ
 クロプロピル)チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 アンチ (+) 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロ
 プロピル)チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 アンチ (-) 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロ
 プロピル)チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 (E) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - ビニル) - 2 H -
 フタラジン - 1 - オン ;
 アンチ (ラセミ) 8 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - シクロプ 50

ロピル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

アンチ (+) 8 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - シクロプロピル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

アンチ (-) 8 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - シクロプロピル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、ならびに該化合物の N - オキサイド、プロドラッグ、互変異性体および水和物、ならびにそれらの医薬として許容される塩。

【請求項 65】

7 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ; 10

3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - (2 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) エチル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - (2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (キノリン - 2 - イル) アリル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン ; 20

シン 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

アンチ 3 - (ピリダジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

シン 3 - (ピリダジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

アンチ 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ; 30

シン 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

アンチ 8 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 8 - (ピリダジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (ピリダジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ; 40

アンチ 8 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 8 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) 50

- ル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)
) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロ
 ピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピ
 ル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2
 - イル)シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - 10
 イル)シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シ
 クロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シ
 クロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - ((3S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリ
 ン - 2 - イル)シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ; 20
 シン 8 - ((3S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン
 - 2 - イル)シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - (3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
)シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - (3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - モルホリノ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) イソキノ
 リン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - モルホリノ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) イソキノリ
 ン - 1 (2H) - オン ; 30
 アンチ 1 - (1 - オキソ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 1 ,
 2 - ジヒドロイソキノリン - 8 - イル)ピペリジン - 4 - カルボニトリル ;
 シン 1 - (1 - オキソ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 1 , 2
 - ジヒドロイソキノリン - 8 - イル)ピペリジン - 4 - カルボニトリル ;
 アンチ 8 - ((3R, 4R) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)
 - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン
 ;
 シン 8 - ((3R, 4R) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) -
 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ; 40
 アンチ 8 - ((3S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリ
 ン - 2 - イル)シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - ((3S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン
 - 2 - イル)シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - ((3R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリ
 ン - 2 - イル)シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - ((3R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン
 - 2 - イル)シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - (メチル(オキセタン - 3 - イル)アミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 -
 イル)シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン ; 50

シン 8 - (メチル(オキセタン - 3 - イル)アミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

アンチ 8 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

シン 8 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

アンチ 8 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

シン 8 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

アンチ 8 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 - キノリン - 2 - シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

シン 8 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 - キノリン - 2 - シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

アンチ 8 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

シン 8 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

アンチ 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

シン 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

アンチ 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

シン 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

アンチ 8 - (ジヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

シン 8 - (ジヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

アンチ 8 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

シン 8 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

アンチ 8 - モルホリノ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

シン 8 - モルホリノ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

アンチ 8 - (3 - (ジフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

シン 8 - (3 - (ジフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

アンチ 8 - ((1 R , 5 S) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

シン 8 - ((1 R , 5 S) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;

10

20

30

40

50

アンチ 8 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 8 - (3 - (フルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (3 - (フルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 8 - ((1 R , 5 S) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - ((1 R , 5 S) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 8 - (4 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (4 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 8 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - モルホリノイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - モルホリノイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 4 - フルオロ - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 4 - フルオロ - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

10

20

30

40

50

- アンチ 4 - フルオロ - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;
- シン 4 - フルオロ - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]ピリド [3, 4 - d]ピリダジン - 1 (2 H) - オン;
- 5 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 7 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 7 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (6 - クロロキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [3, 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (3 - メチルキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [3, 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (8 - フルオロキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [3, 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル)チエノ [3, 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [3, 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル)チエノ [3, 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン;
- 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノキサリン - 2 - イル)エチル]チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (1 H - インダゾール - 1 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (6 - クロロキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 3 - (ピリジン - 3 - イルエチニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 3 - (ピリジン - 4 - イルエチニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (3, 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (7 - フルオロキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

-)チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 5-[2-(ピラジン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 2-[2-(1,6-ナフチリジン-2-イル)エチル]-8-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン;
 2-[2-(8-フルオロキノリン-2-イル)エチル]-8-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン;
 8-(ピリジン-4-イル)-2-[1-(キノリン-2-イル)プロパン-2-イル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 2-[2-(3-メチルキノリン-2-イル)エチル]-8-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン;
 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(1H-ピラゾール-3-イル)フタラジン-1(2H)-オン;
 8-(モルホリン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン;
 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.6]ドデカ-9-イル)フタラジン-1(2H)-オン;
 ;
 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナ-7-イル)フタラジン-1(2H)-オン;
 8-[(3R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン;
 8-[(3S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン;
 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)フタラジン-1(2H)-オン;
 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(1,2-オキサゾリジン-2-イル)フタラジン-1(2H)-オン;
 8-(ヘキサヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-4(4aH)-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン;
 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(テトラヒドロフラン-3-イル)フタラジン-1(2H)-オン;
 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(3-オキサ-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)フタラジン-1(2H)-オン;
 ;
 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタ-6-イル)フタラジン-1(2H)-オン;
 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(2,2,6,6-テトラフルオロモルホリン-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン;
 8-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン;
 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(2-メチルピリミジン-5-イル)フタラジン-1(2H)-オン;
 8-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン;
 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(ピリダジン-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン;
 8-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン;

10

20

30

40

50

- 8 - [2 - (3 - フルオロフェニル) モルホリン - 4 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ
[1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - メト
キシピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [2 - (ト
リフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (8 - オキ
サ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン
;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [2 - (ト 10
リフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (2 , 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a
] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - [2 - (4 - クロロフェニル) モルホリン - 4 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a]
ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - [2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) モルホリン - 4 - イル] - 2 - [2 - (イ
ミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピペリジ
ン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒ 20
ドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (2 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 6 - イル) - 2 - [2 - (イミ
ダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - [(1 S , 5 S) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] -
2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2
H) - オン ;
- 8 - (フラン - 2 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル
) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 - メチ
ル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ; 30
- 8 - (ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 2 - [2 -
(イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン
;
- 8 - (2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1
, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - [(1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル] -
2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2
H) - オン ;
- 8 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1
, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ; 40
- 8 - (2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 6 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1
, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ
[1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - [2 - (アミノメチル) - 4 - クロロピロリジン - 1 - イル] - 2 - [2 - (イミ
ダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 , 8 - ジ (ピ
リジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 a R
, 4 S , 7 R , 7 a S) - オクタヒドロ - 1 H - 4 , 7 - エピミノイソインドール - 8 - 50

イル]フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1]ヘプタ - 2 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2H) - オン;

4 - ブロモ - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル)フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - [(3aS, 8aS) - オクタヒドロピロロ [3, 4 - c]アゼピン - 2 (1H) - イル]フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - [(3aS, 8aR) - オクタヒドロピロロ [3, 4 - c]アゼピン - 2 (1H) - イル]フタラジン - 1 (2H) - オン;

(3aR, 4S, 7R, 7aS) - 8 - {3 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル}オクタヒドロ - 2H - 4, 7 - エピミノイソインドール - 2 - カルボン酸tert - ブチル;

8 - (ヘキサヒドロ - 5H - フロ [2, 3 - c]ピロール - 5 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル)フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - [(3S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ]フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - [(3R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ]フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - { [5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル]メトキシ} - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (オキセタン - 3 - イルオキシ)フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ)フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (モルホリン - 4 - イルメチル)フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - [(オキセタン - 3 - イルメチル)アミノ]フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ)フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - [(1 - メチルアゼチジン - 3 - イル)アミノ]フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イルアミノ)フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - [メチル(オキセタン - 3 - イル)アミノ]フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ)フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - [(1 - アセチルピペリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - [(1 - アセチルピペリジン - 4 - イル)アミノ] - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2H) - オン;

10

20

30

40

50

- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - {メチル [(3 - メチルオキセタン - 3 - イル) メチル] アミノ } フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - { [(3 a S , 4 S , 6 a S) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 4 - イルメチル] アミノ } - 2 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) エチル] - 5 - (ピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 4 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - (1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル) - 2 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (ピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - { [(3 - メチルオキセタン - 3 - イル) メチル] アミノ } フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン ;
- 4 - (モルホリン - 4 - イル) - 6 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン ;
- 4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 6 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン ;
- 2 - [2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - [(E) - 2 - (6 - メトキシキノリン - 2 - イル) エテニル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [(E) - 2 - (キナゾリン - 2 - イル) エテニル] イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - [(E) - 2 - (6 - クロロキノリン - 2 - イル) エテニル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 5 - [(E) - 2 - (3 - メチルキノリン - 2 - イル) エテニル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [(E) - 2 - (キノリン - 2 - イル) エテニル] イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - [(E) - 2 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) エテニル] - 3 - (ピリ

ジン - 4 - イル)チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [(E) - 2 - (キノリン - 2 - イル)エテニル]
チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物のエナンチオマー、N - オキサイド、プロドラッグ、互変異性体および水和物、ならびにそれらの医薬として許容される塩。

【請求項 6 6】

治療法で使用される、請求項 1 から 6 5 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 7】

請求項 1 から 6 5 のうちのいずれか 1 項に記載の少なくとも一つの化合物および少なくとも一つの賦形剤を含む医薬組成物。

10

【請求項 6 8】

ホスホジエステラーゼ 1 0 A 型の阻害によって治療可能である神経障害および精神障害から選択される医学的障害を治療するための、請求項 1 から 6 5 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 9】

哺乳動物における CNS 障害を治療するための、請求項 1 から 6 5 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 0】

哺乳動物における統合失調症を治療するための、請求項 1 から 6 5 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 7 1】

哺乳動物における統合失調症関連の認知障害を治療するための、請求項 1 から 6 5 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 2】

哺乳動物における双極性障害を治療するための、請求項 1 から 6 5 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 3】

哺乳動物における抑鬱を治療するための、請求項 1 から 6 5 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 7 4】

哺乳動物におけるアルツハイマー病関連の認知障害を治療するための、請求項 1 から 6 5 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 5】

哺乳動物における食事誘発性肥満を治療するための、請求項 1 から 6 5 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 6】

哺乳動物におけるハンチントン舞蹈病を治療するための、請求項 1 から 6 5 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 7】

哺乳動物における不安を治療するための、請求項 1 から 6 5 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 7 8】

処置を必要とする対象者に請求項 1 から 6 5 のうちのいずれか 1 項に記載の少なくとも一つの有効量の化合物を投与することを含む、ホスホジエステラーゼ 1 0 A 型の阻害によって治療可能な神経障害および精神障害から選択される医学的障害の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、神経障害および精神障害から選択される医学的障害の治療もしくは抑制、そ

50

のような障害に関連する症状の改善、ならびにそのような障害のリスク低減に好適である、ホスホジエステラーゼ10A型の阻害剤である新規な化合物および医薬製造におけるそれらの使用に関するものである。

【背景技術】

【0002】

ホスホジエステラーゼ10A型(以下、PDE10A)は、cAMPからAMPに、そしてcGMPからGMPへの両方の変換を行うことができる二重基質ホスホジエステラーゼである。PDE10Aは、哺乳動物の脳において非常に顕著である。ラットにおいて、ならびに他の哺乳動物種において、PDE10AおよびPDE10AのmRNAが、出力がcAMPおよびcGMPシグナル伝達カスケードに対するPDE10Aの効果によって調節される線条体複合体(尾状核、側坐核および嗅結節)のGABAergic中型有棘投射ニューロン(MSN類)において非常に豊富である(例えばC. J. Schmidt et al., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 325(2008)681-690, A. Nishi, *The Journal of Neuroscience* 2008, 28, 10450-10471参照)。

10

【0003】

MSN類は、二つの機能的種類のニューロンを発現し、それらはD₁ドーパミン受容体を発現するD₁類およびD₂ドーパミン受容体を発現するD₂類である。D₁類のニューロンは、広く機能して行動反応を促進する「直接」出力経路の一部である。D₂類のニューロンは、「直接」経路によって促進される行動反応と競合する行動反応を抑制する機能を有する「間接」線条体出力経路の一部である。これらのニューロンの樹状コンパートメントにおけるcAMPおよび/またはcGMPシグナル伝達のPDE10A調節は、MSNへの皮質/視床入力のフィルタリングに関与している可能性がある。さらに、PDE10Aは、黒質および淡蒼球でのGABA放出の調節に関与している可能性がある(Seeger, T.F. et al., *Brain Research*, 2003, 985, 113-126)。PDE10Aの阻害によって、歩行運動低下、条件回避反応(CAR)の阻害、およびラット聴覚ゲーティングモデルにおける活性などの線条体活性化および行動抑制が生じ、それはホスホジエステラーゼ10A型の阻害剤が新たな種類の抗精神病薬を代表するものであることを示唆している。

20

30

【0004】

PDE10Aの生理的役割およびPDE10A阻害剤の治療上での有用性に関する仮説が一部において、最初の広範囲にプロファイルされたこの標的についての薬理的手段である化合物、パパベリンを用いた研究(J. A. Siuciak et al., 同所)から導き出される。PDE10A阻害剤であるパパベリンは、いくつかの抗精神病薬モデルにおいて活性であることが明らかになっている。パパベリンは、ラットにおいてD₂受容体拮抗薬であるハロペリドールの強硬症効果を強めたが、それ自体で強硬症を引き起こさなかった(WO03/093499)。パパベリンは、PCPによって誘発されるラットでの活動過剰を低下させたが、アンフェタミン誘発活動過剰の低下はあまり大きくなかった(WO03/093499)。これらのモデルは、PDE10A阻害が理論的検討から予想される古典的な抗精神病薬を生み出す可能性につながることを示唆するものである。しかしながら、効力および選択性が比較的低いことならびに全身投与後の曝露半減期が非常に短いことに関して、パパベリンについては制限が大きい。PDE10Aの阻害がラットでの注意セット移行(attentional set-shifting)における亜慢性PCP誘発欠陥を逆転させることが認められており、それはPDE10A阻害剤が統合失調症関連の認知障害を改善する可能性があることを示唆している(Rodfer et al., *Eur. J. Neurosci.*, 4(2005)1070-1076)。

40

【0005】

改善された効力、選択性および薬物動態特性を有する新たな種類のPDE10A阻害剤

50

の発見により、PDE10Aの生理学およびこの酵素を阻害することの治療的有用性の可能性をさらに調べられることとなった。その新たな種類の阻害剤の例としては、MP-10 (PF-2545920: 2 - { 4 - [1 - メチルピリジン - 4 - イル - 1 - H - ピラゾール - 3 - 3ly] フェノキシメチル } - キノリン) および TP-10、すなわち 2 - { 4 - [ピリジン - 4 - イル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 - H - ピラゾール - 3 - 3ly] フェノキシメチル } - キノリンがある。これらの化合物は、統合失調症治療への療法的アプローチを提供するものである (C. J. Schmidt et al.、同所; S. M. Grauer et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, fast forward DOI 10.1124 JPET 109.155994 参照)。統合失調症の齧歯類モデルにおける陽性シグナルには、条件回避反応 (CAR) の減弱、アンフェタミン誘発ドーパミン放出もしくはフェンシクリジン (PCP) 介在 NMDA 受容体遮断によって生じる活動亢進の阻害、薬理的に障害された社会的もしくは物体認識の減弱、およびアポモルヒネ誘発よじ登りの拮抗作用などがある。これらを総合して、これらのデータは、統合失調症と関連している三つの症候群 (陽性症状、陰性症状および認知機能障害) 全ての広範囲の抑制を示唆している (C. J. Schmidt et al.、同所; S. M. Grauer et al.、同所参照)。

10

【0006】

統合失調症を越えて、選択的 PDE10 阻害薬は、ハンチントン舞蹈病の治療に使える可能性があり (S. H. Francis et al., Physiol. Rev., 91 (2011) 651 - 690)、それらは薬物乱用障害に対する治療的選択肢となり得る (F. Sotty et al., J. Neurochem., 109 (2009) 766 - 775)。さらに、PDE10A 阻害剤が肥満およびインシュリン非依存性糖尿病の治療において有用となり得ることが示唆されている (例えば WO2005/120514、WO2005/012485、Cantin et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 2869 - 2873 参照)。

20

【0007】

要約すると、PDE10Aの阻害剤は、認知機能障害などの統合失調症に関係する症状等の神経障害および精神障害、特に統合失調症および関連障害の治療または予防に対して有望な治療的アプローチを提供するものである。

30

【0008】

PDE10Aの阻害剤であるいくつかの化合物群が当業界で報告されており、最近の化合物群には、

ピリド [3 , 2 - e] ピリダジン類 (WO2007/137819、WO2007/137820、WO2009/068246、WO2009/068320、WO2009/070583 および WO2009/070584 参照) ;

4 - 置換されたフトラジン類およびキナゾリン類 (WO2007/085954、WO2007/022280、WO2007/096743、WO2007/103370、WO2008/020302、WO2008/006372 および WO2009/036766) ;

40

4 - 置換されたシンナゾリン類 (WO2006/028957、WO2007/098169、WO2007/098214、WO2007/103554、WO2009/025823 および WO2009/025839 参照) ;

イソキノリン類およびイソキノリノン類 (WO2007/100880 および WO2009/029214 参照) ;

MP10 および MP10 様化合物 (US2007/0155779、WO2008/001182 および WO2008/004117) ; ならびに

ベンゾジアゼピン類 (WO2007/082546 参照)

50

がある。

【0009】

さらなる総覧については、T. Chappie et al. Current Opinion in Drug Discovery & Development 12(4), (2009) 458-467) およびそこに引用の文献も参照する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第2003/093499号

【特許文献2】国際公開第2005/120514号

10

【特許文献3】国際公開第2005/012485号

【特許文献4】国際公開第2007/137819号

【特許文献5】国際公開第2007/137820号

【特許文献6】国際公開第2009/068246号

【特許文献7】国際公開第2009/068320号

【特許文献8】国際公開第2009/070583号

【特許文献9】国際公開第2009/070584号

【特許文献10】国際公開第2007/085954号

【特許文献11】国際公開第2007/022280号

【特許文献12】国際公開第2007/096743号

20

【特許文献13】国際公開第2007/103370号

【特許文献14】国際公開第2008/020302号

【特許文献15】国際公開第2008/006372号

【特許文献16】国際公開第2009/036766号

【特許文献17】国際公開第2006/028957号

【特許文献18】国際公開第2007/098169号

【特許文献19】国際公開第2007/098214号

【特許文献20】国際公開第2007/103554号

【特許文献21】国際公開第2009/025823号

【特許文献22】国際公開第2009/025839号

30

【特許文献23】国際公開第2007/100880号

【特許文献24】国際公開第2009/029214号

【特許文献25】米国特許出願公開第2007/0155779号明細書

【特許文献26】国際公開第2008/001182号

【特許文献27】国際公開第2008/004117号

【特許文献28】国際公開第2007/082546号

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】C. J. Schmidt et al, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 325(2008)681-690.

40

【非特許文献2】A. Nishi, The Journal of Neuroscience 2008, 28, 10450-10471.

【非特許文献3】Seeger, T.F. et al. Brain Research, 2003, 985, 113-126.

【非特許文献4】Rodefer et al., Eur. J. Neurosci., 4(2005)1070-1076.

【非特許文献5】S.M. Grauer et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, fast forward DOI 10.1124 JPET.109.155

50

994

【非特許文献6】S. H. Francis et al., *Physiol. Rev.*, 91 (2011) 651 - 690.

【非特許文献7】F. Sotty et al., *J. Neurochem.*, 109 (2009) 766 - 775.

【非特許文献8】Cantin et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 2869 - 2873.

【非特許文献9】T. Chappie et al. *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 12 (4), (2009) 458 - 467.

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

先行技術の化合物の一部が50 nM未満のIC₅₀値を有する効果的にPDE10Aを阻害することが知られているが、PDE10Aを阻害する化合物が現在もなお必要とされている。特に、下記の特徴の一つを有する化合物が常に必要とされている。

【0013】

i. 特には他の10種類のホスホジエステラーゼファミリーPDE1から9、11ならびにそれらの異なる遺伝子変異体の阻害と比較したPDE10Aの選択的阻害；PDE10Aリガンドとの相互作用によって望ましくない副作用が生じる可能性がある分子受容体、輸送体、チャンネル、酵素その他の生体分子に関する好適な選択性；

20

ii. 例えば肝細胞などのヒト細胞における各種動物種（例えば、ラットまたはヒト）からの肝臓ミクロソームにおいてイン・ビトロで測定された代謝安定性、特にはミクロソーム安定性；

iii. シトクロムP450 (CYP) 酵素の阻害が全くないかごく低いこと。シトクロムP450 (CYP) は、酵素活性（オキシダーゼ）を有するヘムタンパク質のスーパーファミリーの名称である。それらは、哺乳動物における薬物または生体異物などの異種物質の分解（代謝）に特に重要でもある。ヒト身体におけるCYPのタイプおよびサブタイプの主たる代表例は、CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6およびCYP3A4である。CYP3A4阻害剤（例えば、グレープフルーツジュース、シメチジン、エリスロマイシン）を、この酵素系によって分解されることでその酵素上の同一結合部位に関して競合する医薬物質と同時に使用する場合、その分解が減速され得ることから、投与された医薬物質の効果および副作用が望ましくない形で強化され得る。

30

【0014】

iv. 好適な水溶解度 (mg/mL)；

v. 好適な薬物動態（血漿中または組織、例えば脳における本発明の化合物の濃度の時間経過）。その薬物動態は、次のパラメータ：半減期、分布容量 (L·kg⁻¹)、血漿クリアランス (L·h⁻¹·kg⁻¹)、AUC (曲線下面積、濃度 - 時間曲線下面積 (ng·h·L⁻¹))、経口生物学的利用能、(用量正規化した経口投与後AUCおよび静脈投与後AUCの比)、いわゆる脳 - 血漿比 (脳組織でのAUCおよび血漿でのAUCの比) によって説明することができる。

40

【0015】

vi. hERGチャンネルの遮断がないことまたはごくわずかであること。hERGチャンネルを遮断する化合物は、QT間隔の延長を生じることから、心調律の重篤な乱れを生じ得る（例えば、いわゆる「心室頻拍」）。hERGチャンネルを遮断する化合物の能力は、文献に記載されている放射標識ドフェチリドによる置換アッセイによって求めることができる (G. J. Diaz et al., *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 50 (2004), 187 - 199)。このドフェチリドアッセイでIC₅₀が相対的に

50

小さいということは、強力な h E R G 遮断の確率が相対的に高いことを意味する。さらに、h E R G チャンネルの遮断は、いわゆる全細胞パッチクランプ法により、h E R G チャンネルでトランスフェクションされた細胞についての電気生理学的実験によって測定することができる。(G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199)。

【0016】

v i i . 脳での高遊離画分。すなわちタンパク質に結合した化合物の画分は低くなければならない。

【0017】

v i i i . 低い親油性。

【課題を解決するための手段】

【0018】

従って本発明は、低濃度で P D E 1 0 A を阻害する化合物を提供するという目的に基づくものである。

【0019】

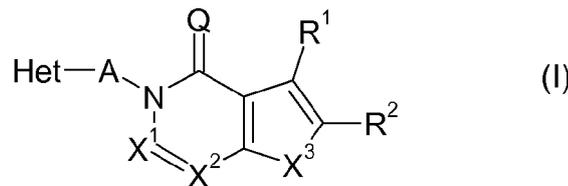
当該化合物はさらに、上記の i から v i i i の特徴、特に P D E 1 0 A 阻害に関する高い選択性、他のホスホジエステラーゼに関する高い選択性、例えば代謝安定性向上、特にミクロソームおよび/または細胞質安定性、H E R G 受容体に対する低い親和性、シトクロム P 4 5 0 (C Y P) 酵素の低い阻害、好適な水溶解度および好適な薬物動態のうちの少なくとも一つを示すことを意図するものである。

【0020】

この目的および別の目的は、下記の一般式 I の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体ならびにそれらの医薬として好適な塩によって達成される。

【0021】

【化1】



30

式中、

Q は O または S であり；

X¹ は N または C H であり；

X² は N または C - R⁷ であり；

X³ は O、S、- X⁴ = C (R⁸) - (C (R⁸) は R² を有する炭素原子に結合している。)、または

- X⁵ = C (R⁹) - (X⁵ は R² を有する炭素原子に結合している。) であり；

40

X⁴ は N または C - R⁹ であり；

X⁵ は N であり；

H e t は、

i . 置換されていないか、1、2、3もしくは4個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良い環員として1個もしくは2個の窒素原子および適宜に O、S および N から選択される別のヘテロ原子を有する単環式ヘタリール、

i i . 環員として1個もしくは2個の窒素原子および適宜に O、S および N から選択される別のヘテロ原子を有する縮合二環式ヘタリール、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル (二環式ヘタリール、ベンゾチエニルおよびベンゾフリルは互いに独立に、置換されていないか、1、2、3もしくは4個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良い

50

。)、および

i i i . 環員として1個もしくは2個の窒素原子および適宜にO、SおよびNから選択される別のヘテロ原子を有する単環式ヘタリール基を有し、単環式ヘタリールに加えて、1、2もしくは3個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良いフェニルから選択され、

R^x は、H、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、OH、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、O- $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、ベンジルオキシ、 $C(O)O - (C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、O- $(C_1 - C_4 - \text{アルキル}) - CO_2H$ 、 $N(R^{x1})(R^{x2})$ 、 $C(O)N(R^{x1})(R^{x2})$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル} - N(R^{x1})(R^{x2})$ 、 $-NR^{x3} - C(O) - N(R^{x1})(R^{x2})$ 、 $NR^{x3} - C(O)O - (C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{x3}) - SO_2 - R^{x4}$ 、フェニル、CN、 $-SF_5$ 、 $-OSF_5$ 、 $-SO_2R^{x4}$ 、 $-SR^{x4}$ およびトリメチルシリルからなる群から選択され、 R^{x1} 、 R^{x2} 、 R^{x3} および R^{x4} は互いに独立に水素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキルおよび $C_3 - C_6$ -シクロアルキルからなる群から選択され、または R^{x1} および R^{x2} がそれらが結合しているN原子とともに3から7員の窒素複素環を形成しており、それは環員としてO、N、S、SO および SO_2 の群から選択される1、2もしくは3個の別の異なるもしくは同一のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を有していても良く、 $C_1 - C_4$ -アルキルから選択される1、2、3、4、5もしくは6個の置換基を有していても良く；

または隣接する炭素原子で結合している2個の基 R^x が縮合した5員もしくは6員の飽和炭素環基またはO、SおよびNから選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を環員として有する縮合した5員もしくは6員の複素環基を形成していても良く；

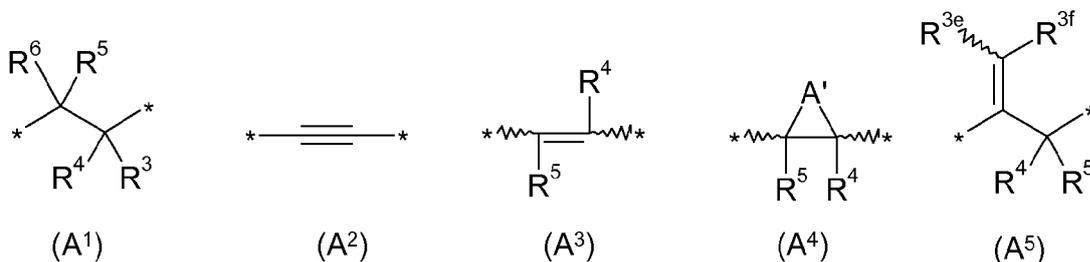
R^1 は、水素、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_2 - C_4$ -アルケニルオキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CN、 $NR^{x1}R^{x2}$ 、 $NR^{x1}R^{x2} - C_1 - C_4$ -アルコキシおよび部分 $Y^1 - Cyc^1$ からなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_2 - C_4$ -アルケニルオキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CNおよび $NR^{x1}R^{x2}$ からなる群から選択され；

A は、下記の基 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 または A^5 :

【0022】

【化2】



(式中、*は、それぞれH e t および窒素原子への結合箇所を示す。)のうちの一つを表

10

20

30

40

50

し；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は互いに独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルからなる群から選択され、または基がそれらが結合している炭素原子とともに、環員として1個もしくは2個の隣接しないヘテロ原子を有する飽和3から6員炭素環もしくは飽和3から6員複素環を形成しており、前記炭素環および前記複素環は置換されていないか、フッ素およびメチルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基を有していても良く、または基 R^3 、 R^4 または基 R^5 、 R^6 がそれらが結合している炭素原子とともに、環員として1個もしくは2個の隣接しないヘテロ原子を有する飽和3から6員炭素環もしくは飽和3から6員複素環を形成しており、前記炭素環および前記複素環は置換されていないか、フッ素およびメチルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基を有していても良く；

10

A は、O、 NR^{3a} 、 $CR^{3b}R^{3c}$ または直鎖 $C_2 - C_3$ -アルカンジイルであり、 $C_2 - C_3$ -アルカンジイルの CH_2 -部分のうちの一つが酸素または NR^{3a} によって置き換わっていても良く、 $C_2 - C_3$ -アルカンジイルの水素原子のうち1、2、3もしくは4個が基 R^{3d} によって置き換わっていても良く、

R^{3a} は水素または $C_1 - C_4$ -アルキルであり、

R^{3b} 、 R^{3c} は互いに独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され、または R^{3b} および R^{3c} が一緒となって $C_2 - C_3$ -アルカンジイルを形成しており；

20

R^{3d} は、ハロゲンおよび $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され；

R^{3e} 、 R^{3f} は互いに独立に、水素および $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され；

R^7 は、水素、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_2 - C_4$ -アルケニルオキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CN、 $NR^{x1}R^{x2}$ 、 $NR^{x1}R^{x2} - C_1 - C_4$ -アルコキシおよび部分 $Y^2 - Cy^c^2$ からなる群から選択され；

30

R^8 は、水素、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_2 - C_4$ -アルケニルオキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CNおよび $NR^{x1}R^{x2}$ からなる群から選択され；

R^9 は、水素、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_2 - C_4$ -アルケニルオキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CN、 $NR^{x1}R^{x2}$ 、 $NR^{x1}R^{x2} - C_1 - C_4$ -アルコキシおよび部分 $Y^3 - Cy^c^3$ からなる群から選択され；

40

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 は互いに独立に、化学結合、 CH_2 、O、O- CH_2 、 NR^y 、 $NR^y - CH_2$ 、 $NR^y - S(O)_2$ 、S、S(O)、S(O)₂、1,2-エタンジイル、1,2-エテンジイルまたは1,2-エチンジイルであり、 R^y は、水素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルホニル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキルスルホニルからなる群から選択され；

50

Cyc¹、Cyc²、Cyc³は互いに独立に、フェニル、ナフチル、4から8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環基、飽和もしくは部分不飽和の7から10員の二環式複素環基、5員もしくは6員の単環式ヘタリール、および8から10員の二環式ヘタリールからなる群から選択される基であり、前記飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環基および二環式複素環基は環員としてO、S、SO、SO₂およびNから選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子もしくはヘテロ原子含有基を有しており、前記5員もしくは6員の単環式ヘタリールおよび前記8から10員の二環式ヘタリールは環員としてO、SおよびNから選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子を有しており、

フェニル、ナフチル、前記飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環基および二環式複素環基ならびに前記単環および芳香族二環式複素環基は置換されていないか、1、2、3、4もしくは5個の基R^{C1}または1個の基Y - R^{C2}および0、1、2、3もしくは4個の基R^{C1}を有しており；

R^{C1}は、水素、ハロゲン、OH、CN、NO₂、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルキルスルファニル、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルコキシ、シアノ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-フルオロアルキル、C₁-C₄-フルオロアルコキシ、C₁-C₄-アルキルスルホニル、C(O)R^a、Z-C(O)OR^b、Z-C(O)NR^cR^d、S(O)₂NR^cR^dおよびZ-NR^eR^fから選択され、

R^aは、C₁-C₄-アルキルおよびC₁-C₄-フルオロアルキルからなる群から選択され、

R^bは、水素、C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニルおよびC₁-C₄-フルオロアルキルからなる群から選択され、

R^c、R^dは、水素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシおよびC₁-C₄-フルオロアルコキシからなる群から選択され、

R^e、R^fは、水素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシおよびC₁-C₄-フルオロアルコキシからなる群から選択され、

Zは共有結合またはC₁-C₄-アルカンジイルであり、

または隣接する炭素原子に結合している2個の基R^{C1}が、環員としてO、SおよびNから選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する縮合した5員もしくは6員の炭素環基または縮合した5員もしくは6員の複素環基を形成していても良く；

または同一の炭素原子に結合した2個の基R^{C1}が、環員としてO、SおよびNから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有するスピロ5員もしくは6員の炭素環基またはスピロ5員もしくは6員の複素環基を形成していても良く、

または同一の炭素原子に結合した2個の基R^{C1}が酸素原子を形成していても良く、

前記縮合基および前記スピロ基は置換されていないか、1、2、3もしくは4個の基R^{C3}を有しており；

Yは、化学結合、CH₂、O、O-CH₂、S(O)₂、NR^y、NR^y-CH₂またはNR^y-S(O)₂であり、R^yは、水素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキルカルボニル、C₁-C₄-アルキルスルホニル、C₁-C₄-フルオロアルキルスルホニルからなる群から選択され；

R^{C2}は、フェニル、3から7員の飽和もしくは部分不飽和の単環炭素環基、環員としてO、SおよびNから選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する3から7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環基、および環員としてO、SおよびNから選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員のヘテロ芳香族基からなる群から選択される炭素環もしくは複素環基であり、前記炭素環基および前記複素環基は置換されていないか、1、2、3、4もしくは5個の基R^{C3}を有しており；

R^{C3}は、水素、ハロゲン、OH、CN、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、シアノ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-フルオロアルキル、C₁-C₄-

10

20

30

40

50

フルオロアルコキシ、 $C_2 - C_6$ -アルケニル、 $C(O)R^a$ 、ベンジル、 $Z - C(O)OR^b$ 、 $Z - C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ および $Z - NR^eR^f$ から選択され、 Z 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e および R^f は上記で定義の通りであるが、同一原子で結合している2個の基 R^c が酸素原子を形成していても良く；

ただし、 X^3 が O または S である場合、基 R^1 および R^7 のうちの少なくとも一つが、それぞれ部分 $Y^1 - Cyc^1$ または $Y^2 - Cyc^2$ であり；

ただし、 X^3 が $X^4 = C(R^8)$ である場合、基 R^1 、 R^7 および R^9 のうちの一つまたは二つが、それぞれ部分 $Y^1 - Cyc^1$ 、 $Y^2 - Cyc^2$ または $Y^3 - Cyc^3$ であり；

ただし、 X^3 が $X^5 = C(R^9)$ である場合、基 R^1 、 R^7 および R^9 のうちの一つまたは二つが、それぞれ部分 $Y^1 - Cyc^1$ 、 $Y^2 - Cyc^2$ または $Y^3 - Cyc^3$ である。

10

【0023】

従って本発明は、一般式 I の化合物、それらの互変異性体、それらの水和物、式 I の化合物の医薬として好適な塩、式 I の化合物のプロドラッグおよび前記式 I の化合物のプロドラッグ、互変異性体もしくは水和物の医薬として好適な塩に関するものである。

【0024】

式 I の化合物、それらの塩、それらのプロドラッグ、それらの水和物およびそれらの互変異性体は、低濃度であっても PDE10A を効果的に阻害する。それらはさらに、PDE3 または PDE4 などの他のホスホジエステラーゼの阻害に関する PDE10A の阻害に 20 関係する高い選択性によって区別される。本発明の化合物はさらに、上記の特徴 i i . から v i i i . のうちの1以上を有していても良い。

20

【0025】

従って、式 I の化合物、それらの塩、それらのプロドラッグ、それらの水和物およびそれらの互変異性体は、ホスホジエステラーゼ 10A 型の阻害によって治療または抑制することができる生物、特にヒトでの障害および状態の治療において特に好適である。

【0026】

従って本発明は、医薬、ホスホジエステラーゼ 10A 型の阻害によって治療可能である障害または状態の治療に好適な医薬の製造における、式 I のカルボキサミド化合物、それらの互変異性体、それらの水和物およびそれらの医薬として好適な塩の使用に関するもの 30 でもある。

30

【0027】

本発明はさらに、医薬、特にホスホジエステラーゼ 10A 型の阻害によって治療可能な障害または状態の治療に好適な医薬に関するものである。当該医薬は、本明細書に記載の式 I の少なくとも一つの化合物、または前記化合物 I の互変異性体、または水和物もしくはプロドラッグ、または式 I の化合物の医薬として好適な塩または式 I の化合物の互変異性体、水和物もしくはプロドラッグの医薬として好適な塩を含む。

【発明を実施するための形態】

【0028】

「式 I の化合物」および「化合物 I」という用語は、同義語として使用される。

40

【0029】

「プロドラッグ」という用語は、イン・ビボで代謝されて本発明の式 I の化合物となる化合物を意味する。プロドラッグの代表例は、例えば C. G. Wermuth (editor): The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, pp. 671 - 715 に記載されている。それには、例えばリン酸エステル、カーバメート、アミノ酸、エステル、アミド、ペプチド、尿素などがある。この場合における好適なプロドラッグは、例えば、OH基またはNH₂基を有し、そのOHまたはNH₂基がエステル/アミド/ペプチド連結を形成している化合物 I の誘導体、すなわちOHまたはNH₂基の水素原子の一つが、C₁ - C₄ - アルキルカルボニル基によって、例えばアセチル、プ 50

50

ロピオニル、*n*-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニルまたは *tert*-ブチルカルボニル(ピバロイル)によって、ベンゾイルによって、またはアミノ酸のカルボニル基を介してOHまたはNH₂基の酸素または窒素に連結されているアミノ酸(例えば、グリシン、アラニン、セリン、フェニルアラニンなど)から誘導されるアシル基によって置換されているものであることができる。さらなる好適なプロドラッグは、OH基もしくはNH₂基を有し、そのOH基もしくはNH₂基の水素原子のうちの一つが式 -C(=O)-O-CHR^p-O-C(=O)-R^qの基(R^pおよびR^qは互いに独立にC₁-C₄-アルキルである。)によって置き換わっている化合物Iのアルキルカルボニルオキシアルキルカーボネートもしくはカーバメートである。そのようなカーボネートおよびカーバメートについては、例えばJ. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322に記載されている。これらの基は代謝条件下で脱離させることができ、化合物Iとなる。従って、前記プロドラッグおよびそれらの医薬として許容される塩も本発明の一部である。

10

【0030】

「医薬として許容される塩」という用語は、対イオンが無機もしくは有機塩基および無機もしくは有機酸などの医薬として許容される無毒性の塩基もしくは酸から誘導されるカチオン性またはアニオン性塩化合物を指す。

【0031】

式Iの化合物またはそのプロドラッグもしくはN-オキサイドが酸性である場合、塩は無機および有機塩基などの医薬として許容される無毒性の塩基から製造することができる。無機塩基から誘導される塩には、対イオンがアルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛イオンなどである塩などがある。特に好ましいものは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、およびナトリウムイオンである。医薬として許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1級、2級および3級アミン類、天然の置換されているアミン類などの置換されているアミン類、環状アミン類、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、ジベンジルエチレン-ジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチル-モルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ペペラジン、ペペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩などがある。

20

30

【0032】

式Iの化合物またはそのプロドラッグもしくはN-オキサイドが塩基性である場合、塩は、無機および有機酸などの医薬として許容される無毒性の酸から製造することができる。そのような酸には、酢酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタン
スルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、*p*-トルエン
スルホン酸などがある。特に好ましいものは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、フマル酸および酒石酸である。本明細書で使用される場合、式Iの化合物に言及することが、医薬として許容される塩を含むことを意味することは理解されよう。

40

【0033】

本発明の化合物は、ジアステレオマーの混合物または2種類のジアステレオマーのうち一方が豊富であるジアステレオマーの混合物、または実質的にジアステレオマー的に純粋な化合物(ジアステレオマー過剰 *d e* > 90%)の形態であることができる。その化合物は好ましくは、実質的にジアステレオマー的に純粋な化合物(ジアステレオマー過剰 *d e*

50

> 90%)の形態である。本発明の化合物Iはさらに、エナンチオマーの混合物(例えばラセミ体として)、2種類のエナンチオマーのうち一方が豊富であるエナンチオマーの混合物、または実質的にエナンチオマー的に純粋な化合物(エナンチオマー過剰 $e e > 90\%$)の形態であることができる。エナンチオマー的に純粋なまたはジアステレオマー的に純粋な化合物を用いることが好ましい。

【0034】

本発明はさらに、式Iに描かれている原子のうち1以上が、その安定な、好ましくは非放射性の同位体によって置き換わっている(例えば、水素が重水素に、 ^{12}C が ^{13}C に、 ^{14}N が ^{15}N に、 ^{16}O が ^{18}O に)、そして好ましくは少なくとも1個の水素原子が重水素原子によって置き換わっている本明細書で定義の化合物に関するものである。当然のことながら、本発明による化合物は、天然に生じるより個々の同位体を多く含むことから、いずれにしても化合物Iに存在する。

10

【0035】

固体での式Iの化合物およびその塩は、複数の結晶構造(多形)で存在する可能性があり、水和物または他の溶媒和物の形態でも存在し得る。本発明は、化合物Iの多形またはその塩ならびに水和物または他の溶媒和物を含む。

【0036】

本願記載に関連して、別段の断りがない限り、「アルキル」、「アルケニル」、「アルコキシ」、「アルケニルオキシ」、「フルオロアルキル」、「フルオロアルコキシ」、「シクロアルキル」、「フッ素化シクロアルキル」、「アルキレン」、「アルカンジイル」、「ヘタリール」という用語ならびに「アルキルカルボニル」、「アルキルスルファニル」、「アルキルスルホニル」、「フルオロアルキルスルホニル」、「ヒドロキシルアルキル」、「シアノアルキル」、「アルコキシアルキル」、「アルコキシアルコキシ」、「アルキルスルファニルアルキル」、「アルキルスルファニルアルコキシ」および「ヘタリールメチル」などのそれらから誘導される基は、個々の基の群を表す。非環状基「アルキル」、「アルケニル」、「アルコキシ」、「アルケニルオキシ」、「フルオロアルキル」、「フルオロアルコキシ」、「アルキレン」、「アルカンジイル」の群およびそれらから誘導される基の群には常に、それぞれ分岐および非分岐の両方の「アルキル」、「アルケニル」、「アルコキシ」、「アルケニルオキシ」、「フルオロアルキル」、「フルオロアルコキシ」、「アルキレン」および「アルカンジイル」を含む。

20

30

【0037】

接頭辞 $C_n - C_m$ は、炭化水素単位中の個々の炭素数を示す。別段の断りがない限り、フッ素化置換基は好ましくは、1から5個の同一もしくは異なるフッ素原子を有する。

【0038】

「ハロゲン」という用語は、各場合で、フッ素、臭素、塩素またはヨウ素、特にフッ素、塩素または臭素を示す。

【0039】

他の意味の例には、次のものがある。

【0040】

アルキル、ならびに例えばアルキルカルボニル、アルキルスルファニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファニルアルキルおよびアルキルスルファニルアルコキシにおけるアルキル部分: 1以上のC原子、例えば1から4個の炭素原子を有する飽和、直鎖または分岐炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、n-ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピルおよび1,1-ジメチルエチルなどの $C_1 - C_4$ -アルキル。

40

【0041】

フルオロアルキルおよび例えばフルオロアルキルスルホニルにおけるフルオロアルキル部分: 水素原子が部分的または完全にフッ素原子によって置き換わっている、通常は1から4個のC原子、特に1個もしくは2個のC原子を有する上記のアルキル基($C_1 - C_2$ -フルオロアルキル)、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

50

ル、2 - フルオロエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2 - フルオロ - 1 - メチルエチル、2, 2 - ジフルオロ - 1 - メチルエチル、2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル、2 - フルオロプロピル、3 - フルオロプロピル、2, 2 - ジフルオロプロピル、2, 3 - ジフルオロプロピル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、1 - (フルオロメチル) - 2 - フルオロエチル、4 - フルオロブチル、およびノナフルオロブチル。

【0042】

シクロアルキル、および例えばシクロアルコキシまたはシクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキルにおけるシクロアルキル部分：3以上のC原子、例えば3、4、5、6もしくは7個の炭素環員を有する単環式の飽和炭化水素基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル。

10

【0043】

フッ素化シクロアルキル：水素原子のうち少なくとも1個、例えば1、2、3、4、5もしくは6個がフッ素原子によって置き換わっているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルなどの3以上のC原子、例えば3、4、5、6もしくは7個の炭素環員を有する単環式の飽和炭化水素基、例えば1 - フルオロシクロプロピル、2 - フルオロシクロプロピル、2, 2 - ジフルオロシクロプロピル、1, 2 - ジフルオロシクロプロピル、2, 3 - ジフルオロシクロプロピルなど。

20

【0044】

シクロアルコキシ：酸素原子を介して連結している上記で定義のシクロアルキル基、例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシ。

【0045】

シクロアルキルアルキル：アルキレン基を介して、特にメチレン、1, 1 - エチレンまたは1, 2 - エチレン基を介して連結している上記で定義のシクロアルキル基、例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルまたはシクロヘキシルメチル。

【0046】

アルケニルおよび例えばアルケニルオキシにおけるアルケニル部分：2以上のC原子、例えば2から4個の炭素原子およびいずれかの位置の1個のC = C - 二重結合を有するモノ不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素基、例えばエテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - メチルエテニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、1 - メチル - 1 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - メチル - 2 - プロペニルおよび2 - メチル - 2 - プロペニルなどのC₂ - C₄ - アルケニル。

30

【0047】

アルコキシまたは例えばアルコキシアルキルおよびアルコキシアルコキシにおけるアルコキシ部分：O原子を介して分子の残りの部分に連結されている好ましくは1から4個のC原子を有する上記で定義のアルキル基、例えばメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、1 - メチルエトキシ、ブトキシ、1 - メチルプロポキシ、2 - メチルプロポキシまたは1, 1 - ジメチルエトキシ。

40

【0048】

フルオロアルコキシ：基の水素原子が部分的または完全にフッ素原子によって置き換わっている上記のアルコキシ、すなわち、例えばC₁ - C₄ - フルオロアルコキシ、特にC₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、例えばフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2 - フルオロプロポキシ、3 - フルオロプロポキシ、2, 2 - ジフルオロプロポキシ、2, 3 - ジフルオロプロポキシ、3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、1 - (フルオロメチル) - 2 - フルオロエトキシ、具体的にはフ

50

ルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシまたは2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ。

【0049】

ヒドロキシアルキル：1個の水素原子がOH基によって置き換わっている通常は1から4個のC原子を有するアルキル基。その例には、 $\text{CH}_2 - \text{OH}$ 、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - ヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシプロピル、1 - メチル - 1 - ヒドロキシエチル、1 - メチル - 2 - ヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシブチル、3 - ヒドロキシブチル、4 - ヒドロキシブチル、1 - メチル - 2 - ヒドロキシプロピル、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエチル、1 - メチル - 1 - ヒドロキシプロピルなどがある。

10

【0050】

シアノアルキル：1個の水素原子がCN基によって置き換わっている通常は1から4個のC原子を有するアルキル基。その例には、 $\text{CH}_2 - \text{CN}$ 、1 - シアノエチル、2 - シアノエチル、1 - シアノプロピル、2 - シアノプロピル、1 - メチル - 1 - シアノエチル、1 - メチル - 2 - シアノエチル、3 - シアノプロピル、2 - シアノブチル、3 - シアノブチル、4 - シアノブチル、1 - メチル - 2 - シアノプロピル、1, 1 - ジメチル - 2 - シアノエチル、1 - メチル - 1 - シアノプロピルなどがある。

【0051】

アルコキシアルキル：1個の水素原子が、通常は1から4個のC原子を有するアルコキシ基によって置き換わっている、通常は1から4個のC原子を有するアルキル基。その例には、 $\text{CH}_2 - \text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2 - \text{OC}_2\text{H}_5$ 、n - プロポキシメチル、 $\text{CH}_2 - \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、n - ブトキシメチル、(1 - メチルプロポキシ)メチル、(2 - メチルプロポキシ)メチル、 $\text{CH}_2 - \text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、2 - (メトキシ)エチル、2 - (エトキシ)エチル、2 - (n - プロポキシ)エチル、2 - (1 - メチルエトキシ)エチル、2 - (n - ブトキシ)エチル、2 - (1 - メチルプロポキシ)エチル、2 - (2 - メチルプロポキシ)エチル、2 - (1, 1 - ジメチルエトキシ)エチル、2 - (メトキシ)プロピル、2 - (エトキシ)プロピル、2 - (n - プロポキシ)プロピル、2 - (1 - メチルエトキシ)プロピル、2 - (n - ブトキシ)プロピル、2 - (1 - メチルプロポキシ)プロピル、2 - (2 - メチルプロポキシ)プロピル、2 - (1, 1 - ジメチルエトキシ)プロピル、3 - (メトキシ)プロピル、3 - (エトキシ)プロピル、3 - (n - プロポキシ)プロピル、3 - (1 - メチルエトキシ)プロピル、3 - (n - ブトキシ)プロピル、3 - (1 - メチルプロポキシ)プロピル、3 - (2 - メチルプロポキシ)プロピル、3 - (1, 1 - ジメチルエトキシ)プロピル、2 - (メトキシ)ブチル、2 - (エトキシ)ブチル、2 - (n - プロポキシ)ブチル、2 - (1 - メチルエトキシ)ブチル、2 - (n - ブトキシ)ブチル、2 - (1 - メチルプロポキシ)ブチル、2 - (2 - メチルプロポキシ)ブチル、2 - (1, 1 - ジメチルエトキシ)ブチル、3 - (メトキシ)ブチル、3 - (エトキシ)ブチル、3 - (n - プロポキシ)ブチル、3 - (1 - メチルエトキシ)ブチル、3 - (n - ブトキシ)ブチル、3 - (1 - メチルプロポキシ)ブチル、3 - (2 - メチルプロポキシ)ブチル、3 - (1, 1 - ジメチルエトキシ)ブチル、4 - (メトキシ)ブチル、4 - (エトキシ)ブチル、4 - (n - プロポキシ)ブチル、4 - (1 - メチルエトキシ)ブチル、4 - (n - ブトキシ)ブチル、4 - (1 - メチルプロポキシ)ブチル、4 - (2 - メチルプロポキシ)ブチル、4 - (1, 1 - ジメチルエトキシ)ブチルなどがある。

20

30

40

【0052】

アルコキシアルコキシ：O原子を介して分子の残りの部分に連結されている、アルコキシ部分とアルキル部分の両方に通常は1から4個のC原子を有する上記で定義のアルコキシアルキル基。その例としては、 $\text{OCH}_2 - \text{OCH}_3$ 、 $\text{OCH}_2 - \text{OC}_2\text{H}_5$ 、n - プロポキシメトキシ、 $\text{OCH}_2 - \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、n - ブトキシメトキシ、(1 - メチルプロポキシ)メトキシ、(2 - メチルプロポキシ)メトキシ、 $\text{OCH}_2 - \text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、2 - (メトキシ)エトキシ、2 - (エトキシ)エトキシ、2 - (n - プロポキシ)エトキシ、2 - (1 - メチルエトキシ)エトキシ、2 - (n - ブトキシ)エトキシ、2 -

50

(1 - メチルプロポキシ)エトキシ、2 - (2 - メチルプロポキシ)エトキシ、2 - (1, 1 - ジメチルエトキシ)エトキシなどがある。

【0053】

アルキルカルボニル：カルボニル基を介して分子の残りの部分に連結されている、好ましくは1から4個のC原子を有する上記で定義のアルキル、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイルなど。

【0054】

アルキルスルファニルならびにアルキルスルファニルアルキルおよびアルキルスルファニルアルコキシにおけるアルキルスルファニル基：S原子を介して分子の残りの部分に連結されている、好ましくは1から4個のC原子を有する上記で定義のアルキル、例えばメチルスルファニル、エチルスルファニル、n - プロピルスルファニルなど。

10

【0055】

アルキルスルホニル：SO₂基を介して分子の残りの部分に連結されている、好ましくは1から4個のC原子を有する上記で定義のアルキル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、n - プロピルスルホニルなど。

【0056】

フルオロアルキルスルファニル：S原子を介して分子の残りの部分に連結している、好ましくは1から4個のC原子を有する上記で定義のフルオロアルキル、例えばフルオロメチルスルファニル、ジフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、2 - フルオロエチルスルファニル、2, 2 - ジフルオロエチルスルファニル、2, 2, 2 - トリフルオロエチルスルファニル、ペンタフルオロエチルスルファニル、2 - フルオロプロピルスルファニル、3 - フルオロプロピルスルファニル、2, 2 - ジフルオロプロピルスルファニル、2, 3 - ジフルオロプロピルスルファニル、およびヘプタフルオロプロピルスルファニル。

20

【0057】

フルオロアルキルスルホニル：SO₂基を介して分子の残りの部分に連結している、好ましくは1から4個のC原子を有する上記で定義のフルオロアルキル、例えばフルオロメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、2 - フルオロエチルスルホニル、2, 2 - ジフルオロエチルスルホニル、2, 2, 2 - トリフルオロエチルスルホニル、ペンタフルオロエチルスルホニル、2 - フルオロプロピルスルホニル、3 - フルオロプロピルスルホニル、2, 2 - ジフルオロプロピルスルホニル、2, 3 - ジフルオロプロピルスルホニル、およびヘプタフルオロプロピルスルホニル。

30

【0058】

アルキルスルファニルアルキル：1個の水素原子が通常は1から4個のC原子を有するアルキルスルファニル基によって置き換わっている、通常は1から4個のC原子を有するアルキル基。その例には、CH₂ - SCH₃、CH₂ - SC₂H₅、n - プロピルスルファニルメチル、CH₂ - SCH(CH₃)₂、n - ブチルスルファニルメチル、(1 - メチルプロブスルファニル)メチル、(2 - メチルプロブスルファニル)メチル、CH₂ - OC(CH₃)₃、2 - (メチルスルファニル)エチル、2 - (エチルスルファニル)エチル、2 - (n - プロピルスルファニル)エチル、2 - (1 - メチルエチルスルファニル)エチル、2 - (n - ブチルスルファニル)エチル、2 - (1 - メチルプロピルスルファニル)エチル、2 - (2 - メチルプロピルスルファニル)エチル、2 - (1, 1 - ジメチルエチルスルファニル)エチル、2 - (メチルスルファニル)プロピル、2 - (エチルスルファニル)プロピル、2 - (n - プロピルスルファニル)プロピル、2 - (1 - メチルエチルスルファニル)プロピル、2 - (n - ブチルスルファニル)プロピル、2 - (1 - メチルプロピルスルファニル)プロピル、2 - (2 - メチルプロピルスルファニル)プロピル、2 - (1, 1 - ジメチルエチルスルファニル)プロピル、3 - (メチルスルファニル)プロピル、3 - (エチルスルファニル)プロピル、3 - (n - プロピルスルファニル)プロピル、3 - (1 - メチルエチルスルファニル)プロピル、3 - (n - ブチルスルファニル)プロピル、3 - (1 - メチルプロピルスルファニル)プロピル、3 - (2 - メ

40

50

チルプロピルスルファニル)プロピル、3 - (1, 1 - ジメチルエチルスルファニル)プロピル、2 - (メチルスルファニル)ブチル、2 - (エチルスルファニル)ブチル、2 - (n - プロピルスルファニル)ブチル、2 - (1 - メチルエチルスルファニル)ブチル、2 - (n - ブチルスルファニル)ブチル、2 - (1 - メチルプロピルスルファニル)ブチル、2 - (2 - メチルプロピルスルファニル)ブチル、2 - (1, 1 - ジメチルエチルスルファニル)ブチル、3 - (メチルスルファニル)ブチル、3 - (エチルスルファニル)ブチル、3 - (n - プロピルスルファニル)ブチル、3 - (1 - メチルエチルスルファニル)ブチル、3 - (n - ブチルスルファニル)ブチル、3 - (1 - メチルプロピルスルファニル)ブチル、3 - (2 - メチルプロピルスルファニル)ブチル、3 - (1, 1 - ジメチルエチルスルファニル)ブチル、4 - (メチルスルファニル)ブチル、4 - (エチルスルファニル)ブチル、4 - (n - プロピルスルファニル)ブチル、4 - (1 - メチルエチルスルファニル)ブチル、4 - (n - ブチルスルファニル)ブチル、4 - (1 - メチルプロピルスルファニル)ブチル、4 - (2 - メチルプロピルスルファニル)ブチル、4 - (1, 1 - ジメチルエチルスルファニル)ブチルなどがある。

10

20

30

40

50

【0059】

「アルキレン」または「アルカンジイル」：通常は1から4個の炭素原子を有する飽和炭化水素鎖、例えばメチレン(-CH₂-)、1, 2 - エチレン(-CH₂CH₂-)、1, 1 - エタンジイル(-CH(CH₃)-)、1, 2 - プロパンジイル、1, 3 - プロパンジイル、1, 4 - ブタンジイル、1, 2 - ブタンジイル、1, 3 - ブタンジイル、1 - メチル - 1, 2 - プロパンジイル、2 - メチル - 1, 3 - プロパンジイル、1 - メチル - 1, 1 - エタンジイル、1 - メチル - 1, 2 - プロパンジイルなど。

【0060】

飽和もしくは部分不飽和の4から7員単環炭素環基には、環員として通常は4から7個の炭素原子を有する上記で定義のシクロアルキルおよびシクロアルケニルなどがあり、例えば1 - シクロブテン - 1 - イル、2 - シクロブテニル、1 - シクロペンテニル、2 - シクロペンテニル、1 - シクロヘキセニル、2 - シクロヘキセニル、3 - シクロヘキセニル、1 - シクロヘプテニル、2 - シクロヘプテニル、3 - シクロヘプテニルである。

【0061】

飽和もしくは部分不飽和の7から10員の二環炭素環基には、通常は環員として7から10個の炭素原子を有し、飽和であるか、1以上、例えば1個もしくは2個のC=C二重結合を有する、または二重結合が縮合ベンゼン環の一部であるモノ不飽和炭素環を含む二環式炭素環基などがあり、例えばビスクロ[2, 2, 1] - 1 - ヘプチル、ビスクロ[2, 2, 1] - 2 - ヘプチル、ビスクロ[2, 2, 1] - 7 - ヘプチル、ビスクロ[3, 3, 0] - 1 - オクチル、ビスクロ[3, 3, 0] - 2 - オクチル、ビスクロ[3, 3, 0] - 3 - オクチル、ビスクロ[2, 2, 2] - 1 - オクチル、ビスクロ[2, 2, 2] - 2 - オクチル、ビスクロ[3, 2, 1] - 1 - オクチル、ビスクロ[3, 2, 1] - 2 - オクチル、ビスクロ[3, 2, 1] - 6 - オクチル、ビスクロ[3, 2, 1] - 8 - オクチル、ビスクロ[4, 3, 0] - 1 - ノニル、ビスクロ[4, 3, 0] - 2 - ノニル、ビスクロ[4, 3, 0] - 3 - ノニル、ビスクロ[4, 3, 0] - 7 - ノニル、ビスクロ[4, 3, 0] - 8 - ノニル、ビスクロ[4, 4, 0] - 1 - デシル、ビスクロ[4, 4, 0] - 2 - デシル、ビスクロ[4, 4, 0] - 3 - デシル、ビスクロ[2, 2, 1] - ヘプタ - 2 - エン - 1 - イル、ビスクロ[2, 2, 1] - ヘプタ - 2 - エン - 2 - イル、ビスクロ[2, 2, 1] - ヘプタ - 2 - エン - 5 - イル、ビスクロ[2, 2, 1] - ヘプタ - 2 - エン - 7 - イル、ビスクロ[2, 2, 2] - オクタ - 2 - エン - 1 - イル、ビスクロ[2, 2, 2] - オクタ - 2 - エン - 2 - イル、ビスクロ[2, 2, 2] - オクタ - 2 - エン - 5 - イル、ビスクロ[2, 2, 2] - オクタ - 2 - エン - 7 - イル、ビスクロ[3, 3, 0] - 2 - オクテン - 1 - イル、ビスクロ[3, 3, 0] - 2 - オクテン - 2 - イル、ビスクロ[3, 3, 0] - 2 - オクテン - 3 - イル、ビスクロ[3, 3, 0] - 2 - オクテン - 4 - イル、ビスクロ[3, 3, 0] - 2 - オクテン - 5 - イル、ビスクロ[3, 3, 0] - 2 - オクテン - 6 - イル、ビスクロ[3, 3, 0] - 2 - オクテン - 7 -

イル、ビシクロ [3 , 3 , 0] - 2 - オクテン - 8 - イル、インデン - 1 - イル、インデン - 2 - イル、インデン - 4 - イル、インデン - 6 - イル、テトラヒドロ - 1 - ナフチル、テトラヒドロ - 2 - ナフチル、テトラヒドロ - 5 - ナフチル、テトラヒドロ - 6 - ナフチルなどである。

【 0 0 6 2 】

複素環：飽和もしくは部分不飽和であることができ、通常は 3、4、5、6、7 もしくは 8 個の環原子を有する単環式複素環基または通常は 7、8、9 もしくは 10 個の環原子を有する二環式複素環基であることができ、環原子のうちの通常は 1、2、3 もしくは 4 個、特には 1、2 もしくは 3 個が、環員としての炭素原子以外に、N、S もしくは O などのヘテロ原子または S (= O) または S (= O)₂ などのヘテロ原子基である複素環基。

10

【 0 0 6 3 】

飽和単環式複素環の例は、特には下記のものである。

【 0 0 6 4 】

- 環原子のうちの通常は 1、2 もしくは 3 個が、環員としての炭素原子以外に、N、S もしくは O などのヘテロ原子である通常は 3、4、5、6 もしくは 7 個の環原子を有する、飽和単環式複素環基。これらには、例えば、下記のものがある。

【 0 0 6 5 】

C - 結合の 3 員もしくは 4 員飽和環、例えば 2 - オキシラニル、2 - オキセタニル、3 - オキセタニル、2 - アジリジニル、3 - チエタニル、1 - アゼチジニル、2 - アゼチジニル。

20

【 0 0 6 6 】

C - 結合の 5 員飽和環、例えばテトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロチエン - 2 - イル、テトラヒドロチエン - 3 - イル、テトラヒドロピロール - 2 - イル、テトラヒドロピロール - 3 - イル、テトラヒドロピラゾール - 3 - イル、テトラヒドロピラゾール - 4 - イル、テトラヒドロイソオキサゾール - 3 - イル、テトラヒドロイソオキサゾール - 4 - イル、テトラヒドロイソオキサゾール - 5 - イル、1, 2 - オキサチオラン - 3 - イル、1, 2 - オキサチオラン - 4 - イル、1, 2 - オキサチオラン - 5 - イル、テトラヒドロイソチアゾール - 3 - イル、テトラヒドロイソチアゾール - 4 - イル、テトラヒドロイソチアゾール - 5 - イル、1, 2 - ジチオラン - 3 - イル、1, 2 - ジチオラン - 4 - イル、テトラヒドロイミダゾール - 2 - イル、テトラヒドロイミダゾール - 4 - イル、テトラヒドロオキサゾール - 2 - イル、テトラヒドロオキサゾール - 4 - イル、テトラヒドロオキサゾール - 5 - イル、テトラヒドロチアゾール - 2 - イル、テトラヒドロチアゾール - 4 - イル、テトラヒドロチアゾール - 5 - イル、1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル、1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、1, 3 - オキサチオラン - 2 - イル、1, 3 - オキサチオラン - 4 - イル、1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル、1, 3 - ジチオラン - 2 - イル、1, 3 - ジチオラン - 4 - イル、1, 3, 2 - ジオキサチオラン - 4 - イル。

30

【 0 0 6 7 】

C - 結合の 6 員の飽和環、例えばテトラヒドロピラン - 2 - イル、テトラヒドロピラン - 3 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イル、ピペリジン - 4 - イル、テトラヒドロチオピラン - 2 - イル、テトラヒドロチオピラン - 3 - イル、テトラヒドロチオピラン - 4 - イル、1, 3 - ジオキサン - 2 - イル、1, 3 - ジオキサン - 4 - イル、1, 3 - ジオキサン - 5 - イル、1, 4 - ジオキサン - 2 - イル、1, 3 - ジチアン - 2 - イル、1, 3 - ジチアン - 4 - イル、1, 3 - ジチアン - 5 - イル、1, 4 - ジチアン - 2 - イル、1, 3 - オキサチアン - 2 - イル、1, 3 - オキサチアン - 4 - イル、1, 3 - オキサチアン - 5 - イル、1, 3 - オキサチアン - 6 - イル、1, 4 - オキサチアン - 2 - イル、1, 4 - オキサチアン - 3 - イル、1, 2 - ジチアン - 3 - イル、1, 2 - ジチアン - 4 - イル、ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イル、ヘキサヒドロピリミジン - 4 - イル、ヘキサヒドロピリミジン - 5 - イル、ヘキサヒドロピラジン - 2 - イル、ヘキサヒドロピリダジン - 3 - イル、ヘキサヒドロピリダジ

40

50

ン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1 , 3 - オキサジン - 2 - イル、テトラヒドロ - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1 , 3 - オキサジン - 5 - イル、テトラヒドロ - 1 , 3 - オキサジン - 6 - イル、テトラヒドロ - 1 , 3 - チアジン - 2 - イル、テトラヒドロ - 1 , 3 - チアジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1 , 3 - チアジン - 5 - イル、テトラヒドロ - 1 , 3 - チアジン - 6 - イル、テトラヒドロ - 1 , 4 - チアジン - 2 - イル、テトラヒドロ - 1 , 4 - チアジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 1 , 4 - オキサジン - 2 - イル、テトラヒドロ - 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 5 - イル、テトラヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 6 - イル。

【 0 0 6 8 】

N - 結合の 5 員飽和環、例えばテトラヒドロピロール - 1 - イル、テトラヒドロピラゾール - 1 - イル、テトラヒドロイソオキサゾール - 2 - イル、テトラヒドロイソチアゾール - 2 - イル、テトラヒドロイミダゾール - 1 - イル、テトラヒドロオキサゾール - 3 - イル、テトラヒドロチアゾール - 3 - イル。

【 0 0 6 9 】

N - 結合の 6 員飽和環、例えばピペリジン - 1 - イル、ヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル、ヘキサヒドロピラジン - 1 - イル、ヘキサヒドロ - ピリダジン - 1 - イル、テトラヒドロ - 1 , 3 - オキサジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 1 , 3 - チアジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 1 , 4 - チアジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1 , 4 - オキサジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 2 - イル。

【 0 0 7 0 】

- 通常は 4、5、6 もしくは 7 個の環原子を有し、環員としての炭素原子以外に、環原子のうち通常は 1、2 もしくは 3 個が N、S もしくは O などのヘテロ原子である不飽和単環式複素環基。これらには例えば、下記のものなどがある。

【 0 0 7 1 】

C - 結合の 5 員の部分不飽和環、例えば 2 , 3 - ジヒドロフラン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロフラン - 3 - イル、2 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル、2 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル、4 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル、4 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエン - 3 - イル、2 , 5 - ジヒドロチエン - 2 - イル、2 , 5 - ジヒドロチエン - 3 - イル、4 , 5 - ジヒドロチエン - 2 - イル、4 , 5 - ジヒドロチエン - 3 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル、2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル、2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル、4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル、4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール - 2 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール - 3 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 5 H - ピロール - 2 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 5 H - ピロール - 3 - イル、4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル、2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル、4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル、4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 4 - イル、4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル、2 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル、2 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 4 - イル、2 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル、2 , 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル、2 , 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 4 - イル、2 , 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル、4 , 5 - ジヒドロイソチアゾール - 3 - イル、4 , 5 - ジヒドロイソチアゾール - 4 - イル、4 , 5 - ジヒドロイソチアゾール - 5 - イル、2 , 5 - ジヒドロイソチアゾール - 3 - イル、2 , 5 - ジヒドロイソチアゾール - 4 - イル、2 , 5 - ジヒドロイソチアゾール - 5 - イル、2 , 3 - ジヒドロイソチアゾール - 3 - イル、2 , 3 - ジヒドロイソチアゾール - 4 - イル、2 , 3 - ジヒドロイソチアゾール - 5 - イル、4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、4 , 5 - ジヒド

10

20

30

40

50

ロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル、 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル、
 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダ
 ザゾール - 4 - イル、 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル、 2 , 3 - ジヒド
 ロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル
 、 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル、 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 4 - イル
 、 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 5 - イル、 2 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル
 、 2 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 4 - イル、 2 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 5 - イル
 、 2 , 3 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル、 2 , 3 - ジヒドロオキサゾール - 4 - イル
 、 2 , 3 - ジヒドロオキサゾール - 5 - イル、 4 , 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル、
 4 , 5 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル、 4 , 5 - ジヒドロチアゾール - 5 - イル、 2 ,
 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル、 2 , 5 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル、 2 , 5 -
 ジヒドロチアゾール - 5 - イル、 2 , 3 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル、 2 , 3 - ジヒ
 ドロチアゾール - 4 - イル、 2 , 3 - ジヒドロチアゾール - 5 - イル、 1 , 3 - ジオキシ
 ール - 2 - イル、 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル、 1 , 3 - ジチオール - 2 - イル、 1
 , 3 - ジチオール - 4 - イル、 1 , 3 - オキサチオール - 2 - イル、 1 , 3 - オキサチオ
 ール - 4 - イル、 1 , 3 - オキサチオール - 5 - イル。

【 0 0 7 2 】

C - 結合の 6 員の部分不飽和環、例えば 2 H - 3 , 4 - ジヒドロピラン - 6 - イル、
 2 H - 3 , 4 - ジヒドロピラン - 5 - イル、 2 H - 3 , 4 - ジヒドロピラン - 4 - イル、
 2 H - 3 , 4 - ジヒドロピラン - 3 - イル、 2 H - 3 , 4 - ジヒドロピラン - 2 - イル、
 2 H - 3 , 4 - ジヒドロチオピラン - 6 - イル、 2 H - 3 , 4 - ジヒドロチオピラン - 5
 - イル、 2 H - 3 , 4 - ジヒドロチオピラン - 4 - イル、 2 H - 3 , 4 - ジヒドロチオピ
 ラン - 3 - イル、 2 H - 3 , 4 - ジヒドロチオピラン - 2 - イル、 1 , 2 , 3 , 4 - テト
 ラヒドロピリジン - 6 - イル、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン - 5 - イル、 1 ,
 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン
 - 3 - イル、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル、 2 H - 5 , 6 - ジヒド
 ロピラン - 2 - イル、 2 H - 5 , 6 - ジヒドロピラン - 3 - イル、 2 H - 5 , 6 - ジヒド
 ロピラン - 4 - イル、 2 H - 5 , 6 - ジヒドロピラン - 5 - イル、 2 H - 5 , 6 - ジヒド
 ロピラン - 6 - イル、 2 H - 5 , 6 - ジヒドロチオピラン - 2 - イル、 2 H - 5 , 6 - ジ
 ヒドロチオピラン - 3 - イル、 2 H - 5 , 6 - ジヒドロチオピラン - 4 - イル、 2 H - 5
 , 6 - ジヒドロチオピラン - 5 - イル、 2 H - 5 , 6 - ジヒドロチオピラン - 6 - イル、
 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル、 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリ
 ジン - 3 - イル、 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル、 1 , 2 , 5 , 6 -
 テトラヒドロピリジン - 5 - イル、 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル、
 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル、 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリ
 ジン - 3 - イル、 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル、 2 , 3 , 4 , 5 -
 テトラヒドロピリジン - 5 - イル、 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル、
 4 H - ピラン - 2 - イル、 4 H - ピラン - 3 - イル、 4 H - ピラン - 4 - イル、 4 H - チ
 オピラン - 2 - イル、 4 H - チオピラン - 3 - イル、 4 H - チオピラン - 4 - イル、 1 ,
 4 - ジヒドロピリジン - 2 - イル、 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、 1 , 4 - ジヒ
 ドロピリジン - 4 - イル、 2 H - ピラン - 2 - イル、 2 H - ピラン - 3 - イル、 2 H - ピ
 ラン - 4 - イル、 2 H - ピラン - 5 - イル、 2 H - ピラン - 6 - イル、 2 H - チオピラン
 - 2 - イル、 2 H - チオピラン - 3 - イル、 2 H - チオピラン - 4 - イル、 2 H - チオピ
 ラン - 5 - イル、 2 H - チオピラン - 6 - イル、 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - イル、
 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル、 1 , 2 -
 ジヒドロピリジン - 5 - イル、 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 6 - イル、 3 , 4 - ジヒドロ
 ピリジン - 2 - イル、 3 , 4 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、 3 , 4 - ジヒドロピリジン
 - 4 - イル、 3 , 4 - ジヒドロピリジン - 5 - イル、 3 , 4 - ジヒドロピリジン - 6 - イ
 ル、 2 , 5 - ジヒドロピリジン - 2 - イル、 2 , 5 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、 2 ,
 5 - ジヒドロピリジン - 4 - イル、 2 , 5 - ジヒドロピリジン - 5 - イル、 2 , 5 - ジヒ

10

20

30

40

50

, 3 - オキサジン - 6 - イル、4 H - 1, 3 - チアジン - 2 - イル、4 H - 1, 3 - チアジン - 4 - イル、4 H - 1, 3 - チアジン - 5 - イル、4 H - 1, 3 - チアジン - 6 - イル、6 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - イル、6 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル、6 H - 1, 3 - オキサジン - 5 - イル、6 H - 1, 3 - オキサジン - 6 - イル、6 H - 1, 3 - チアジン - 2 - イル、6 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル、6 H - 1, 3 - オキサジン - 5 - イル、6 H - 1, 3 - チアジン - 6 - イル、2 H - 1, 4 - オキサジン - 2 - イル、2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル、2 H - 1, 4 - オキサジン - 5 - イル、2 H - 1, 4 - オキサジン - 6 - イル、2 H - 1, 4 - チアジン - 2 - イル、2 H - 1, 4 - チアジン - 3 - イル、2 H - 1, 4 - チアジン - 5 - イル、2 H - 1, 4 - チアジン - 6 - イル、4 H - 1, 4 - オキサジン - 2 - イル、4 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル、4 H - 1, 4 - チアジン - 2 - イル、4 H - 1, 4 - チアジン - 3 - イル、1, 4 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル、1, 4 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル、1, 4 - ジヒドロピリダジン - 5 - イル、1, 4 - ジヒドロピリダジン - 6 - イル、1, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、1, 2 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、1, 2 - ジヒドロピラジン - 3 - イル、1, 2 - ジヒドロピラジン - 5 - イル、1, 2 - ジヒドロピラジン - 6 - イル、1, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル、1, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル、1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル、1, 4 - ジヒドロピリミジン - 6 - イル、3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル、3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル、3, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - イルまたは 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 6 - イル。

10

20

【0073】

N - 結合の 5 員部分不飽和環、例えば 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、2, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 2 - イル、2, 5 - ジヒドロイソチアゾール - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 2 - イル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル、2, 3 - ジヒドロオキサゾール - 3 - イル、2, 3 - ジヒドロチアゾール - 3 - イル。

30

【0074】

N - 結合の 6 員部分不飽和環、例えば 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル、1, 4 - ジヒドロピリジン - 1 - イル、1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル、2 H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 2 - イル、2 H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - チアジン - 2 - イル、2 H - 3, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 2 - イル、2 H - 3, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - チアジン - 2 - イル、2 H - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 2 - イル、2 H - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2 - チアジン - 2 - イル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 2 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 1 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 2 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリダジン - 1 - イル、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 3 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピラジン - 1 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 1 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 3 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - チアジン - 4 - イル、2 H - 1, 2 - オキサジン - 2 - イル、2 H - 1, 2 - チアジン - 2 - イル、4 H - 1, 4 - オキサジン - 4 - イル、4 H - 1, 4 - チアジン - 4 - イル、1, 4 - ジヒドロピリダジン - 1 - イル、1, 4 - ジヒドロピラジン - 1 - イル、1, 2 - ジヒドロピラジン - 1 - イル、1, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 - イルまたは 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 3 - イル。

40

【0075】

飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環の例には、特には、1, 2 もしくは 3 個の C H もしくは C H₂ 部分が N、NH、O、S、S (= O) または S (= O)₂ によって置き換

50

わっている飽和もしくは部分不飽和の二環炭素環基に相当する基があり、例えば2 - オキサ - 6 - アザスピロ - [3 , 4] オクチル、2 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、ジヒドロインドリル、ジヒドロインドリジニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、クロメニルおよびクロマニルである。

【 0 0 7 6 】

ヘタリール：通常は環員としてO、SおよびNから選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子を有し、特には1、2、3もしくは4個の窒素原子または酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子、そして適切な場合は、環員としての炭素原子に加えて環員として1個もしくは2個の窒素原子を有する5員もしくは6員の芳香族単環式複素環基（5員もしくは6員の単環式ヘタリールとも称される）、および通常は、環員としてO、SおよびNから選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子を有し、特には1、2、3もしくは4個の窒素原子または酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子、そして適切な場合には、環員としての炭素原子に加えて環員として1個もしくは2個の窒素原子を有する8から10員の芳香族二環式複素環基（8から10員の二環式ヘタリールとも称される）：例えば、下記のものである。

10

【 0 0 7 7 】

1、2もしくは3もしくは4個の窒素原子または酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を有し、適切な場合には環員として1、2もしくは3個の窒素原子を有するC - 結合の5員単環式ヘタリール、例えば2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、ピロール - 2 - イル、ピロール - 3 - イル、ピラゾール - 3 - イル、ピラゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 5 - イル、イソチアゾール - 3 - イル、イソチアゾール - 4 - イル、イソチアゾール - 5 - イル、イミダゾール - 2 - イル、イミダゾール - 4 - イル、オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 4 - イル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 5 - イル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、1 , 2 , 4 , - オキサジアゾール - 5 - イル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イル、1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル、1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル、テトラゾール - 5 - イル。

20

30

【 0 0 7 8 】

環員として1、2もしくは3個の窒素原子を有するC - 結合の6員単環式ヘタリール、例えばピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリダジン - 3 - イル、ピリダジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピラジン - 2 - イル、1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル、1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 - イル、1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル、1 , 2 , 4 , 5 - テトラジン - 3 - イル。

40

【 0 0 7 9 】

環員として1、2、3もしくは4個の窒素原子を有するN - 結合の5員ヘテロ芳香族基、例えばピロール - 1 - イル、ピラゾール - 1 - イル、イミダゾール - 1 - イル、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル、テトラゾール - 1 - イル。

【 0 0 8 0 】

二環式8から10員のヘタリール、前記の5員もしくは6員のヘテロ芳香族環およびそれに縮合したさらなる芳香族炭素環または5員もしくは6員の複素環のうちの一つを有するヘタリール、例えば縮合ベンゼン、チオフエン、フラン、ピロール、ピラゾール、イ

50

ミダゾール、ピリジンまたはピリミジン環。これらの二環式ヘタリールには、例えばキノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾ[b]チアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル、チエノ[3 , 2 - b]ピリジン - 5 - イル、イミダゾ - [2 , 1 - b] - チアゾール - 6 - イルおよび 1 , 2 , 4 - トリアゾロ[1 , 5 - a]ピリジン - 2 - イルなどがある。

【 0 0 8 1 】

ヘタリールアルキル：アルキレン基を介して、特にメチレン、1, 1 - エチレンもしくは 1, 2 - エチレン基を介して分子の残りの部分に連結している上記で定義のヘタリール基。

10

【 0 0 8 2 】

本発明の文脈における「置換されていても良い」という表現は、個々の部分が置換されていないか、1、2もしくは3個の、特に1個の置換基を有していることを意味し、その置換基はハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、OH、SH、CN、CF₃、O - CF₃、COOH、O - CH₂ - COOH、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₄ - ハロアルコキシ、C₁ - C₆ - アルキルチオ、C₃ - C₇ - シクロアルキル、COO - C₁ - C₆ - アルキル、CONH₂、CONH - C₁ - C₆ - アルキル、SO₂NH - C₁ - C₆ - アルキル、CON - (C₁ - C₆ - アルキル)₂、SO₂N - (C₁ - C₆ - アルキル)₂、NH - SO₂ - C₁ - C₆ - アルキル、NH - CO - C₁ - C₆ - アルキル、SO₂ - C₁ - C₆ - アルキル、O - フェニル、O - CH₂ - フェニル、CONH - フェニル、SO₂NH - フェニル、CONH - ヘタリール、SO₂NH - ヘタリール、SO₂ - フェニル、NH - SO₂ - フェニル、NH - CO - フェニル、NH - SO₂ - ヘタリールおよびNH - CO - ヘタリールから選択され、言及した最後の11個の基におけるフェニルおよびヘタリールは置換されていないか、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシおよびC₁ - C₄ - ハロアルコキシから選択される1、2もしくは3個の置換基を有していても良い。

20

【 0 0 8 3 】

PDE10Aの阻害剤としてのそれらの使用に関連して、可変要素Het、A、A、Q、X¹、X²、X³、Y¹、Y²、Y³、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、Cyc¹、Cyc²およびCyc³は好ましくは、下記の意味を有し、それらは、それ自体で考えた場合と少なくとも一つの他のものもしくは全てと組み合わせて考えた場合の両方で、式Iの化合物の特別な構成を表す。

30

【 0 0 8 4 】

特定の実施形態において、Hetは置換されていないか、1、2、3もしくは4個の同一もしくは異なるR^xを有していても良い。この点において、R^xは、H、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、OH、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、O - C₃ - C₆ - シクロアルキル、ベンジルオキシ、C(O)O - (C₁ - C₄ - アルキル)、O - (C₁ - C₄ - アルキル) - CO₂H、N(R^{x1})(R^{x2})、C(O)N(R^{x1})(R^{x2})、C₁ - C₄ - アルキル - N(R^{x1})(R^{x2})、-NR^{x3} - C(O) - N(R^{x1})(R^{x2})、NR^{x3} - C(O)O - (C₁ - C₄ - アルキル)、-N(R^{x3}) - SO₂ - R^{x4}、フェニル、CN、-SF₅、-OSF₅、-SO₂R^{x4}、-SR^{x4}およびトリメチルシリルからなる群から選択され、R^{x1}、R^{x2}、R^{x3}およびR^{x4}は互いに独立に、水素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルキルおよびC₃ - C₆ - シクロアルキルからなる群から選択され、またはR^{x1}およびR^{x2}がそれらが結合しているN原子とともに3から7員の窒素複素環を形成しており、該複素環はO、N、S、SOおよびSO₂の群から選択される1、2もしくは3個のさらに別の異なるもしくは同一のヘテロ原子もしくはヘテ

40

50

口原子含有基を環員として有することができ、 $C_1 - C_4$ -アルキルから選択される1、2、3、4、5もしくは6個の置換基を有していても良い。

【0085】

H e t は好ましくは、環員として1個もしくは2個の窒素原子を有するC-結合の6員単環式ヘタリールおよび環員として1個もしくは2個の窒素原子および適宜に環員としてO、SおよびNから選択される別のヘテロ原子を有するC-結合の縮合二環式ヘタリールからなる群から選択され、単環式ヘタリールおよび二環式ヘタリールは、置換されていないか、1、2、3もしくは4個の置換基 R^x 、特に0、1もしくは2個の置換基 R^x を有していても良い。この点において、 R^x は好ましくは、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、フェニル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良い $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、およびフッ素化 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルから選択される、この点において、 R^x は特に、フッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェニル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、およびフッ素化シクロプロピルから選択される。

10

【0086】

本発明の特定の実施形態では、H e t は、環員として1個もしくは2個の窒素原子および適宜に環員としてO、SおよびNから選択される別のヘテロ原子を有し、置換されていないか、1、2、3もしくは4個の置換基 R^x 、特に0、1もしくは2個の置換基 R^x を有していても良い縮合二環式ヘタリールから選択される。この点において、 R^x は好ましくは、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良い $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、およびフッ素化 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルから選択される。この点において、 R^x は特に、フッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、およびフッ素化シクロプロピルから選択される。

20

【0087】

本発明の別の特定の実施形態において、H e t は、置換されていないか、1、2、3もしくは4個の置換基 R^x 、特に0、1もしくは2個の置換基 R^x を有していても良い6員の単環式ヘタリールから選択される。この点において、 R^x は好ましくは、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、フェニル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良い $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、およびフッ素化 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルから選択される。この点において、 R^x は特に、フッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、およびフッ素化シクロプロピルから選択され、または1個の R^x がフェニルであることもできる。

30

40

【0088】

特に好ましいものは、環員として少なくとも1個のイミノ-窒素を有し、それが、Aに結合している炭素原子に隣接する位置にあるH e t 基である。特に好ましいものは、環員として少なくとも1個のイミノ-窒素を有し、それが、Aに結合した炭素原子に隣接する位置にあるH e t 基であり、それは、環員として1個もしくは2個の窒素原子を有するC-結合の6員の単環式ヘタリール、ベンゾフリルおよび環員として1個もしくは2個の窒素原子および適宜に環員としてO、SおよびNから選択される別のヘテロ原子を有するC-結合の縮合二環式ヘタリールからなる群から選択され、単環式ヘタリール、ベンゾフリルおよび二環式ヘタリールは、置換されていないか、1、2、3もしくは4個の置換基 R^x 、特に0、1もしくは2個の置換基 R^x を有していても良い。この点において、 R^x

50

は好ましくは、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、フェニル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良い $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、およびフッ素化 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルから選択される。この点において、 R^x は特には、フッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェニル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、およびフッ素化シクロプロピルから選択される。

【0089】

Hetの特定の例は、2-ベンゾフリル、2-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピリダジニル、2-キノリニル、3-イソキノリニル、2-キナゾリニル、2-キノキサリニル、1,5-ナフチリジン-2-イル、1,8-ナフチリジン-2-イル、ベンゾチアゾール-1-イル、ベンゾオキサゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、1-メチルベンズイミダゾール-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル、チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル、イミダゾ-[2,1-b]-チアゾール-6-イルおよび1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルからなる群から選択され、前記の基は置換されていないか1、2もしくは3個の上記で定義の基 R^x を有していても良く、それは特にはフッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択される。

10

20

【0090】

本発明の特定の実施形態において、Hetは少なくとも1個のイミノ-窒素を環員として有しており、それはAに結合した炭素原子に隣接する位置にあり、Hetは、1個もしくは2個の窒素原子を環員として有し、O、SおよびNから選択される別のヘテロ原子を環員として有していても良い縮合二環式ヘタリールからなる群から選択され、二環式ヘタリールは置換されていないか、1、2、3もしくは4個の置換基 R^x 、特にはO、1もしくは2個の置換基 R^x を有していても良い。この点において、 R^x は好ましくは、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いおよびフッ素化 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルから選択される。この点において、 R^x は特には、フッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルから選択される。この実施形態のHetの特定の例は、2-キノリニル、3-イソキノリニル、2-キナゾリニル、2-キノキサリニル、1,5-ナフチリジン-2-イル、1,8-ナフチリジン-2-イル、ベンゾチアゾール-1-イル、ベンゾオキサゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、1-メチルベンズイミダゾール-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル、チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル、イミダゾ-[2,1-b]-チアゾール-6-イルおよび1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルであり、前記基は置換されていないか1、2もしくは3個の上記で定義の基 R^x を有していても良く、その基は特にはフッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択される。

30

40

【0091】

特に好ましいものは、Hetが2-キノリニル、1,8-ナフチリジン-2-イル、ベンゾチアゾール-1-イル、ベンゾオキサゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-

50

イル、1-メチルベンズイミダゾール-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル、チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イルであり、特には2-キノリニルまたはイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルであり、これらの基が置換されていないか1、2もしくは3個の上記で定義の基 R^x を有していても良く、その基が特にはフッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択される化合物である。

【0092】

本発明の特定の実施形態において、可変要素 X^1 はCHである。これらの特定の実施形態において、 X^2 は好ましくはC-R⁷であり、R⁷は上記で定義の通りであり、特にはHまたはY²-Cyc²である。これらの特定の実施形態において、 X^3 は好ましくはSまたはC(R⁹)=C(R⁸)である。

10

【0093】

本発明のさらに別の特定の実施形態において、可変要素 X^1 はNである。これらの特定の実施形態において、 X^2 は好ましくはC-R⁷であり、R⁷は上記で定義の通りであり、特にはHまたはY²-Cyc²である。これらの特定の実施形態において、 X^3 は好ましくはSまたはC(R⁹)=C(R⁸)である。

【0094】

本発明の特定の実施形態において、可変要素 X^2 はC-R⁷である。これらの特定の実施形態において、R⁷は上記で定義の通りであり、特にはHまたはY²-Cyc²である。これらの実施形態において、 X^1 はCHであり、または好ましくはNである。これらの特定の実施形態において、 X^3 は好ましくはSまたはC(R⁹)=C(R⁸)である。

20

【0095】

本発明のさらに別の特定の実施形態において、可変要素 X^2 はNである。この実施形態において、 X^1 は好ましくはCHである。これらの特定の実施形態において、 X^3 は好ましくはC(R⁹)=C(R⁸)である。

【0096】

本発明の特定の実施形態において、 X^3 はO、S、-X⁴=C(R⁸)-であり、C(R⁸)はR²を有する炭素原子に結合している。

30

【0097】

本発明の特定の実施形態において、 X^3 はSである。これらの実施形態において、 X^1 はCHであり、または好ましくはNであり、 X^2 は好ましくはC-R⁷であり、R⁷は上記で定義の通りであり、特にはHまたはY²-Cyc²である。

【0098】

本発明の特定の実施形態において、 X^3 はOである。これらの実施形態において、 X^1 はNまたは好ましくはCHであり、 X^2 は好ましくはC-R⁷であり、R⁷は上記で定義の通りであり、特にはHまたはY²-Cyc²であり、R¹は上記で定義の通りであり、特にはHまたはY¹-Cyc¹である。

【0099】

本発明のさらに別の特定の実施形態において、可変要素 X^3 はC(R⁹)=C(R⁸)である。これらの実施形態において、 X^1 はCHまたは好ましくはNであり、 X^2 は好ましくはC-R⁷であり、R⁷は上記で定義の通りであり、特にはHまたはY²-Cyc²である。

40

【0100】

本発明のさらに別の特定の実施形態において、可変要素 X^3 はN=C(R⁹)である。これらの実施形態において、 X^1 はCHまたは好ましくはNであり、 X^2 は好ましくはC-R⁷であり、R⁷は上記で定義の通りであり、特にはHであり、R¹は上記で定義の通りであり、特にはY¹-Cyc¹である。

【0101】

50

X^3 が $N = C(R^9)$ である本発明の実施形態において、 R^9 は好ましくは H である。

【0102】

本発明のさらに別の特定の実施形態において、可変要素 X^3 は $N = C(R^8)$ である。これらの実施形態において、 X^1 は好ましくは CH であり、 X^2 は好ましくは $C - R^7$ であり、 R^7 は上記で定義の通りであり、特に H または $Y^2 - Cy c^2$ である。

【0103】

X^2 が $C - R^7$ である本発明の実施形態において、 R^7 は好ましくは H または $Y^2 - Cy c^2$ である。

【0104】

X^3 が $C(R^9) = C(R^8)$ である本発明の実施形態において、 R^9 は好ましくは H または $Y^3 - Cy c^3$ であり、 R^8 は好ましくは水素である。

10

【0105】

X^3 が $N = C(R^8)$ である本発明の実施形態において、 R^8 は好ましくは H である。

【0106】

X^2 が $C - R^7$ であり、 X^3 が $C(R^9) = C(R^8)$ である本発明の実施形態において、 R^7 は好ましくは H または $Y^2 - Cy c^2$ であり、 R^9 は好ましくは H または $Y^3 - Cy c^3$ であり、 R^8 は好ましくは水素であり、好ましくは、 R^7 が $Y^2 - Cy c^2$ であるか、 R^9 が $Y^3 - Cy c^3$ であり、 R^7 および R^9 のうちの一つがそれぞれ $Y^2 - Cy c^2$ または $Y^3 - Cy c^3$ と異なっており、または R^7 および R^9 の両方が $Y^2 - Cy c^2$ または $Y^3 - Cy c^3$ と異なっている。

20

【0107】

この点において、それぞれ $Y^1 - Cy c^1$ 、 $Y^2 - Cy c^2$ 、 $Y^3 - Cy c^3$ と異なる基 R^1 、 R^7 および R^9 は特に、互いに独立に、水素、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、フッ素化 $C_1 - C_2$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、フッ素化 $C_1 - C_2$ -アルコキシ、1、2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択される。それぞれ $Y^1 - Cy c^1$ 、 $Y^2 - Cy c^2$ 、 $Y^3 - Cy c^3$ と異なる基 R^1 、 R^7 および R^9 は最も好ましくは水素である。

【0108】

本発明の特定の好ましい実施形態において、 R^1 は $Y^1 - Cy c^1$ である。これらの実施形態において、 X^1 は CH または好ましくは N であり、 X^2 は好ましくは $C - R^7$ であり、 R^7 は上記で定義の通りであり、特に H または $Y^2 - Cy c^2$ である。これらの実施形態において、特に好ましいものは、 X^3 が S であり、 X^3 が $C(R^9) = C(R^8)$ であり、 R^9 が好ましくは H または $Y^3 - Cy c^3$ であり、 R^8 が好ましくは水素である化合物である。

30

【0109】

本発明の他の特定の好ましい実施形態において、 R^1 は $Y^1 - Cy c^1$ とは異なっており、特に水素である。これらの実施形態において、 X^1 は CH または好ましくは N である。これらの実施形態において、 X^2 は好ましくは $C - R^7$ であり、 R^7 は上記で定義の通りであり、特に $Y^2 - Cy c^2$ であり、 X^3 は S であり、または X^2 は好ましくは $C - R^7$ であり、 R^7 は上記で定義の通りであり、特に H または $Y^2 - Cy c^2$ であり、 X^3 は $C(R^9) = C(R^8)$ であり、 R^9 は好ましくは H または $Y^3 - Cy c^3$ であり、 R^8 は好ましくは水素である。

40

【0110】

部分 $Y^1 - Cy c^1$ において、 Y^1 は好ましくは、O、NH および化学結合から選択される。特に、 Y^1 は化学結合である。

【0111】

部分 $Y^2 - Cy c^2$ において、 Y^2 は好ましくは、O、NH および化学結合から選択される。特に、 Y^2 は化学結合である。

【0112】

50

部分 $Y^3 - Cyc^3$ において、 Y^3 は好ましくは、O、NH および化学結合から選択される。特に、 Y^3 は化学結合である。

【0113】

好ましくは、 Cyc^1 は、

(i) 飽和 4、5、6、7 もしくは 8 員の単環式複素環または飽和 7、8、9 もしくは 10 員の二環式複素環 [当該単環式複素環および当該二環式複素環は環員として 1 個の窒素もしくは酸素原子を有し、環員として O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ および N からなる群から選択される 1 個の別のヘテロ原子またはヘテロ原子基を有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか、1、2、3、4 もしくは 5 個、特に 1、2 もしくは 3 個の基 R^{C1} または 1 個の基 $Y - R^{C2}$ および 0、1、2、3 もしくは 4 個の、特に 0、1 もしくは 2 個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、 Y は存在する場合、好ましくは化学結合または O である。] ; および

(ii) フェニルまたは環員として O、S および N から選択される 1 個のヘテロ原子および適宜に環員として 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有し、特にピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される 5 員もしくは 6 員の単環式ヘタリール、環員として O、S および N から選択される 1 個のヘテロ原子および適宜に環員として 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有し特にインドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラゾリルおよびベンゾフリルからなる群から選択される 9 員もしくは 10 員の二環式ヘタリール [フェニルおよびヘタリールは置換されていないか、1、2、3、4 もしくは 5 個、特に 1、2 もしくは 3 個の基 R^{C1} または 1 個の基 $Y - R^{C2}$ および 0、1、2、3 もしくは 4 個の、特に 0、1 もしくは 2 個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、存在する場合に Y は、好ましくは化学結合または O である。] の群から選択される。

【0114】

この点において、 R^{C1} は好ましくはフッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH_2 からなる群から選択され、または Cyc^1 がフェニルである場合、隣接する炭素原子に結合した 2 個の基 R^{C1} が、それらが結合しているフェニル環とともに、5 - または 6 - インドリル、5 - または 6 - ベンズイミダゾリル、5 - または 6 - ベンゾピラゾリル、5 - または 6 - ベンゾトリアゾリル、5 - または 6 - ベンゾフラニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル、1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン - 5 - イル、1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン - 6 - イル、5 - または 6 - キノリニル、5 - または 6 - イソキノリニル、5 - または 6 - キナゾリニル、2 - アミノ - 5 - キナゾリニル、および 2 - アミノ - 6 - キナゾリニルから選択される二環式複素環基を形成している。

【0115】

この点において、 R^{C2} は好ましくはフェニル、1、2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されていても良い $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、フッ素化 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、および環員として O、S および N から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の飽和単環式複素環基からなる群から選択され、フェニル、飽和単環式複素環基は置換されていないか、好ましくはフッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH_2 から選択される 1、2 もしくは 3 個の基 R^{C3} を有している。

【0116】

特に、 Cyc^1 は、

(i) 飽和 4、5、6 もしくは 7 員の単環式複素環 [当該単環式複素環は、環員として 1 個の窒素または酸素原子を有し、環員として、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ および N からなる群から選択される 1 個の別のヘテロ原子またはヘテロ原子基を有していても

良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか、1、2もしくは3個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} は本明細書で定義の通りである。] ; および

(i i) フェニルまたはピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルから選択される5員もしくは6員のヘタリール [フェニルおよび前記5員もしくは6員のヘタリールは、置換されていないか、1、2、3、4もしくは5個、特に1、2もしくは3個の基 R^{C1} または1個の基 $Y - R^{C2}$ および0、1、2、3もしくは4個の、特に0、1もしくは2個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、存在する場合に Y は、好ましくは化学結合またはOである。]

の群から選択される。

【0117】

本発明の特定の実施形態において、 Cyc^1 は、飽和4、5、6もしくは7員の単環式複素環または飽和7、8、9もしくは10員の二環式複素環からなる群から選択され、前記単環式複素環および前記二環式複素環は環員として1個の窒素もしくは酸素原子を有し、環員としてO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ およびNからなる群から選択される1個の別のヘテロ原子またはヘテロ原子基を有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか、1、2、3、4もしくは5個の、特に1、2もしくは3個の基 R^{C1} または1個の基 $Y - R^{C2}$ および0、1、2、3もしくは4個の、特に0、1もしくは2個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、存在する場合、 Y は好ましくは化学結合またはOである。

【0118】

本発明の特別な実施形態では、 Cyc^1 は、飽和の4、5、6もしくは7員の単環式複素環からなる群から選択され、前記単環式複素環は環員として1個の窒素もしくは酸素原子を有し、環員としてO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ およびNからなる群から選択される1個の別のヘテロ原子またはヘテロ原子基を有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか、1、2もしくは3個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} は本明細書で定義の通りである。

【0119】

この特定および特別の実施形態では、 Y^1 は好ましくはO、NHおよび化学結合から選択され、特に好ましくは Y^1 は化学結合である。

【0120】

この特定および特別の実施形態では、 $Y^1 - Cyc^1$ は、例えば1 - ピペリジニル、4, 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、1 - メチル - 4 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、4 - メチル - 1 - ピペラジニル、モルホリン - 4 - イル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ - [3, 4] オクチル、2, 5 - ジアザピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル、3, 8 - ジアザピシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、1 - オキソチオモルホリン - 4 - イル、N - (オキセタン - 3 - イル) アミノ、1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルおよびオキセタン - 3 - イルアミノからなる群から、そして特別には1 - ピペリジニル、4, 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、1 - メチル - 4 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、4 - メチル - 1 - ピペラジニル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、1 - オキソチオモルホリン - 4 - イル、N - (オキセタン - 3 - イル) アミノ、1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルおよびオキセタン - 3 - イルアミノからなる群から選択される。

【0121】

本発明の他の特定の実施形態では、 Cyc^1 はフェニルまたは5員もしくは6員のヘテロ芳香族基であり、それは環員としてO、SおよびNから選択される1個のヘテロ原子を有し、適宜に環員として1個もしくは2個の別のヘテロ原子を有し、特にピリジル、ピ

10

20

30

40

50

リミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択され、フェニルおよび前記5員もしくは6員のヘテロ芳香族基は置換されていないか、互いに独立に1、2、3、4もしくは5個の、特には1、2もしくは3個の基 R^{C1} または1個の基 $Y - R^{C2}$ および0、1、2、3もしくは4個の、特には0、1もしくは2個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、存在する場合、 Y は好ましくは化学結合またはOである。

【0122】

本発明の特別な実施形態では、 Cyc^1 は、フェニルまたはピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルから選択される5員もしくは6員のヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよび前記5員もしくは6員のヘタリールは置換されていないか、1、2、3、4もしくは5個の、特には1、2もしくは3個の基 R^{C1} または1個の基 $Y - R^{C2}$ および0、1、2、3もしくは4個の、特には0、1もしくは2個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、存在する場合、 Y は好ましくは化学結合またはOである。

10

【0123】

特には、 Cyc^1 は、フェニルおよびピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される5員もしくは6員のヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよびヘタリールは置換されていないか、フッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH_2 からなる群から選択される1、2もしくは3個の基 R^{C1} を有しており、または Cyc^1 がフェニルである場合、隣接する炭素原子に結合している2個の基 R^{C1} が、それらが結合しているフェニル環とともに、5-または6-インドリル、5-または6-ベンズイミダゾリル、5-または6-ベンゾピラゾリル、5-または6-ベンゾトリアゾリル、5-または6-ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-5-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-6-イル、5-または6-キノリニル、5-または6-イソキノリニル、5-または6-キナゾリニル、2-アミノ-5-キナゾリニル、および2-アミノ-6-キナゾリニルから選択される二環式複素環基を形成している。これらのうち、特に好ましいものは、 Y が化学結合である化合物である。これらのうち、特に好ましいものは、 Y^1 が化学結合である化合物である。これらのうち、特に好ましいものは、 Cyc^1 が、フェニルおよびピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される5員もしくは6員のヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよびヘタリールが置換されていないか、フッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH_2 からなる群から選択される1、2もしくは3個の基 R^{C1} を有している化合物である。

20

30

【0124】

好ましくは、 Cyc^2 および Cyc^3 は互いから独立に、

40

(i) 飽和4、5、6、7もしくは8員の単環式複素環または飽和7、8、9もしくは10員の二環式複素環 [当該単環式複素環および当該二環式複素環は環員として1個の窒素もしくは酸素原子を有し、環員としてO、S、S(=O)、S(=O)₂ およびNからなる群から選択される1個の別のヘテロ原子またはヘテロ原子基を有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか、1、2、3、4もしくは5個、特には1、2もしくは3個の基 R^{C1} または1個の基 $Y - R^{C2}$ および0、1、2、3もしくは4個の、特には0、1もしくは2個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、 Y は存在する場合、好ましくは化学結合またはOである。] ; および

(ii) フェニルまたは環員としてO、SおよびNから選択される1個のヘテロ原子お

50

よび適宜に環員として1個もしくは2個の別のヘテロ原子を有し、特にピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される5員もしくは6員の単環式ヘタリール、環員としてO、SおよびNから選択される1個のヘテロ原子および適宜に環員として1個もしくは2個の別のヘテロ原子を有し特にインドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラゾリルおよびベンゾフリルからなる群から選択される9員もしくは10員の二環式ヘタリール〔フェニルおよびヘタリールは置換されていないか、1、2、3、4もしくは5個、特に1、2もしくは3個の基 R^{C1} または1個の基 $Y - R^{C2}$ および0、1、2、3もしくは4個の、特に0、1もしくは2個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、存在する場合に Y は、好ましくは化学結合またはOである。〕の群から選択される。

10

【0125】

この点において、 R^{C1} は好ましくはフッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH_2 からなる群から選択され、または Cyc^2 もしくは Cyc^3 がフェニルである場合、隣接する炭素原子に結合した2個の基 R^{C1} が、それらが結合しているフェニル環とともに、5-または6-インドリル、5-または6-ベンズイミダゾリル、5-または6-ベンゾピラゾリル、5-または6-ベンゾトリアゾリル、5-または6-ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-5-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-6-イル、5-または6-キノリニル、5-または6-イソキノリニル、5-または6-キナゾリニル、2-アミノ-5-キナゾリニル、および2-アミノ-6-キナゾリニルから選択される二環式複素環基を形成している。

20

【0126】

この点において、 R^{C2} は好ましくはフェニル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良い $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、フッ素化 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、および環員としてO、SおよびNから選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の飽和単環式複素環基からなる群から選択され、フェニル、飽和単環式複素環基は置換されていないか、好ましくはフッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH_2 から選択される1、2もしくは3個の基 R^{C3} を有している。

30

【0127】

特に、 Cyc^2 および Cyc^3 は互いから独立に、

(i) 飽和4、5、6もしくは7員の単環式複素環〔当該単環式複素環は、環員として1個の窒素または酸素原子を有し、環員として、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ およびNからなる群から選択される1個の別のヘテロ原子またはヘテロ原子基を有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか、1、2もしくは3個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} は本明細書で定義の通りである。〕；および

40

(ii) フェニルまたはピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルから選択される5員もしくは6員のヘタリール〔フェニルおよび前記5員もしくは6員のヘタリールは、置換されていないか、1、2、3、4もしくは5個、特に1、2もしくは3個の基 R^{C1} または1個の基 $Y - R^{C2}$ および0、1、2、3もしくは4個の、特に0、1もしくは2個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、存在する場合に Y は、好ましくは化学結合またはOである。〕の群から選択される。

【0128】

本発明の特定の実施形態において、 Cyc^2 および Cyc^3 は互いから独立に、飽和4

50

、5、6もしくは7員の単環式複素環または飽和7、8、9もしくは10員の二環式複素環からなる群から選択され、前記単環式複素環および前記二環式複素環は環員として1個の窒素もしくは酸素原子を有し、環員としてO、S、S(=O)、S(=O)₂およびNからなる群から選択される1個の別のヘテロ原子またはヘテロ原子基を有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか、1、2、3、4もしくは5個の、特に1、2もしくは3個の基R^{C1}または1個の基Y-R^{C2}および0、1、2、3もしくは4個の、特に0、1もしくは2個の基R^{C1}を有しており、R^{C1}、R^{C2}およびYは本明細書で定義の通りであり、存在する場合、Yは好ましくは化学結合またはOである。

【0129】

10

本発明の特別な実施形態では、Cyc²およびCyc³は互いから独立に、飽和の4、5、6もしくは7員の単環式複素環からなる群から選択され、前記単環式複素環は環員として1個の窒素もしくは酸素原子を有し、環員としてO、S、S(=O)、S(=O)₂およびNからなる群から選択される1個の別のヘテロ原子またはヘテロ原子基を有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか、1、2もしくは3個の基R^{C1}を有しており、R^{C1}は本明細書で定義の通りである。

【0130】

この特定および特別の実施形態では、Y²およびY³は互いから独立に、好ましくはO、NHおよび化学結合から選択され、特に好ましくはY²およびY³は化学結合である。

【0131】

20

この特定および特別の実施形態では、Cyc²およびCyc³は互いから独立に、例えば1-ピペリジニル、4,4-ジフルオロ-1-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-メチル-4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、モルホリン-4-イル、2-オキサ-6-アザスピロ-[3,4]オクチル、2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、チオモルホリン-4-イル、1-オキシチオモルホリン-4-イル、N-(オキセタン-3-イル)アミノ、1,1-ジオキシチオモルホリン-4-イルおよびオキセタン-3-イルアミノからなる群から、そして特別には1-ピペリジニル、4,4-ジフルオロ-1-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-メチル-4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、1-オキシチオモルホリン-4-イル、N-(オキセタン-3-イル)アミノ、1,1-ジオキシチオモルホリン-4-イルおよびオキセタン-3-イルアミノからなる群から選択される。

30

【0132】

本発明の他の特定の実施形態では、Y²-Cyc²およびY³-Cyc³は互いに独立にはフェニルまたは5員もしくは6員のヘテロ芳香族基であり、それは環員としてO、SおよびNから選択される1個のヘテロ原子を有し、適宜に環員として1個もしくは2個の別のヘテロ原子を有し、特にピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択され、フェニルおよび前記5員もしくは6員のヘテロ芳香族基は置換されていないか、互いに独立に1、2、3、4もしくは5個の、特に1、2もしくは3個の基R^{C1}または1個の基Y-R^{C2}および0、1、2、3もしくは4個の、特に0、1もしくは2個の基R^{C1}を有しており、R^{C1}、R^{C2}およびYは本明細書で定義の通りであり、存在する場合、Yは好ましくは化学結合またはOである。

40

【0133】

本発明の特別な実施形態では、Y²-Cyc²およびY³-Cyc³は互いから独立に、フェニルまたはピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルから選択される5員もしくは6員のヘタールからなる群から選択され、フェニルおよび前記5員もしくは6員のヘタールは置換されていないか、1、2、3、4もしくは5個の、特に1、2もしくは3個の基R^{C1}

50

または1個の基 $Y - R^{C2}$ および0、1、2、3もしくは4個の、特に0、1もしくは2個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、存在する場合、 Y は好ましくは化学結合またはOである。

【0134】

特に、 $Y^2 - Cyc^2$ および $Y^3 - Cyc^3$ は互いから独立に、フェニルおよびピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される5員もしくは6員のヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよびヘタリールは置換されていないか、フッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH_2 からなる群から選択される1、2もしくは3個の基 R^{C1} を有しており、または $Y^2 - Cyc^2$ および $Y^3 - Cyc^3$ のうちの一方もしくは両方がフェニルである場合、隣接する炭素原子に結合している2個の基 R^{C1} が、それらが結合しているフェニル環とともに、5-または6-インドリル、5-または6-ベンズイミダゾリル、5-または6-ベンゾピラゾリル、5-または6-ベンゾトリアゾリル、5-または6-ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-5-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-6-イル、5-または6-キノリニル、5-または6-イソキノリニル、5-または6-キナゾリニル、2-アミノ-5-キナゾリニル、および2-アミノ-6-キナゾリニルから選択される二環式複素環基を形成している。これらのうち、特に好ましいものは、 $Y^2 - Cyc^2$ および $Y^3 - Cyc^3$ が互いから独立に、フェニルおよびピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される5員もしくは6員のヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよびヘタリールが置換されていないか、フッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH_2 からなる群から選択される1、2もしくは3個の基 R^{C1} を有している化合物である。

10

20

【0135】

Cyc^1 、 Cyc^2 および Cyc^3 に関して、そして特に Cyc^1 、 Cyc^2 および Cyc^3 の上記の特定のもしくは特別な実施形態に関して、 R^{C1} は好ましくは、フッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH_2 からなる群から選択される。

30

【0136】

Cyc^1 、 Cyc^2 および Cyc^3 に関して、そして特に Cyc^1 、 Cyc^2 および Cyc^3 の上記の特定のもしくは特別な実施形態に関して、 R^{C2} は好ましくは、フェニル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良い $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、フッ素化 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルおよび環員としてO、SおよびNから選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の飽和単環式複素環基からなる群から選択され、フェニル、前記飽和単環式複素環基は置換されていないか、好ましくはフッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH_2 から選択される1、2もしくは3個の基 R^{C3} を有する。

40

【0137】

上記の実施形態とは無関係に、 R^2 は好ましくは、水素、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択される。

【0138】

上記の実施形態とは無関係に、 R^2 は特に水素である。

【0139】

上記の実施形態とは無関係に、Qは特に酸素である。

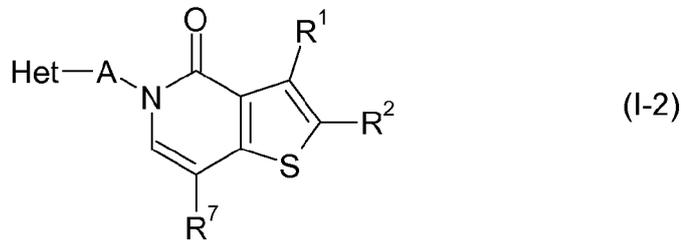
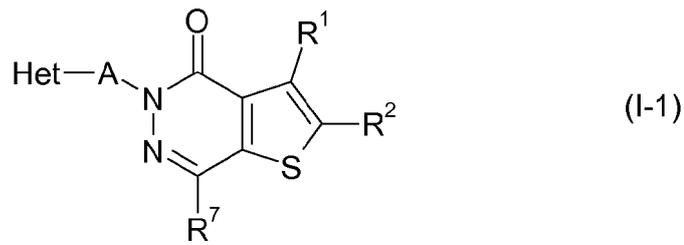
【0140】

本発明の特定の実施形態は、下記式I-1およびI-2の化合物に関する。

50

【 0 1 4 1 】

【 化 3 】



10

式中、Het、A、R¹、R²およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。

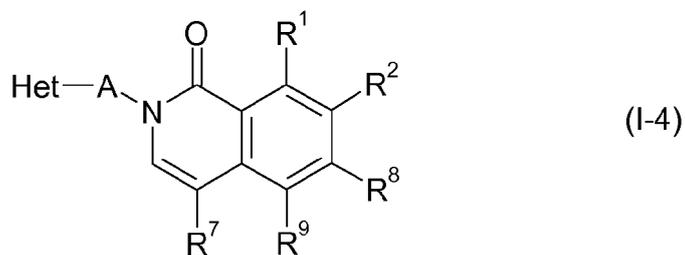
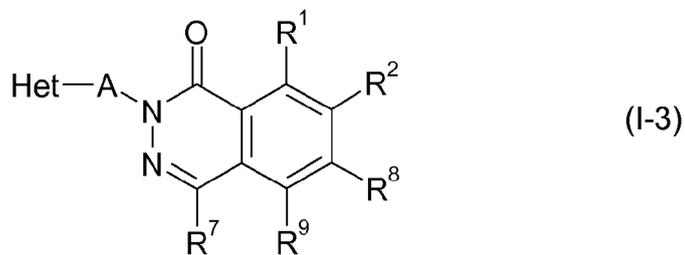
【 0 1 4 2 】

本発明の他の特定の実施形態は、下記式 I - 3 および I - 4 の化合物に関する。

20

【 0 1 4 3 】

【 化 4 】



30

式中、Het、A、R¹、R²、R⁷、R⁸およびR⁹は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。

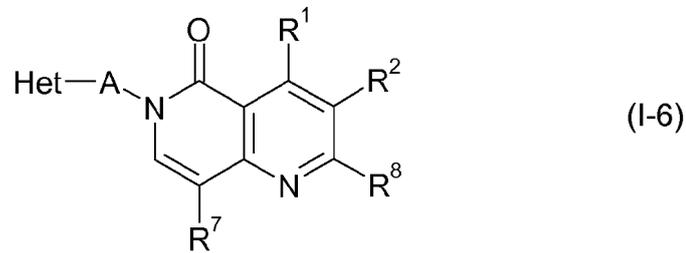
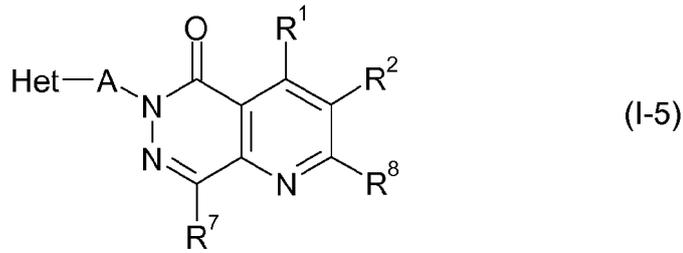
【 0 1 4 4 】

本発明のさらに別の特定の実施形態は、下記式 I - 5 および I - 6 の化合物に関する。

40

【 0 1 4 5 】

【化5】



10

式中、Het、A、R¹、R²、R⁷およびR⁸は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。

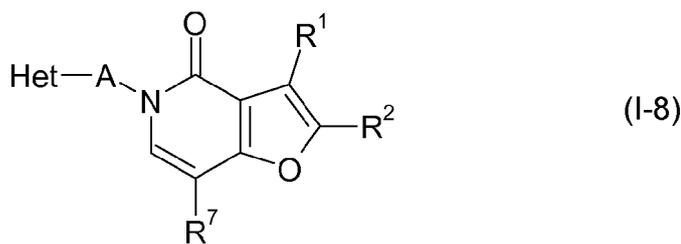
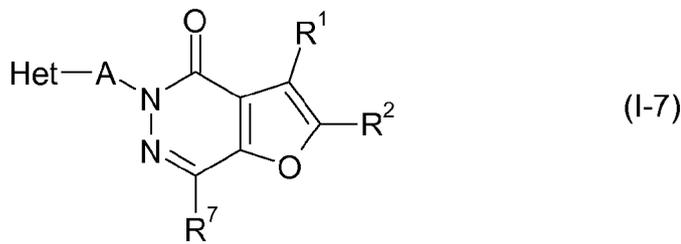
【0146】

本発明の特定の実施形態は、下記式I-7およびI-8の化合物に関する。

20

【0147】

【化6】



30

式中、Het、A、R¹、R²およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。

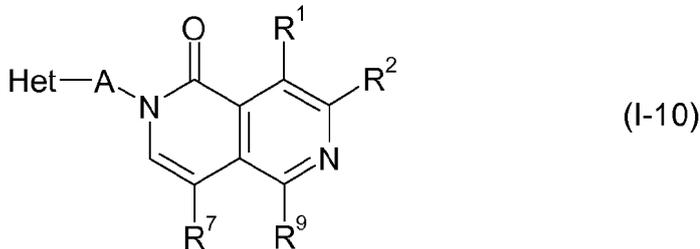
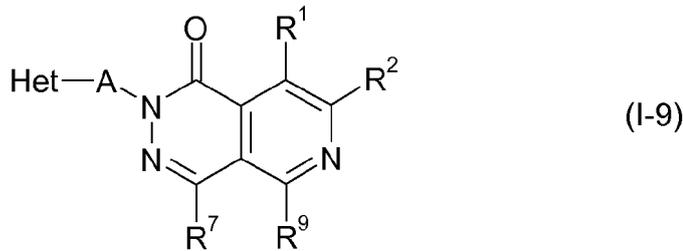
【0148】

本発明の別の特定の実施形態は、下記式I-9およびI-10の化合物に関する。

40

【0149】

【化 7】



10

式中、Het、A、R¹、R²、R⁷およびR⁹は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。

【0150】

本発明の特定の実施形態において、式 I における A は A¹、A²、A³ または A⁴ である。

20

【0151】

本発明の特定の実施形態において、式 I におけるおよび同様に式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9 および I - 10 における A は二価の基 A¹ である。好ましいものは、R³、R⁴ が水素およびフッ素から選択される式 I の化合物ならびに同様に式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9 および I - 10 の化合物であり、特に R³ および R⁴ の両方が水素であるそれら化合物である。好ましいものは、R⁵ および R⁶ が互いに独立に、水素、フッ素およびメチルからなる群から選択される式 I の化合物であり、特に R⁵ および R⁶ の両方が水素であるそれら化合物である。

30

【0152】

本発明の別の特定の実施形態において、式 I におけるおよび同様に式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9 および I - 10 における A は二価の基 A² である。

【0153】

本発明の別の特定の実施形態において、式 I におけるおよび同様に式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9 および I - 10 における A は二価の基 A³ である。好ましいものは、R⁴、R⁵ が水素およびフッ素から選択される式 I の化合物および同様に式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9 および I - 10 の化合物である。特に、R⁴ および R⁵ の両方が水素である。

40

【0154】

本発明の別の特定の実施形態において、式 I におけるおよび同様に式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9 および I - 10 における A は二価の基 A⁴ である。好ましいものは、R⁴、R⁵ が水素およびフッ素から選択される式 I の化合物および同様に式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9 および I - 10 の化合物であり、特に R⁴ および R⁵ の両方が水素であるそれら化合物である。二価の基 A⁴ において、部分 A は好ましくは C R^{3b} R^{3c} であり、R^{3b} および R^{3c} は互いに独立に水素、フッ素およびメチルからなる群から選択され、または一緒となって C H₂ C H₂ を形成しており、R^{3b} および R^{3c} は互いに独

50

立に、特に水素およびフッ素からなる群から選択される。特に好ましいものは、Aが二価の基 A^4 であり、部分Aが $CR^{3b}R^{3c}$ であり、 R^{3b} および R^{3c} が本明細書で定義の通りであり、 R^{3b} および R^{3c} が特に、互いに独立に水素、フッ素およびメチルからなる群から選択される、または一緒となって CH_2CH_2 を形成している、特別には R^{3b} および R^{3c} の両方が水素またはフッ素である式Iの化合物および同様に式I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9およびI-10の化合物である。

【0155】

本発明の別の特定の実施形態において、式Iにおけるおよび同様に式I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9およびI-10におけるAは、二価の基 A^4 であり、AはOである。

10

【0156】

本発明の別の特定の実施形態において、式Iにおけるおよび同様に式I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9およびI-10におけるAは二価の基 A^4 であり、Aは NR^{3a} であり、 R^{3a} は上記で定義の通りであり、特に水素または C_1-C_4 -アルキルである。

【0157】

別の特定の実施形態において、式Iにおけるおよび同様に式I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9およびI-10におけるAは二価の基 A^4 であり、Aは直鎖 C_2-C_3 -アルカンジイルであり、 C_2-C_3 -アルカンジイルの CH_2 -部分のうちの一つは酸素または NR^{3a} によって置き換わっていても良く、 C_2-C_3 -アルカンジイルの水素原子のうち1、2、3もしくは4個は基 R^{3d} によって置き換わっていても良い。 R^{3d} は好ましくは、ハロゲンおよび C_1-C_4 -アルキルから選択される。

20

【0158】

本発明の別の特定の実施形態において、式Iにおけるおよび同様に式I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9およびI-10におけるAは二価の基 A^5 である。好ましいものは、 R^4 、 R^5 が水素およびメチルから選択される式Iの化合物および同様に式I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9およびI-10の化合物であり、特に R^4 および R^5 の両方が水素であるそれら化合物である。好ましいものは、 R^{3e} および R^{3f} が互いに独立に、水素およびメチルからなる群から選択される式Iの化合物であり、特に R^{3e} および R^{3f} の両方が水素であるそれら化合物である。

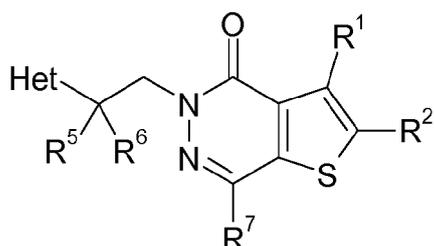
30

【0159】

本発明の特定の好ましい実施形態は、下記に記載の式I-1.Aの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0160】

【化8】



(I-1.A)

40

式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 および R^7 は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。

【0161】

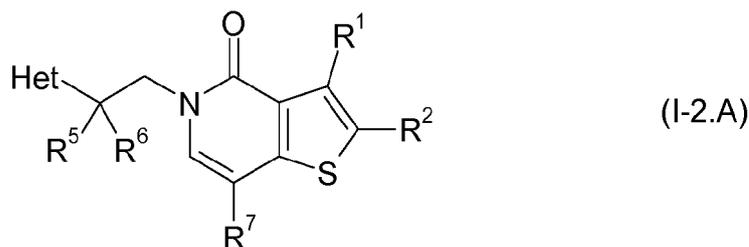
本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記に記載の式I-2.Aの化合物、その

50

N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【 0 1 6 2 】

【 化 9 】



10

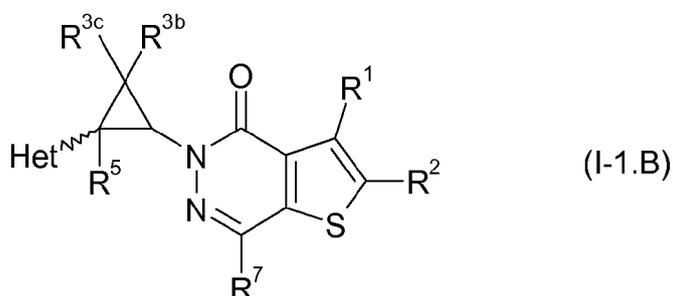
式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁶およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。

【 0 1 6 3 】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記に記載の式 I - 1 . B の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【 0 1 6 4 】

【 化 1 0 】



20

式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁵およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R⁵は特には水素である。

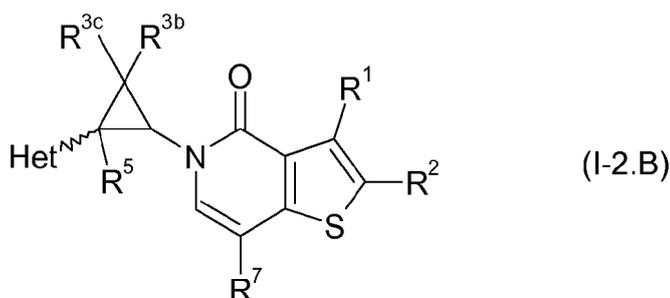
【 0 1 6 5 】

30

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記に記載の式 I - 2 . B の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【 0 1 6 6 】

【 化 1 1 】



40

式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁵およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R⁵は特には水素である。式 I - 1 . B および I - 2 . B において、可変要素 R^{3b} および R^{3c} は互いに独立に、特には水素、フッ素およびメチルからなる群から選択され、または一緒に CH₂CH₂ を形成している。特に好ましいものは、R^{3b} および R^{3c} が両方とも水素またはフッ素である式 I - 1 . B および I - 2 . B の化合物である。

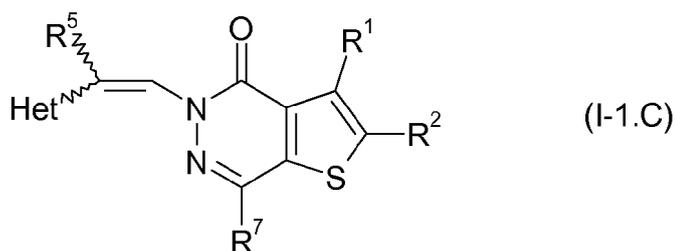
【 0 1 6 7 】

50

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記に記載の式 I - 1 . C の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【 0 1 6 8 】

【 化 1 2 】



10

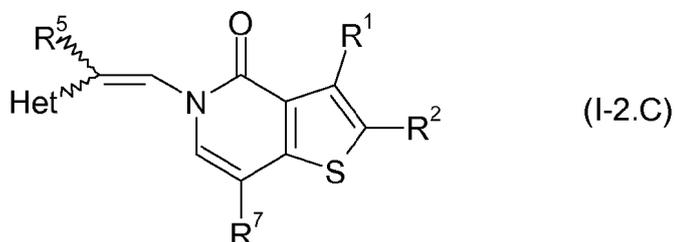
式中、Het、R¹、R²、R⁵ および R⁷ は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R⁵ は特には水素である。

【 0 1 6 9 】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記に記載の式 I - 2 . C の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【 0 1 7 0 】

【 化 1 3 】



20

式中、Het、R¹、R²、R⁵ および R⁷ は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R⁵ は特には水素である。

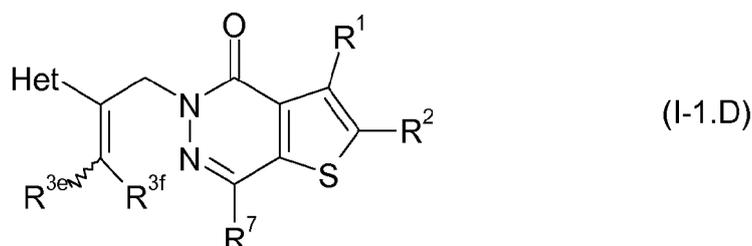
【 0 1 7 1 】

30

本発明の特定の好ましい実施形態は、下記に記載の式 I - 1 . D の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【 0 1 7 2 】

【 化 1 4 】



40

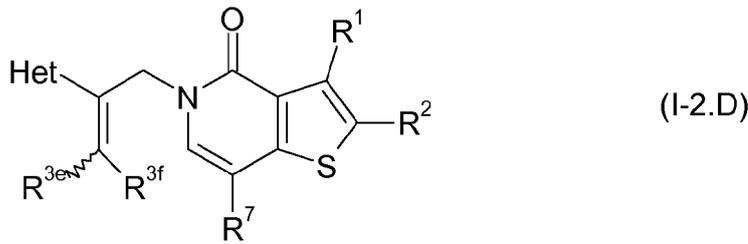
式中、Het、R¹、R²、R^{3e}、R^{3f} および R⁷ は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R^{3e} および R^{3f} は特には両方とも水素である。

【 0 1 7 3 】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記に記載の式 I - 1 . D の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【 0 1 7 4 】

【化15】



(I-2.D)

式中、Het、R¹、R²、R^{3e}、R^{3f}およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R^{3e}およびR^{3f}は特には両方とも水素である。

10

【0175】

本発明の特定の実施形態は、R¹が基Y¹-Cyc¹であり、R⁷が上記で定義の通りであり、特には水素、フッ素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびY²-Cyc²からなる群から選択される、特別には水素およびY²-Cyc²からなる群から選択される上記の式I-1、I-2、I-1.A、I-2.A、I-1.B、I-2.B、I-1.C、I-2.C、I-1.DおよびI-2.Dの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

20

【0176】

本発明の別の特定の実施形態は、R¹が水素、フッ素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択され、R⁷が部分Y²-Cyc²である式I-1、I-2、I-1.A、I-2.A、I-1.B、I-2.B、I-1.C、I-2.C、I-1.DおよびI-2.Dの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。これらの実施形態において、R¹は特には水素である。

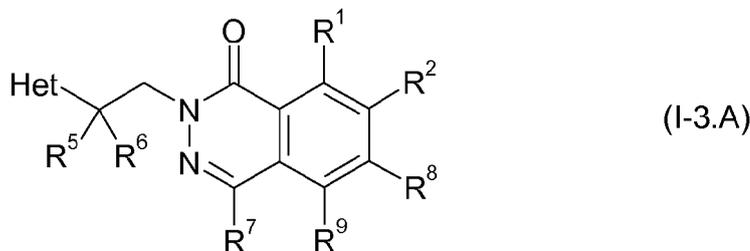
30

【0177】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-3.Aの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0178】

【化16】



(I-3.A)

40

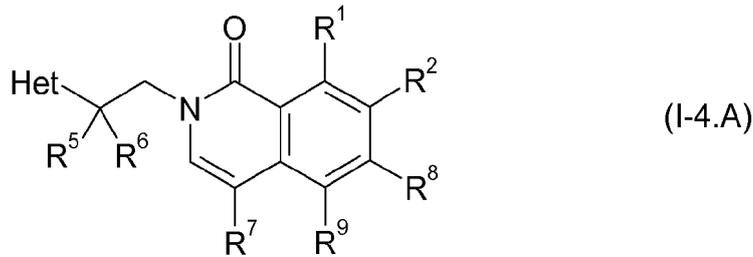
式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。

【0179】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-4.Aの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0180】

【化 17】



式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。

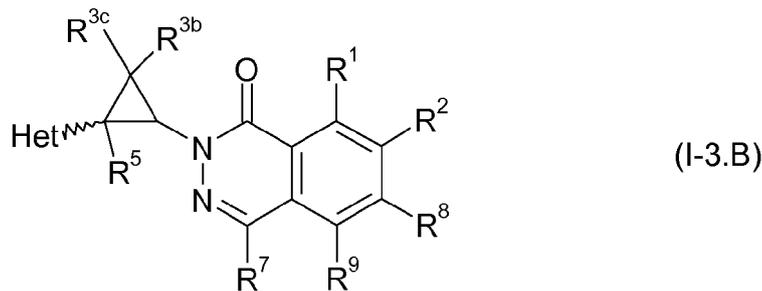
10

【0181】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式 I - 3 . B の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0182】

【化 18】



20

式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^7 、 R^8 および R^9 は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、 R^5 は特には水素である。

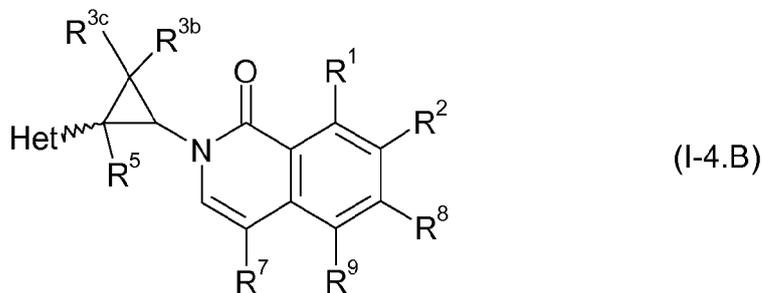
【0183】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式 I - 4 . B の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

30

【0184】

【化 19】



40

式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^7 、 R^8 および R^9 は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、 R^5 は特には水素である。

【0185】

式 I - 3 . B および I - 4 . B において、可変要素 R^{3b} および R^{3c} は互いに独立に、特には水素、フッ素およびメチルからなる群から選択され、または一緒に CH_2CH_2 を形成している。特に好ましいものは、 R^{3b} および R^{3c} の両方が水素またはフッ素である式 I - 3 . B および I - 4 . B の化合物である。

【0186】

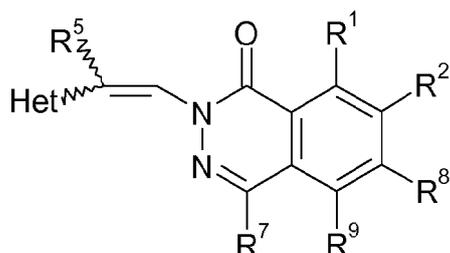
本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式 I - 3 . C の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩

50

に関する。

【0187】

【化20】



(I-3.C)

10

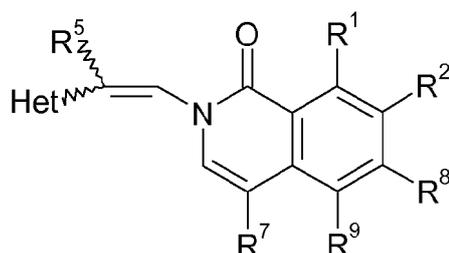
式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁷、R⁸およびR⁹は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R⁵は特には水素である。

【0188】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-4.Cの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0189】

【化21】



(I-4.C)

20

式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁷、R⁸およびR⁹は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R⁵は特には水素である。

【0190】

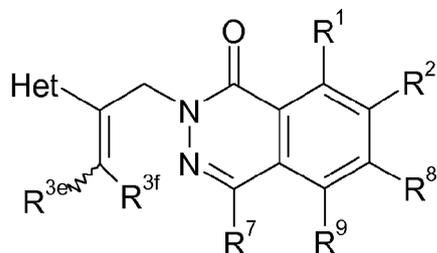
本発明のさらに別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-3.Dの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好

30

適な塩に関する。

【0191】

【化22】



(I-3.D)

40

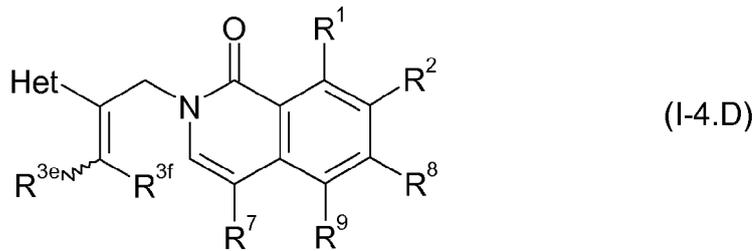
式中、Het、R¹、R²、R^{3e}、R^{3f}、R⁷、R⁸およびR⁹は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R^{3e}およびR^{3f}は特には両方とも水素である。

【0192】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-4.Dの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0193】

【化 2 3】



式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^7 、 R^8 および R^9 は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、 R^{3e} および R^{3f} は特には両方とも水素である。

10

【0194】

本発明の特定の実施形態は、 R^1 が基 $Y^1 - Cyc^1$ であり、 R^7 、 R^8 および R^9 が上記で定義の通りであり、 R^7 が特には水素、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されているも良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよび $Y^2 - Cyc^2$ からなる群から選択され、特別には水素および $Y^2 - Cyc^2$ からなる群から選択され、 R^9 が特には水素、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されているも良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよび $Y^3 - Cyc^3$ からなる群から選択され、特別には水素および $Y^3 - Cyc^3$ からなる群から選択され、ただし R^7 および R^9 でそれぞれ部分 $Y^3 - Cyc^3$ または $Y^3 - Cyc^3$ であるものは全くないか一つのみである上記の式I-3、I-4、I-3.A、I-4.A、I-3.B、I-4.B、I-3.C、I-3.D、I-4.CおよびI-4.Dの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。 R^7 および R^9 は特には水素である。

20

【0195】

本発明の別の特定の実施形態は、 R^1 が、水素、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されているも良いシクロプロピル、およびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択され、 R^7 および R^9 が、互いに独立に水素、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されているも良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびそれぞれ $Y^2 - Cyc^2$ もしくは $Y^3 - Cyc^3$ からなる群から選択され、ただし R^7 が $Y^2 - Cyc^2$ であるか R^9 が $Y^3 - Cyc^3$ である上記の式I-3、I-4、I-3.A、I-4.A、I-3.B、I-4.B、I-3.C、I-4.C、I-3.DおよびI-4.Dの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。これらの実施形態において、 R^1 は特には水素である。これらの実施形態において、それぞれ $Y^2 - Cyc^2$ または $Y^3 - Cyc^3$ とは異なる基 R^7 または R^9 は、特には水素である。

30

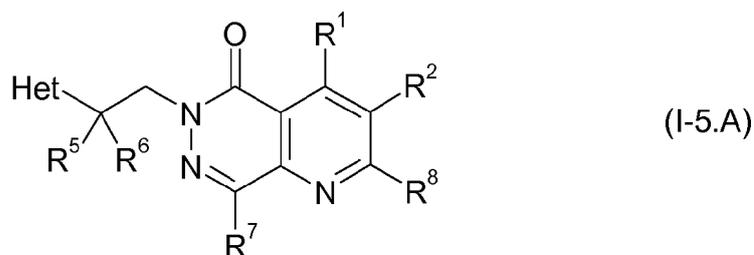
40

【0196】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-5.Aの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0197】

【化24】



式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。

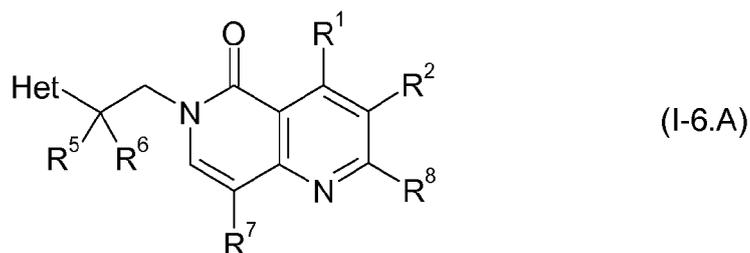
10

【0198】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-6.Aの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0199】

【化25】



20

式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。

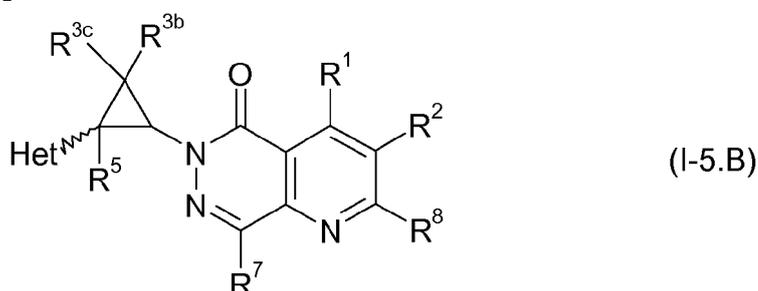
【0200】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-5.Bの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0201】

30

【化26】



式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁵、R⁷およびR⁸は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R⁵は特には水素である。

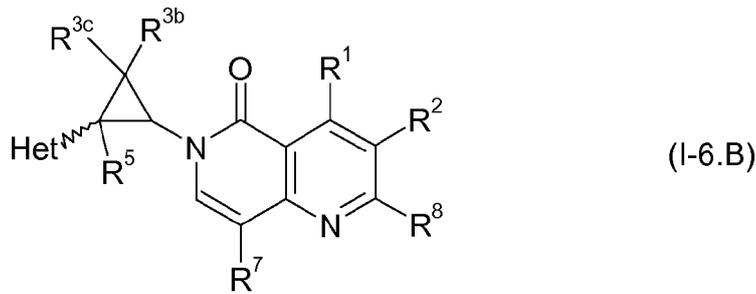
40

【0202】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-6.Bの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0203】

【化 2 7】



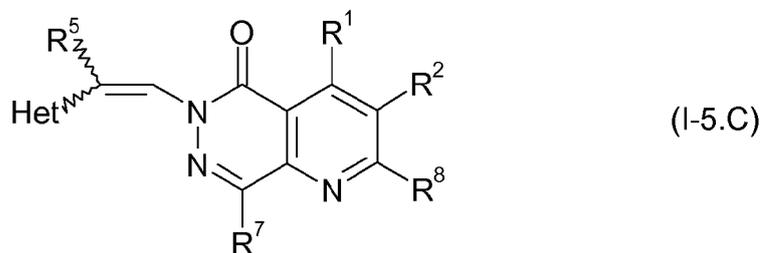
式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 、 R^7 および R^8 は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、 R^5 は特には水素である。式 I - 5 . B および I - 6 . B において、可変要素 R^{3b} および R^{3c} は互いに独立に、特には水素、フッ素およびメチルからなる群から選択され、または一緒に CH_2CH_2 を形成している。特に好ましいものは、 R^{3b} および R^{3c} の両方が水素またはフッ素である式 I - 5 . B および I - 6 . B の化合物である。

【0204】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式 I - 5 . C の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0205】

【化 2 8】



式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^7 および R^8 は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、 R^5 は特には水素である。

【0206】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式 I - 6 . C の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0207】

【化 2 9】



式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^7 および R^8 は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、 R^5 は特には水素である。

【0208】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式 I - 5 . D の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0209】

10

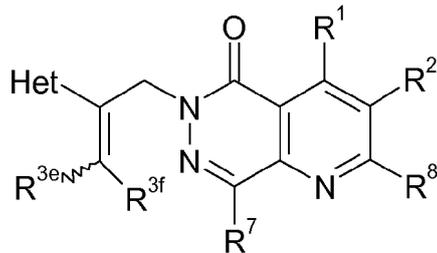
20

30

40

50

【化30】



(I-5.D)

式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^7 、 R^8 および R^9 は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、特に、 R^{3e} および R^{3f} は両方とも水素である。

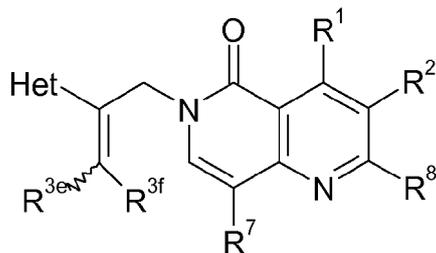
10

【0210】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-6.Dの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0211】

【化31】



(I-6.D)

20

式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^7 、 R^8 および R^9 は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、特に、 R^{3e} および R^{3f} は両方とも水素である。

【0212】

本発明の特定の実施形態は、上記の式I-5、I-6、I-5.A、I-6.A、I-5.B、I-6.B、I-5.C、I-6.C、I-5.DおよびI-6.Dの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。 R^1 が基 Y^1-Cyc^1 であり、 R^7 が上記で定義の通りであり、特に水素、フッ素、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよび Y^2-Cyc^2 からなる群から選択され、特別には水素および Y^2-Cyc^2 からなる群から選択される。

30

【0213】

本発明の別の特定の実施形態は、 R^1 が水素、フッ素、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、およびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択され、 R^7 が部分 Y^2-Cyc^2 である上記の式I-5、I-6、I-5.A、I-6.A、I-5.B、I-6.B、I-5.C、I-6.C、I-5.DおよびI-6.Dの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。これらの実施形態において、 R^1 は特に水素である。

40

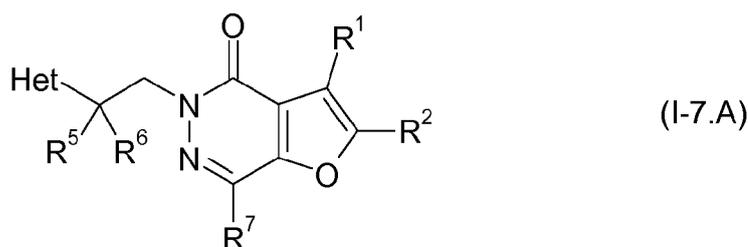
【0214】

本発明の特定の好ましい実施形態は、下記式I-7.Aの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

50

【 0 2 1 5 】

【 化 3 2 】



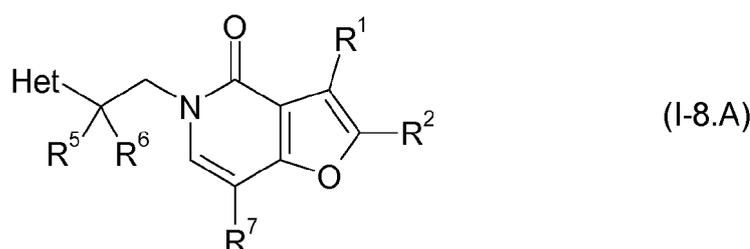
式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁶およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。 10

【 0 2 1 6 】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-8.Aの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【 0 2 1 7 】

【 化 3 3 】



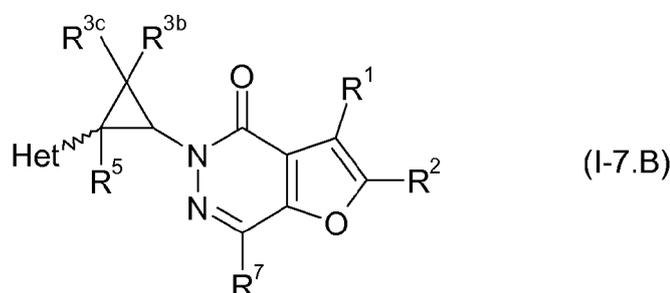
式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁶およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。 20

【 0 2 1 8 】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-7.Bの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。 30

【 0 2 1 9 】

【 化 3 4 】



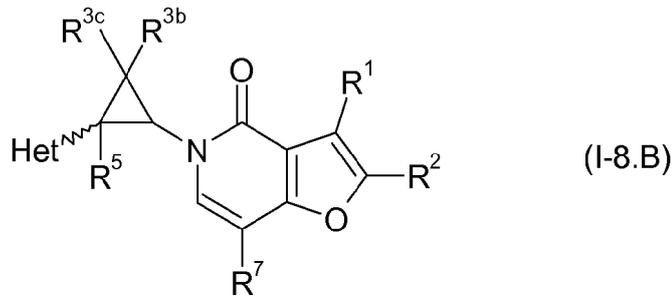
式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁵およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R⁵は特には水素である。 40

【 0 2 2 0 】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-8.Bの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【 0 2 2 1 】

【化35】



式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁵およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R⁵は特には水素である。 10

【0222】

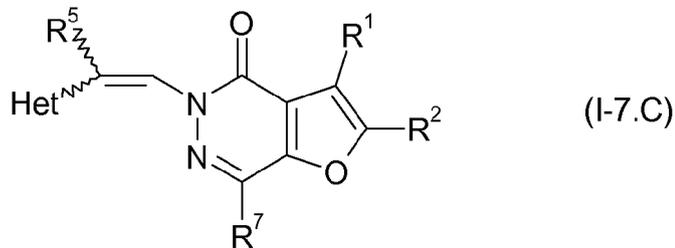
式I-7.BおよびI-8.Bにおいて、可変要素R^{3b}およびR^{3c}は互いに独立に、特には水素、フッ素およびメチルからなる群から選択されるか、一緒にCH₂CH₂を形成している。特に好ましいものは、R^{3b}およびR^{3c}の両方が水素またはフッ素である式I-7.BおよびI-8.Bの化合物である。

【0223】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-7.Cの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。 20

【0224】

【化36】



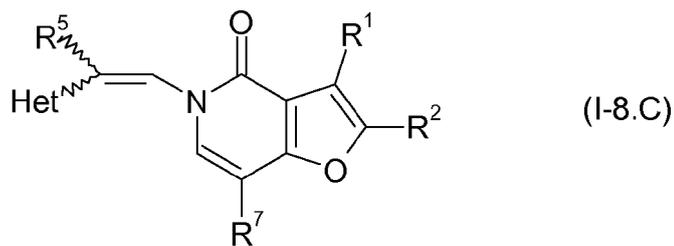
式中、Het、R¹、R²、R⁵およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R⁵は特には水素である。 30

【0225】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-8.Cの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0226】

【化37】



式中、Het、R¹、R²、R⁵およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R⁵は特には水素である。 40

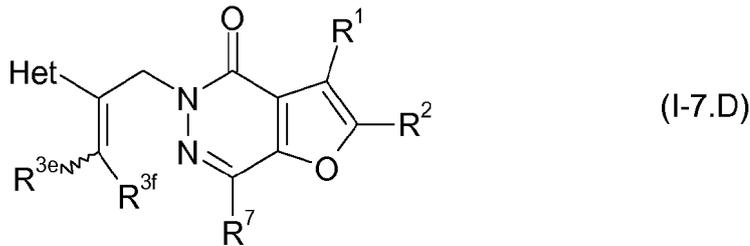
【0227】

本発明の特定の好ましい実施形態は、下記式I-7.Dの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。 50

する。

【0228】

【化38】



10

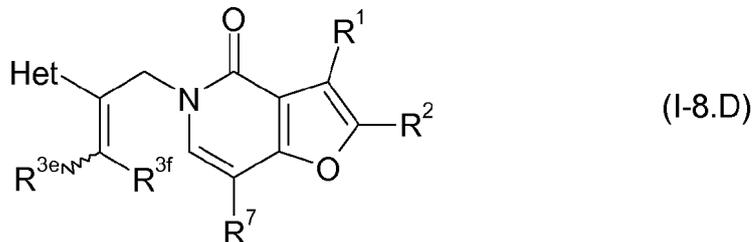
式中、Het、R¹、R²、R^{3f}、R^{3e}およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R^{3e}およびR^{3f}は両方とも特には水素である。

【0229】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-8.Dの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0230】

【化39】



20

式中、Het、R¹、R²、R^{3f}、R^{3e}およびR⁷は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R^{3e}およびR^{3f}は両方とも特には水素である。

【0231】

本発明の特定の実施形態は、R¹が基Y¹-Cyc¹であり、R⁷が上記で定義の通りであり、特には水素、フッ素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されているも良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびY²-Cyc²からなる群から選択され、特別には水素およびY²-Cyc²からなる群から選択される上記の式I-7、I-8、I-7.A、I-8.A、I-7.B、I-8.B、I-7.C、I-8.C、I-7.DおよびI-8.Dの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

30

【0232】

本発明の別の特定の実施形態は、R¹が水素、フッ素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されているも良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択され、R⁷が部分Y²-Cyc²である上記の式I-7、I-8、I-7.A、I-8.A、I-7.B、I-8.B、I-7.C、I-8.C、I-7.DおよびI-8.Dの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。これらの実施形態において、R¹は特には水素である。

40

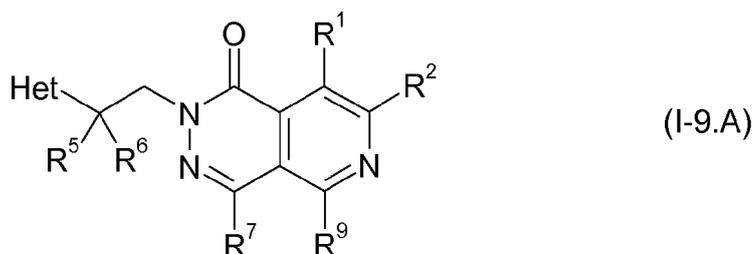
【0233】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-9.Aの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

50

【 0 2 3 4 】

【 化 4 0 】



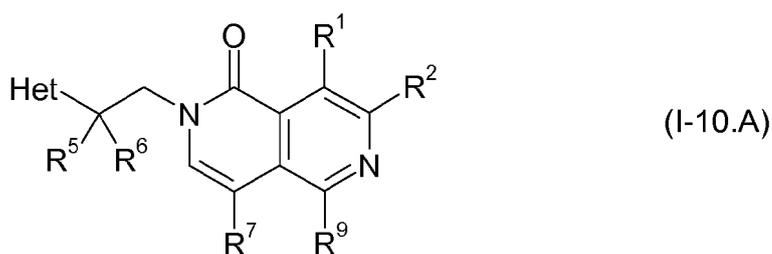
式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁹は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。 10

【 0 2 3 5 】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-10.Aの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【 0 2 3 6 】

【 化 4 1 】



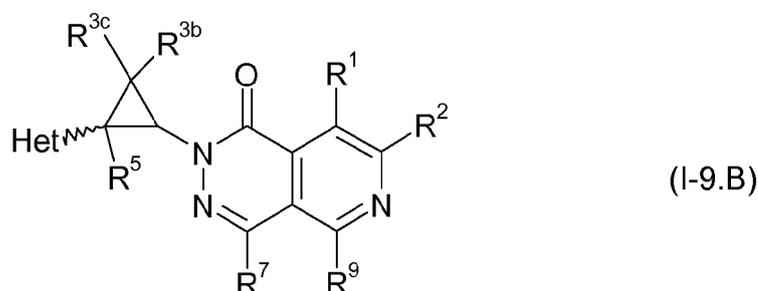
式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁹は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りである。 20

【 0 2 3 7 】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-9.Bの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。 30

【 0 2 3 8 】

【 化 4 2 】



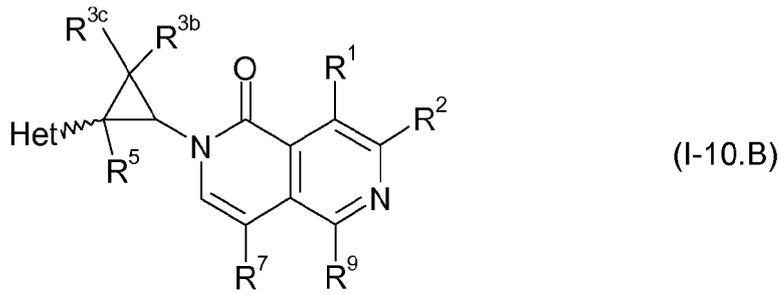
式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁷およびR⁹は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R⁵は特には水素である。 40

【 0 2 3 9 】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式I-10.Bの化合物、そのN-オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【 0 2 4 0 】

【化 4 3】



式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^7 および R^9 は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、 R^5 は特には水素である。 10

【0241】

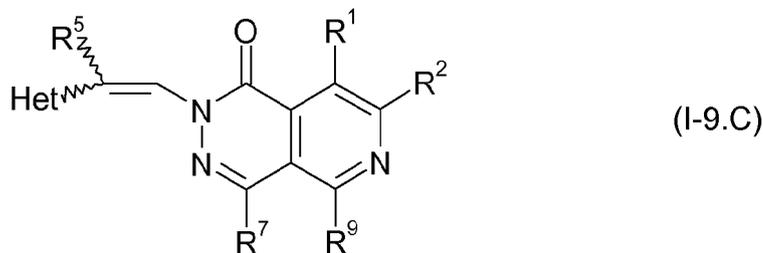
式 I - 9 . B および I - 10 . B において、可変要素 R^{3b} および R^{3c} は互いに独立に、特には水素、フッ素およびメチルからなる群から選択され、または一緒に CH_2CH_2 を形成している。特に好ましいものは、 R^{3b} および R^{3c} の両方が水素またはフッ素である式 I - 3 . B および I - 4 . B の化合物である。

【0242】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式 I - 9 . C の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。 20

【0243】

【化 4 4】



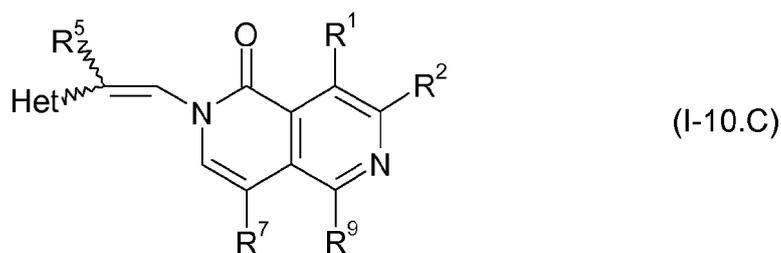
式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^7 および R^9 は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、 R^5 は特には水素である。 30

【0244】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式 I - 10 . C の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【0245】

【化 4 5】



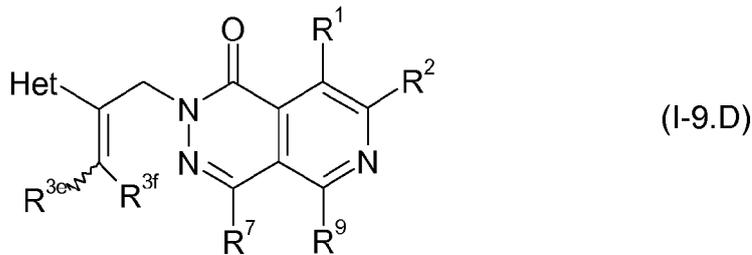
式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^7 および R^9 は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、 R^5 は特には水素である。 40

【0246】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式 I - 9 . D の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。 50

【 0 2 4 7 】

【 化 4 6 】



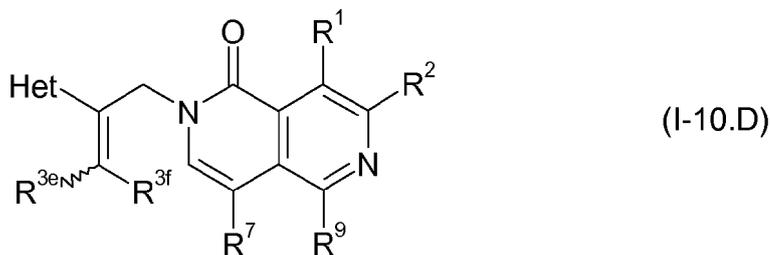
式中、Het、R¹、R²、R^{3e}、R^{3f}、R⁷およびR⁹は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R^{3e}およびR^{3f}は特には両方とも水素である。 10

【 0 2 4 8 】

本発明の別の特定の好ましい実施形態は、下記式 I - 10 . D の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【 0 2 4 9 】

【 化 4 7 】



式中、Het、R¹、R²、R^{3e}、R^{3f}、R⁷およびR⁹は本明細書および特許請求の範囲で定義の通りであり、R^{3e}およびR^{3f}は特には両方とも水素である。 20

【 0 2 5 0 】

本発明の特定の実施形態は、R¹が基 Y¹ - C y c¹ であり、R⁷およびR⁹が上記で定義の通りであり、R⁷が特に水素、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよび Y² - C y c² からなる群から選択され、特別には水素および Y² - C y c² からなる群から選択され、R⁹が特に水素、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよび Y³ - C y c³ からなる群から選択され、特別には水素および Y³ - C y c³ からなる群から選択され、ただし R⁷ および R⁹ でそれぞれ部分 Y³ - C y c³ または Y³ - C y c³ であるものは全くないか一つだけである上記の式 I - 9、I - 10、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。R⁷ および R⁹ は特には水素である。 30 40

【 0 2 5 1 】

本発明の別の特定の実施形態は、R¹が水素、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択され、R⁷ および R⁹ が互いに独立に水素、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびそれぞれ Y² - C y c² もしく 50

は $Y^3 - Cyc^3$ からなる群から選択され、ただし R^7 が $Y^2 - Cyc^2$ であるか、 R^9 が $Y^3 - Cyc^3$ である上記の式 I - 9、I - 10、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。これらの実施形態において、 R^1 は特には水素である。これらの実施形態において、それぞれ $Y^2 - Cyc^2$ または $Y^3 - Cyc^3$ とは異なる基 R^7 または R^9 は、特には水素である。

【0252】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D において、 R^2 は好ましくは水素、フッ素、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_2$ - フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_2$ - フルオロアルコキシ、1、2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されているても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択される。 R^2 は特には水素である。

10

【0253】

好ましいものは、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 および R^6 が存在する場合、それらが互いに独立に水素、フッ素およびメチルからなる群から選択される式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C および I - 10 . C の化合物、特には R^5 および R^6 の両方が水素であるそれら化合物である。

20

【0254】

式 I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D において、 R^8 は特には水素である。

30

【0255】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 5、I - 4、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10 ; I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D に関して、可変要素 Het は上記で定義の通りであり、好ましくは環員として 1 個もしくは 2 個の窒素原子を有する C 結合の 6 員単環式ヘタリールおよび環員として 1 個もしくは 2 個の窒素原子および適宜に環員として O、S および N から選択されるさらなるヘテロ原子を有する C 結合の縮合二環式ヘタリールからなる群から選択され、単環式ヘタリールおよび二環式ヘタリールは置換されていないことができるか、1、2、3 もしくは 4 個の置換基 R^x 、特には 0、1 もしくは 2 個の置換基 R^x を有することができる。この点において、 R^x は好ましくは、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_2$ - フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_2$ - フルオロアルコキシ、フェ

40

50

ニル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いおよびフッ素化 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルから選択される。この点において、 R^x は特には、フッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェニル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルから選択される。

【0256】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . B、I - 9 . A、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D において、Het は特には、環員として1個もしくは2個の窒素原子および適宜に環員としてO、SおよびNから選択されるさらなるヘテロ原子を有し、置換されていないことができるか、1、2、3もしくは4個の置換基 R^x 、特には0、1もしくは2個の置換基 R^x を有することができる縮合二環式ヘタリールからなる群から選択される。この点において、 R^x は好ましくは、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いおよびフッ素化 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルから選択される。この点において、 R^x は特には、フッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルから選択される。

10

20

【0257】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D の別の特定の実施形態において、Het は6員の単環式ヘタリールから選択され、それは置換されていないことができるか、1、2、3もしくは4個の置換基 R^x 、特には0、1もしくは2個の置換基 R^x を有していても良い。この点において、 R^x は好ましくは、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、フェニル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いおよびフッ素化 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルから選択される。この点において、 R^x は特には、フッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルから選択され、または一つの R^x がフェニルであっても良い。

30

40

【0258】

特に好ましいものは、Het基が基 CR^5 に結合している炭素原子に隣接する位置にある少なくとも一つのイミノ窒素を環員として有するI - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I -

50

4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . DおよびI - 10 . Dの化合物、そのN - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩である。これらのうち、特に好ましいものは、Het基が基CR⁵に結合している炭素原子に隣接する位置にある少なくとも一つのイミノ窒素を環員として有する化合物であり、それは、1個もしくは2個の窒素原子を環員として有するC結合の6員単環式ヘタリールおよび環員としての1個もしくは2個の窒素原子および適宜に環員としてのO、SおよびNから選択されるさらなるヘテロ原子を有するC結合縮合二環式ヘタリールからなる群から選択され、単環式ヘタリールおよび二環式ヘタリールは置換されていないことができるが、1、2、3もしくは4個の置換基R^x、特に0、1もしくは2個の置換基R^xを有していても良い。この点において、R^xは好ましくは、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、フェニル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いC₃ - C₆ - シクロアルキルおよびフッ素化C₃ - C₆ - シクロアルキルから選択される。この点において、R^xは特に、フッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェニル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルから選択される。

10

20

【0259】

式I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . DおよびI - 10 . DにおけるHetの特定の例は、2 - ベンゾフリル、2 - ピリジル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、2 - ピラジニル、3 - ピリダジニル、2 - キノリニル、3 - イソキノリニル、2 - キナゾリニル、2 - キノキサリニル、1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル、1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 1 - イル、ベンゾオキサゾール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル、チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル、イミダゾ - [2, 1 - b] - チアゾール - 6 - イルおよび1, 2, 4 - トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルからなる群から選択され、前記の基は置換されていないか1、2もしくは3個の上記で定義の基R^x (特にフッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択される。)を有していても良い。

30

40

【0260】

式I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . Dお

50

よび I - 10 . D の化合物の特定の実施形態において、H e t は、基 C R ⁵ に結合している炭素原子に隣接した位置にある少なくとも一つのイミノ窒素を環員として有しており、H e t は、環員として1個もしくは2個の窒素原子および適宜に環員としてのO、SおよびNから選択されるさらなるヘテロ原子を有する縮合二環式ヘタリールからなる群から選択され、二環式ヘタリールは置換されていなくても良いが、1、2、3もしくは4個の置換基 R ^x、特に0、1もしくは2個の置換基 R ^x を有していても良い。この点において、R ^x は好ましくは、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いおよびフッ素化 C₃ - C₆ - シクロアルキルから選択される。この点において、R ^x は特に、フッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルから選択される。この実施形態のH e t の特定の例は、2 - キノリニル、3 - イソキノリニル、2 - キナゾリニル、2 - キノキサリニル、1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル、1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 1 - イル、ベンゾオキサゾール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル、チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル、イミダゾ [2, 1 - b] - チアゾール - 6 - イルおよび1, 2, 4 - トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルであり、前記の基は置換されていないか1、2もしくは3個の上記で定義の基 R ^x (特にフッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択される。)を有していても良い。

10

20

30

40

50

【0261】

特に好ましいものは、式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D における H e t が、2 - キノリニル、1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 1 - イル、ベンゾオキサゾール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル、チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イルおよび特に2 - キノリニルまたはイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルからなる群から選択され、これらの基が置換されていないか1、2もしくは3個の上記で定義の基 R ^x (特にフッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択される。)を有していても良い化合物である。

【0262】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D およ

よび I - 10 . D に関して、可変要素 Y¹、Y²、C y c¹ および C y c² は上記で定義の通りであり、特に好ましい意味を有する。

【0263】

特に、存在する場合に式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 D における C y c¹ は、

10

(i) 飽和の 4、5、6 もしくは 7 員単環式複素環 (当該単環式複素環は、1 個の窒素または酸素原子を環員として有しており、O、S、S (= O)、S (= O)₂ および N からなる群から選択される 1 個の別のヘテロ原子もしくはヘテロ原子基を環員として有することができ、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか 1、2 もしくは 3 個の基 R^{C 1} を有しており、R^{C 1} は本明細書で定義の通りである。] ; および

(i i) フェニルまたはピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルから選択される 5 員もしくは 6 員のヘタリアル [フェニルおよび前記 5 員もしくは 6 員のヘタリアルは置換されていないか 1、2、3、4 もしくは 5 個の、特に 1、2 もしくは 3 個の基 R^{C 1} または 1 個の基 Y - R^{C 2} および 0、1、2、3 もしくは 4 個の、特に 0、1 もしくは 2 個の基 R^{C 1} を有しており、R^{C 1}、R^{C 2} および Y は本明細書で定義の通りであり、Y が存在する場合、それは好ましくは化学結合または O である。]

20

からなる群から選択される。

【0264】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D の化合物の特定の実施形態において、C y c¹ が存在する場合、それは、飽和の 4、5、6 もしくは 7 員単環式複素環または飽和の 7、8、9 もしくは 10 員二環式複素環からなる群から選択され、前記単環式複素環および前記二環式複素環は環員として 1 個の窒素または酸素原子を有しており、O、S、S (= O)、S (= O)₂ および N からなる群から選択される 1 個のさらなるヘテロ原子もしくはヘテロ原子基を環員として有することができ、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか 1、2、3、4 もしくは 5 個の、特に 1、2 もしくは 3 個の基 R^{C 1} または 1 個の基 Y - R^{C 2} および 0、1、2、3 もしくは 4 個の、特に 0、1 もしくは 2 個の基 R^{C 1} を有しており、R^{C 1}、R^{C 2} および Y は本明細書で定義の通りであり、Y が存在する場合、それは好ましくは化学結合または O である。

30

40

【0265】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A

50

、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D の化合物の特別な実施形態において、C y c ¹ が存在する場合、それは、飽和の4、5、6もしくは7員単環式複素環からなる群から選択され、前記単環式複素環は1個の窒素もしくは酸素原子を環員として有しており、O、S、S (= O)、S (= O)₂ およびNからなる群から選択される1個のさらなるヘテロ原子もしくはヘテロ原子基を環員として有することができ、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか1、2もしくは3個の基 R^{C 1} を有しており、R^{C 1} は本明細書で定義の通りである。

【0266】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D の化合物のこれらの特定のおよび特別な実施形態において、Y¹ が存在する場合、それは好ましくはO、NHおよび化学結合から選択され、特に好ましくはY¹ は化学結合である。

10

【0267】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D の化合物のこれらの特定のおよび特別な実施形態において、Y¹ - C y c ¹ が存在する場合、それは例えば1 - ピペリジニル、4,4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、1 - メチル - 4 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、4 - メチル - 1 - ピペラジニル、モルホリン - 4 - イル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ - [3,4] オクチル、2,5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル、3,8 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、1 - オキソチオモルホリン - 4 - イル、N - (オキセタン - 3 - イル) アミノ、1,1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルおよびオキセタン - 3 - イルアミノからなる群から選択され、特別には1 - ピペリジニル、4,4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、1 - メチル - 4 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、4 - メチル - 1 - ピペラジニル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、1 - オキソチオモルホリン - 4 - イル、N - (オキセタン - 3 - イル) アミノ、1,1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルおよびオキセタン - 3 - イルアミノからなる群から選択される。

20

30

40

【0268】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D の化合物の他の特定の実施形態では、C y c ¹ が存在する場合、それはフェニルまたは環員としてのO、SおよびNから選択される1個のヘテロ原子および適宜

50

に環員としての1個もしくは2個のさらなるヘテロ原子を有する5員もしくは6員のヘテロ芳香族基(特には、ピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される。)であり、フェニルおよび前記5員もしくは6員のヘテロ芳香族基は置換されていないか、互いに独立に、1、2、3、4もしくは5個の、特には1、2もしくは3個の基 R^{C1} または1個の基 $Y - R^{C2}$ および0、1、2、3もしくは4個の、特には0、1もしくは2個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、 Y が存在する場合、それは好ましくは化学結合またはOである。

【0269】

式I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-1.A、I-1.B、I-2.A、I-2.B、I-1.C、I-2.C、I-1.D、I-2.D、I-3.A、I-4.A、I-3.B、I-4.B、I-3.C、I-4.C、I-3.D、I-4.D、I-5.A、I-6.A、I-5.B、I-6.B、I-5.C、I-6.C、I-5.D、I-6.D、I-7.A、I-8.A、I-7.B、I-8.B、I-7.C、I-8.C、I-7.D、I-8.D、I-9.A、I-10.A、I-9.B、I-10.B、I-9.C、I-10.C、I-9.DおよびI-10.Dの化合物の他の特別な実施形態において、 Cyc^1 が存在する場合、それは、フェニルまたはピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルから選択される5員もしくは6員のヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよび前記5員もしくは6員のヘタリールは置換されていないか1、2、3、4もしくは5個の、特には1、2もしくは3個の基 R^{C1} または1個の基 $Y - R^{C2}$ および0、1、2、3もしくは4個の、特には0、1もしくは2個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書に記載の通りであり、 Y が存在する場合、それは好ましくは化学結合またはOである。

【0270】

より詳細には、式I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-1.A、I-1.B、I-2.A、I-2.B、I-1.C、I-2.C、I-1.D、I-2.D、I-3.A、I-4.A、I-3.B、I-4.B、I-3.C、I-4.C、I-3.D、I-4.D、I-5.A、I-6.A、I-5.B、I-6.B、I-5.C、I-6.C、I-5.D、I-6.D、I-7.A、I-8.A、I-7.B、I-8.B、I-7.C、I-8.C、I-7.D、I-8.D、I-9.A、I-10.A、I-9.B、I-10.B、I-9.C、I-10.C、I-9.DおよびI-10.Dにおける Cyc^1 が存在する場合、それは、フェニルおよびピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される5員もしくは6員のヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよびヘタリールは置換されていないかフッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH_2 からなる群から選択される1、2もしくは3個の基 R^{C1} を有しており、または Cyc^1 がフェニルである場合、隣接する炭素原子に結合している2個の基 R^{C1} がそれらが結合しているフェニル環とともに、5-または6-インドリル、5-または6-ベンズイミダゾリル、5-または6-ベンゾピラゾリル、5-または6-ベンゾトリアゾリル、5-または6-ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-5-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-6-イル、5-または6-キノリニル、5-または6-イソキノリニル、5-または6-キナゾリニル、2-アミノ-5-キナゾリニルおよび2-アミノ-6-キナゾリニルから選択される二環式複素環基を形成している。これらのうち、特に好ましいものは、 Y^1 が化学結合である化合物である。これらのうち、特に好ましいものは、式I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-1.A、I-1.B、I-2.A、I-2.B、I-1.C、I-2.C、I-1.D、I-2.D、I-3.A、I-4.A、I-3.B、I-4.B、I-

10

20

30

40

50

3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . DおよびI - 10 . DにおけるCyc¹が、フェニルおよびピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される5員もしくは6員のヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよびヘタリールが置換されていないかフッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよびNH₂からなる群から選択される1、2もしくは3個の基R^{C1}を有している化合物である。

10

【0271】

特に、式I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . DおよびI - 10 . DにおいてCyc²およびCyc³が存在する場合、それは互いから独立に、

20

(i) 飽和の4、5、6もしくは7員単環式複素環(当該単環式複素環は環員として1個の窒素もしくは酸素原子を有しており、O、S、S(=O)、S(=O)₂およびNからなる群から選択される1個のさらなるヘテロ原子もしくはヘテロ原子基を環員として有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか1、2もしくは3個の基R^{C1}を有しており、R^{C1}は本明細書で定義の通りである。) ; および

(ii) フェニルまたはピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルから選択される5員もしくは6員のヘタリール(フェニルおよび前記5員もしくは6員のヘタリールは置換されていないか1、2、3、4もしくは5個の、特には1、2もしくは3個の基R^{C1}または1個の基Y - R^{C2}および0、1、2、3もしくは4個の、特には0、1もしくは2個の基R^{C1}を有しており、R^{C1}、R^{C2}およびYは本明細書で定義の通りであり、Yが存在する場合、それは好ましくは化学結合またはOである。)の群から選択される。

30

【0272】

式I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10 I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . DおよびI - 10 . Dの化合物の特定の実施形態において、Y₂ - Cyc₂およびY₃ - Cyc₃が存在する場合、それらは互いから独立に、飽和の4、5、6もしくは7員単環式複素環または飽和7、8、9もしくは10員の二環式複素環からなる群から選択され、前記単環式複素環および前記二環式複素環は1個の窒素もしくは酸素原子を環員として有しており、O、S、S(=O)、S(=O)₂およびNからなる群から選択される1個のさらなるヘテロ原子もしくはヘテロ原子基を環員として有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか1、2、3、4もしくは5個の、特には1、2もしくは3個の基R^{C1}または1個の基Y - R^{C2}および0、1、2、3もしくは4

40

50

個の、特に0、1もしくは2個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、 Y が存在する場合、それは好ましくは化学結合またはOである。

【0273】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D の化合物の特殊な実施形態において、 $Y^2 - Cyc^2$ および $Y^3 - Cyc^3$ が存在する場合、それらは互いから独立に、飽和の4、5、6もしくは7員単環式複素環からなる群から選択され、前記単環式複素環は1個の窒素もしくは酸素原子を環員として有しており、O、S、S(=O)、S(=O)₂ およびNからなる群から選択される1個のさらなるヘテロ原子もしくはヘテロ原子基を環員として有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環は置換されていないか1、2もしくは3個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} は本明細書で定義の通りである。

10

【0274】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D の化合物のこの特定のおよび特別な実施形態において、 $Y^2 - Cyc^2$ および $Y^3 - Cyc^3$ が存在する場合、それらは互いから独立に、好ましくはO、NH および化学結合から選択され、特に好ましくは Y^2 および Y^3 は化学結合である。

20

【0275】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D の化合物のこの特定のおよび特別な実施形態において、 $Y^2 - Cyc^2$ および $Y^3 - Cyc^3$ が存在する場合、それらは互いから独立に、例えば1 - ピペリジニル、4,4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、1 - メチル - 4 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、4 - メチル - 1 - ピペラジニル、モルホリン - 4 - イル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ - [3,4] オクチル、2,5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル、3,8 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、1 - オキソチオモルホリン - 4 - イル、N - (オキセタン - 3 - イル) アミノ、1,1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イル および オキセタン - 3 - イルアミノからなる群から選択され、特別には1 - ピペリジニル、4,4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、1 - メチル - 4 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、4 - メチル - 1 - ピペラジニル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、1 - オキソチオモルホリン - 4 - イル、N - (オキセタン - 3 - イル) アミノ、1,1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イル および オキセタン - 3 - イルアミノからなる群から

30

40

50

選択される。

【0276】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D の化合物の他の特定の実施形態において、 $Y^2 - Cyc^2$ および $Y^3 - Cyc^3$ が存在する場合、それらは互いに独立に、フェニルまたは環員としての O、S および N から選択される 1 個のヘテロ原子および適宜に環員としての 1 個もしくは 2 個のさらなるヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員のヘテロ芳香族基 (特にはピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される。) であり、フェニルおよび前記 5 員もしくは 6 員のヘテロ芳香族基は置換されていないか、互いに独立に 1、2、3、4 もしくは 5 個の、特には 1、2 もしくは 3 個の基 R^{C1} または 1 個の基 $Y - R^{C2}$ および 0、1、2、3 もしくは 4 個の、特には 0、1 もしくは 2 個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、 Y が存在する場合、それは好ましくは化学結合または O である。

10

20

【0277】

式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D の化合物の特別な実施形態において、 $Y^2 - Cyc^2$ および $Y^3 - Cyc^3$ が存在する場合、それらは互いから独立に、フェニルまたはピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルから選択される 5 員もしくは 6 員のヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよび前記 5 員もしくは 6 員のヘタリールは置換されていないか 1、2、3、4 もしくは 5 個の、特には 1、2 もしくは 3 個の基 R^{C1} または 1 個の基 $Y - R^{C2}$ および 0、1、2、3 もしくは 4 個の、特には 0、1 もしくは 2 個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} および Y は本明細書で定義の通りであり、 Y が存在する場合、それは好ましくは化学結合または O である。

30

【0278】

特に、式 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6、I - 7、I - 8、I - 9、I - 10、I - 1 . A、I - 1 . B、I - 2 . A、I - 2 . B、I - 1 . C、I - 2 . C、I - 1 . D、I - 2 . D、I - 3 . A、I - 4 . A、I - 3 . B、I - 4 . B、I - 3 . C、I - 4 . C、I - 3 . D、I - 4 . D、I - 5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . D および I - 10 . D において $Y^2 - Cyc^2$ および $Y^3 - Cyc^3$ が存在する場合、 $Y^2 - Cyc^2$ および $Y^3 - Cyc^3$ は互いから独立に、フェニルおよびピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される 5 員もしくは 6 員のヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよびヘタリールは置換されていないかフッ素、塩素、CN、メチル、

40

50

ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよびNH₂からなる群から選択される1、2もしくは3個の基R^{C1}を有しており、またはY²-Cyc²およびY³-Cyc³のうち的一方もしくは両方がフェニルである場合、隣接する炭素原子に結合している2個の基R^{C1}がそれらが結合しているフェニル環とともに、5-または6-インドリル、5-または6-ベンズイミダゾリル、5-または6-ベンゾピラゾリル、5-または6-ベンゾトリアゾリル、5-または6-ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-5-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-6-イル、5-または6-キノリニル、5-または6-イソキノリニル、5-または6-キナゾリニル、2-アミノ-5-キナゾリニルおよび2-アミノ-6-キナゾリニルから選択される二環式複素環基を形成している。これらのうち、特に好ましいものは、Y²-Cyc²およびY³-Cyc³が互いから独立に、フェニルおよびピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される5員もしくは6員のヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよびヘタリールが置換されていないかフッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよびNH₂からなる群から選択される1、2もしくは3個の基R^{C1}を有している化合物である。

10

【0279】

本発明の特定の実施形態は、式Iの化合物が

3,7-ジ(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;

20

7-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;

3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;

3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;

3,7-ジ(ピリジン-4-イル)-5-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;

5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;

30

3-(4-メチルフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;

3-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;

3-(4-エチルフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;

4-{4-オキソ-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリダジン-3-イル}ベンゾニトリル;

3-(4-メトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;

40

3-(4-フルオロフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;

3-(4-エトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;

3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;

(4-{4-オキソ-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリダジン-3-イル}フェニル)アセトニトリル;

3-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ

50

- [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - メチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - エチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - エトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [3 - (メトキシメチル) フェニル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 - エトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [3 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [4 - オキソ - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 3 - イル } - ベンゾニトリル ;
 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 N , N - ジメチル - 3 - { 4 - オキソ - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 3 - イル } ベンズアミド ;
 3 - (3 - メチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (チオフェン - 2 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) - 5 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 - オン ;
 3 - (1 H - インドール - 6 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (4 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (フラン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 ,

- 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (キノリン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (イソキノリン - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) - 5 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 - オン ;
 3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) - 5 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 - オン ;
 3 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [6 - (モルホリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (キノリン - 6 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [1 - (2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 2 - { 4 - オキソ - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 3 - イル } - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;
 3 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

3 - メチル - 4 - {4 - オキソ - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 3 - イル} ベンゾニトリル;

5 - [2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

5 - [2, 2 - ジフルオロ - 2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

5 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

5 - [2 - (7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;

8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 8 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (4 - メチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - [4 - (プロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (4 - エチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

4 - {4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル} ベンゾニトリル;

8 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

(4 - {4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル} フェニル) アセトニトリル;

8 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (2 - クロロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (2 - メチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (2 - エチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

3 - {4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル} ベンゾニトリル;

8 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

10

20

30

40

50

8 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

N, N - ジメチル - 3 - {4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル} ベンズアミド;

8 - (3 - メチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 8 - (チオフェン - 2 - イル) フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (1H - インドール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (1H - インドール - 6 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (キノリン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (1H - インドール - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 7 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

8 - [1 - (2 - メチルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン;

10

20

30

40

50

2 - { 4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 , 4 - ジヒドロフ
 タラジン - 5 - イル } - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

8 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチ
 ル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチ
 ル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタ
 ラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フ
 タラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フ
 タラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フ
 タラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フ
 タラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フ
 タラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エ
 チル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エ
 チル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フ
 タラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フ
 タラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エ
 チル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エ
 チル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フ
 タラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エ
 チル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (ナフタレン - 2 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジ
 ン - 1 (2 H) - オン ;

8 - フェニル - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) -
 オン ;

8 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フ
 タラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル
) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イ
 ル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチ
 ル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エ
 チル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン
 - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

10

20

30

40

50

- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ; 10
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (モルホリン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ; 20
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (5 , 5 - ジフルオロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - [4 - (クロロメチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ; 30
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピペリジン - 1 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ; 40
- 8 - (1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (7 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - ({ [(3 a R , 4 S , 6 a S) - 2 - ベンジルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 4 - イル] メチル } アミノ) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- (3 R) - 3 - ({ 3 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル
- 50

-] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル } アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;
- 8 - (2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 , 4 - オキシアゼパン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 4 - { 3 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル } - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル ;
- 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - (1 , 1 - ジオキシドチオ - モルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (ピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (モルホリン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - (モルホリン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 3 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (3 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル) エチル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (2 - オキソインドリン - 6 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 5 - [2 - (5 - エチルピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 5 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

4 - (4 - オキソ - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル) エチル) - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) カルボン酸 tert - ブチル ;

5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) - 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

4 - (4 - オキソ - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル) エチル) - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 カルボン酸 tert - ブチル ;

3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

(R) - 3 - (3 - (2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

(E) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) ビニル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ (ラセミ) 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ (+) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ (-) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ (ラセミ) 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

アンチ (+) 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

アンチ (-) 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

(E) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - ビニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

アンチ (ラセミ) 8 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - シクロプロピル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

アンチ (+) 8 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - シクロプロピル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

アンチ (-) 8 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - シクロプロピル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン

からなる群から選択される、式 I の化合物、その N - オキサイド、プロドラッグ、水和物および互変異性体、ならびにそれらの医薬として好適な塩に関する。

【 0 2 8 0 】

本発明の別の特定の実施形態は、式 I の化合物が

7 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

10

20

30

40

50

- 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル)エチル)フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 5 - (2 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル)エチル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル)フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 5 - (2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル)フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル)エチル)フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (キノリン - 2 - イル)アリル)ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン ;
- シン 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- アンチ 3 - (ピリダジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- シン 3 - (ピリダジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- アンチ 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- シン 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- アンチ 8 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 8 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 8 - (ピリダジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 8 - (ピリダジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 8 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 8 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 8 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 8 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

10

20

30

40

50

- シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 - キノリン - 2 - シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (ジヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (ジヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - モルホリノ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - モルホリノ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (3 - (ジフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (3 - (ジフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - ((1 R , 5 S) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - ((1 R , 5 S) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (3 - (フルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (3 - (フルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - ((1 R , 5 S) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

- シン 8 - ((1 R , 5 S) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 8 - (4 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 8 - (4 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 8 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 8 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - モルホリノイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - モルホリノイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 4 - フルオロ - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 4 - フルオロ - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 4 - クロロ - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 4 - クロロ - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン ;
- シン 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン ;
- アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジ

- ル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 シン3-(ピリジン-3-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]
-]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 アンチ3-(ピリミジン-5-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロ
- ピル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 シン3-(ピリミジン-5-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピ
- ル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 アンチ3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-5
- イル)シクロプロピル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 シン-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イ 10
- ル)シクロプロピル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 アンチ3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-5
- イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 シン3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-
- イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 アンチ3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピ
- ル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 シン3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル
-]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 アンチ3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピ 20
- ル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 シン3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル
-]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 アンチ5-(ピリミジン-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロ
- ピル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 シン5-(ピリミジン-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピ
- ル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 アンチ5-(ピリジン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピ
- ル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 シン5-(ピリジン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル 30
-]イソキノリン-1(2H)-オン;
 アンチ5-(ピリジン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピ
- ル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 シン5-(ピリジン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル
-]イソキノリン-1(2H)-オン;
 アンチ5-(モルホリン-4-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロ
- ピル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 シン5-(モルホリン-4-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピ
- ル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 アンチ4-フルオロ-8-(ピリミジン-5-イル)-2-(2-(キノリン-2-イ 40
- ル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン;
 シン4-フルオロ-8-(ピリミジン-5-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル
-)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン;
 8-(ピリジン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]ピリド[3
- , 4-d]ピリダジン-1(2H)-オン;
 5-[2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-7-(1-メチ
- ル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2, 3-d
-]ピリダジン-4(5H)-オン;
 5-[2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-7-(1-メチ
- ル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2, 3-d] 50

ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 7 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (6 - クロロキノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (3 - メチルキノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (8 - フルオロキノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノキサリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (1 , 5 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (1 H - インダゾール - 1 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (6 - クロロキノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (ピリジン - 3 - イルエチニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (ピリジン - 4 - イルエチニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (7 - フルオロキノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [2 - (ピラジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

2 - [2 - (1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (8 - フルオロキノリン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [1 - (キノリン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル] イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (3 - メチルキノリン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

10

20

30

40

50

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 6] ドデカ - 9 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 6 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 , 2 - オキサゾリジン - 2 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (ヘキサヒドロシクロペンタ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (4 a H) - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラフルオロモルホリン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリダジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - [2 - (3 - フルオロフェニル) モルホリン - 4 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [2 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

10

20

30

40

50

8 - (2, 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - [2 - (4 - クロロフェニル) モルホリン - 4 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - [2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) モルホリン - 4 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピペリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (2, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタ - 6 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - [(1 S, 5 S) - 3, 6 - ジアザピシクロ [3.2.0] ヘプタ - 3 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (フラン - 2 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (2, 7 - ジアザスピロ [4.4] ノナ - 2 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - [(1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナ - 7 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (2, 6 - ジアザスピロ [3.5] ノナ - 6 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - [2 - (アミノメチル) - 4 - クロロピロリジン - 1 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4, 8 - ジ (ピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 a R, 4 S, 7 R, 7 a S) - オクタヒドロ - 1 H - 4, 7 - エピミノイソインドール - 8 - イル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

8 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

4 - プロモ - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 a S, 8 a S) - オクタヒドロピロロ [3, 4 - c] アゼピン - 2 (1 H) - イル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 a S, 8 a R) - オクタヒドロピロロ [3, 4 - c] アゼピン - 2 (1 H) - イル] フタラジ

10

20

30

40

50

ン - 1 (2 H) - オン ;

(3 a R , 4 S , 7 R , 7 a S) - 8 - { 3 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル } オクタヒドロ - 2 H - 4 , 7 - エピミノイソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ;

8 - (ヘキサヒドロ - 5 H - フロ [2 , 3 - c] ピロール - 5 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - { [5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル] メトキシ } - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(オキセタン - 3 - イルメチル) アミノ] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [メチル (オキセタン - 3 - イル) アミノ] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - [(1 - アセチルピペリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - [(1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - { メチル [(3 - メチルオキセタン - 3 - イル) メチル] アミノ } フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

8 - { [(3 a S , 4 S , 6 a S) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 4 -

10

20

30

40

50

イルメチル]アミノ} - 2 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

5 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル)エチル] - 5 - (ピリジン - 4 - イル)フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

4 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

5 - (1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル) - 2 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル] - 5 - (ピリジン - 4 - イル)フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

5 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - { [(3 - メチルオキセタン - 3 - イル)メチル]アミノ}フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン ;

4 - (モルホリン - 4 - イル) - 6 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン ;

4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 6 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン ;

2 - [2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

2 - [2 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

5 - [(E) - 2 - (6 - メトキシキノリン - 2 - イル)エテニル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [(E) - 2 - (キナゾリン - 2 - イル)エテニル]イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

5 - [(E) - 2 - (6 - クロロキノリン - 2 - イル)エテニル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - [(E) - 2 - (3 - メチルキノリン - 2 - イル)エテニル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [(E) - 2 - (キノリン - 2 - イル)エテニル]イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

5 - [(E) - 2 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル)エテニル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [(E) - 2 - (キノリン - 2 - イル)エテニル]チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

からなる群から選択される、式 I の化合物、ならびにそれらのエナンチオマー、N - オキサイド、プロドラッグ、互変異性体および水和物、そしてそれらの医薬として許容される塩に関する。

【 0 2 8 1 】

一般式 I の本発明の化合物およびそれらを製造するのに用いられる原料は、有機化学の標準的な著作 (例えば、Houben - Weyl , Methoden der Organischen Chemie , Thieme - Verlag , Stuttgart , Jerry March Advanced Organic Chemis

10

20

30

40

50

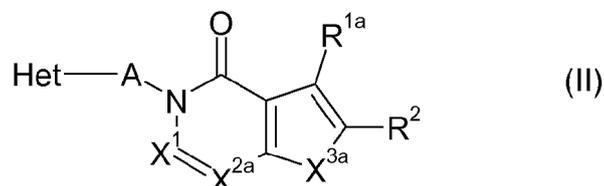
try, 5th edition, Wiley & Sonsおよびそれに引用の文献、およびR. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition, Weinheim, 1999およびそれに引用の文献)に記載されている有機化学の公知の方法と同様に製造することができる。一般式Iの本発明の化合物は、有利には、下記のおよび/または実験の部における方法によって製造される。

【0282】

Qが酸素である式Iの化合物は、例えば、下記式IIの化合物：

【0283】

【化48】



[式中、

X^{2a} はNまたはC-R^{7a}であり；

X^{3a} はS、O、N=C(R⁸)、C(R^{9a})=C(R⁸)またはN=C(R⁹)であり；

Het、A、X¹、R²、R⁶およびR⁸は式I、I-1、A、I-1、B、I-2、A、I-2、B、I-1、C、I-2、C、I-1、D、I-2、D、I-3、A、I-4、A、I-3、B、I-4、B、I-3、C、I-4、C、I-3、D、I-4、D、I-5、A、I-6、A、I-5、B、I-6、B、I-5、C、I-6、C、I-5、D、I-6、D、I-7、A、I-8、A、I-7、B、I-8、B、I-7、C、I-8、C、I-7、D、I-8、D、I-9、A、I-10、A、I-9、B、I-10、B、I-9、C、I-10、C、I-9、DまたはI-10、Dについて定義の通りであり；

R^{1a}、R^{7a}、R^{9a}は互いに独立に、水素、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル、トリメチルシリル、C₁-C₄-アルキルスルファニル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルキルスルファニル-C₁-C₄-アルコキシ、C₂-C₄-アルケニルオキシ、C₁-C₄-フルオロアルキル、C₁-C₄-フルオロアルコキシ、CN、NR^{x1}R^{x2}、NR^{x1}R^{x2}-C₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され；

ただし、基R^{1a}、R^{7a}およびR^{9a}のうちの1個もしくは2個、特に正確には、これらの基のうちの1個が臭素またはヨウ素であり、その他のものは臭素ともヨウ素とも異なる。]；

を、下記式IIIの化合物：



[式中、

YはY¹、Y²およびY³について記載の意味のうちの一つを有し、CycはCyc¹、Cyc²およびCyc³について本明細書で記載の意味のうちの一つを有し、

MはLi、B(OR^{B1})(OR^{B2})基またはSn(R^{S n})₃基であり、R^{B1}およびR^{B2}は互いに独立に、水素もしくはC₁-C₄-アルキルであり、またはR^{B1}およびR^{B2}が一緒となってC₂-C₆-アルカンジイル部分、例えばエタン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイルまたは1,1,2,2-テトラメチルエタン-1,2-ジイルを形成しており、R^{S n}はC₁-C₆-アルキルまたはC₃-C₆-シクロアルキルまたはフェニルである。]反応させることで製造することができる。

【0284】

10

20

30

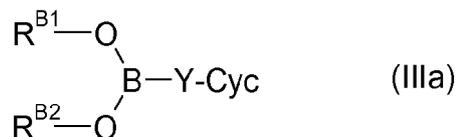
40

50

Y が化学結合である式 I の化合物 I I I の中で、特に好ましいものは、式 I の化合物 I I a であり、R^{B1} および R^{B2} が水素である場合、その三量体である。

【0285】

【化49】



【0286】

化合物 I I の化合物 I I I との反応は、好適な遷移金属触媒、特にパラジウム触媒の存在下での公知のカップリング反応と同様に行うことができる。代表的な反応条件は、スティルカップリング(例えば *Stille et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508; *J. Eluquer o et al.; Synthesis* 1997, 5, 563-566 を参照する。)またはスズキカップリング(例えば *A. Suzuki et al., Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483、*N. Zhe et al.; J. Med. Chem.* 2005, 48 (5), 1569-1609; *Y oung et al.; J. Med. Chem.* 2004, 47 (6), 1547-1552; *C. Slee et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 9, 3243-3253 参照)の条件である。

10

20

【0287】

同様にして、Y¹、Y² または Y³ が NH であるか、Cyc¹-Y¹、Cyc²-Y² または Cyc³-Y³ (Y¹、Y² または Y³ は単結合である。) N-結合複素環 (Y¹、Y² または Y³ は単結合である。) である式 I の化合物は、上記で定義の式 I I の化合物を、下記式 I I I の化合物:



(式中、Y および Cyc は式 I I I について定義の通りである。) と反応させることで製造することができる。I I の I I I との反応は好ましくは、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラメチル尿素もしくはこれらの混合物またはジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素とそれらとの混合物などの非プロトン性溶媒中で行う。その反応は好ましくは、好適な塩基、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属アルコキシドの存在下で行う。

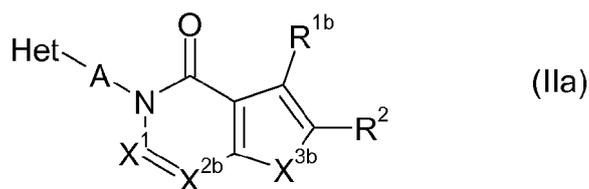
30

【0288】

Q が O である式 I の化合物も、例えば下記式 I I a の化合物:

【0289】

【化50】



40

[式中、

X^{2b} は N または C-R^{7b} であり;

X^{3b} は S、O、N=C(R⁸)、C(R^{9b})=C(R⁸) または N=C(R⁹) であり;

Het、A、X¹、R² および R⁸ は、式 I、I-1.A、I-1.B、I-2.A、I-2.B、I-1.C、I-2.C、I-1.D、I-2.D、I-3.A、I-4.A、I-3.B、I-4.B、I-3.C、I-4.C、I-3.D、I-4.D、I-

50

5 . A、I - 6 . A、I - 5 . B、I - 6 . B、I - 5 . C、I - 6 . C、I - 5 . D、I - 6 . D、I - 7 . A、I - 8 . A、I - 7 . B、I - 8 . B、I - 7 . C、I - 8 . C、I - 7 . D、I - 8 . D、I - 9 . A、I - 10 . A、I - 9 . B、I - 10 . B、I - 9 . C、I - 10 . C、I - 9 . DまたはI - 10 . Dについて定義の通りであり；
 R^{1b} 、 R^{7b} 、 R^{9b} は互いに独立に、水素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル- $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_2 - C_4$ -アルケニルオキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、CN、 NR^x 、 R^x 、 NR^x 、 R^x - $C_1 - C_4$ -アルコキシまたは部分Mからなる群から選択され；

10

ただし、基 R^{1b} 、 R^{7b} および R^{9b} のうちの1個もしくは2個、特に正確にはこれらの基のうちの1個が部分Mであり、その他のものはMとは異なっており、Mは式I I Iについて定義の通りであり、特に $B(OR^{B1})(OR^{B2})$ 基である。]を、下記式I I I bの化合物：



[式中、YおよびC y cは本明細書で定義の通りであり、H a lは臭素またはヨウ素である。]と反応させることによって製造することができる。

【0290】

化合物I I aの化合物I I I bとの反応は、化合物I Iの化合物I I Iとの反応と同様にして行うことができる。

20

【0291】

化合物I I、I I a、I I I、I I I、I I I aおよびI I I bは公知であるか、有機化学の標準的な方法によって製造することができる。

【0292】

$Y^1 - C y c^1$ 、 $Y^2 - C y c^2$ または $Y^3 - C y c^3$ がN-結合基である式Iの化合物は、ブッフバルト-ハートウィッグ反応により、パラジウム触媒の存在下における化合物I Iと相当するアミンとの間のカップリング反応によって得ることができる。好適なパラジウム触媒は例えば、トリス-(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)($Pd_2(d b a)_3$)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(I I)($PdCl_2(d p p f)$)または酢酸パラジウム($Pd(O A c)_2$)である。その反応は通常、トリ(置換)ホスフィン、例えばトリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィンもしくは2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1-ピナフタレン(B I N A P)などのトリアリールホスフィン、トリス-n-ブチルホスフィン、トリス(tert-ブチル)ホスフィンもしくはトリス(シクロヘキシルホスフィン)などのトリ(シクロ)アルキルホスフィン、またはジシクロヘキシル-(2,4,6-トリ-イソ-プロピル-ピフェニル-2-イル)-ホスファン(X-Phos)の存在下で行う。通常、その反応は、アルカリアルコキシド、アルカリ土類アルコキシド、アルカリ炭酸塩またはアルカリ土類炭酸塩またはナトリウムtert-ブトキシドまたは炭酸セシウムなどの塩基の存在下で行う。

30

40

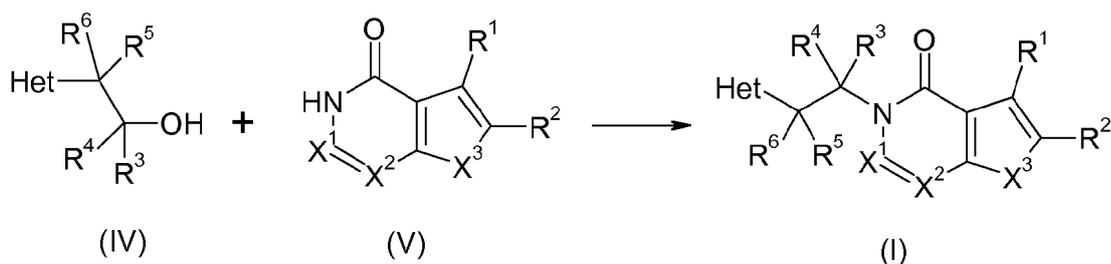
【0293】

QがOであり、Aが基 A^1 である式Iの化合物(または同様に化合物I I)は、下記の反応図式1および2に従って、ミツノブ反応により、それぞれ式VまたはV aの化合物を、好適なヒドロキシ化合物I Vと順次反応させることで製造することができる。

【0294】

【化51】

図式1:

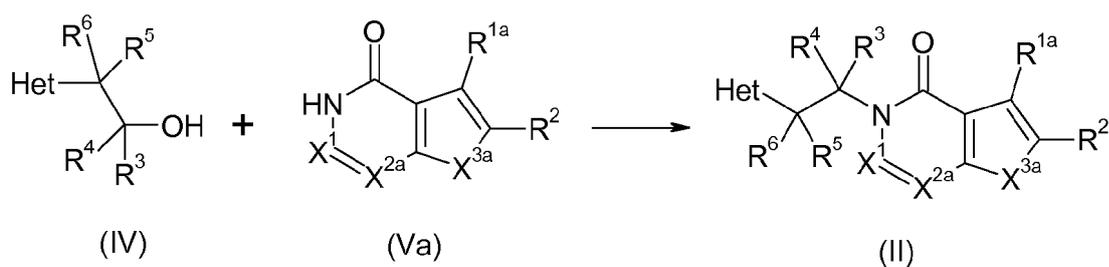


10

【0295】

【化52】

図式2:



20

【0296】

図式1および2において、X¹、X²、X³、X^{2a}、X^{3a}、R¹、R^{1a}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびHetは上記で定義の通りである。式VおよびVaの化合物はそれぞれ、例えばNat'l. Symposium Vacuum Technol., Chicago, (Trans.), 161-3; 1956、Journal of Organic Chemistry, 74(10), 3849-3855; 2009、またはJournal of Heterocyclic Chemistry, 8(1), 57-60; 1971に記載の公知の方法と同様にして製造することができる。

30

【0297】

あるいは、QがOであり、Aが基A¹である式Iの化合物（または同様に化合物II）は、AがA³である式Iの化合物（または同様に化合物II）の水素化によって製造することができる。

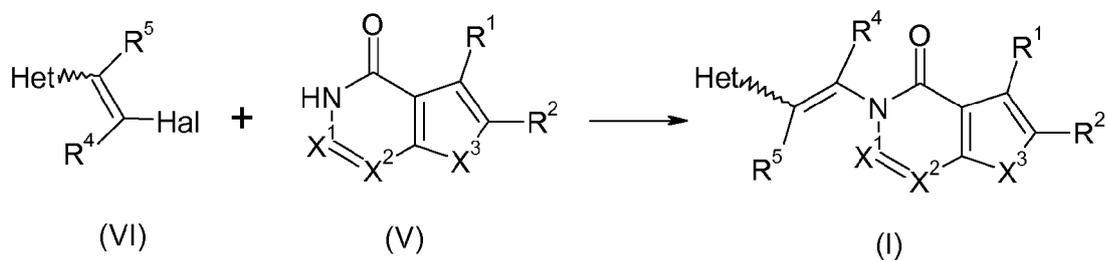
【0298】

QがOであり、Aが基A³である式Iの化合物（または同様に化合物II）は、下記の反応図式3および4に従い、それぞれ式VまたはVaの化合物を好適なハロ化合物VIと順次反応させることで製造することができる。

【0299】

【化53】

図式3:

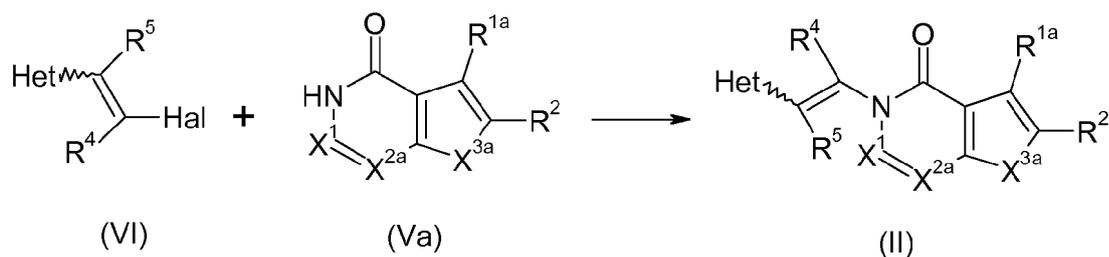


50

【0300】

【化54】

図式4:



10

【0301】

図式3および4において、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^{2a} 、 X^{3a} 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および Het は上記で定義の通りである。 Hal はハロゲン、好ましくは臭素またはヨウ素である。その反応は通常、塩基の存在下に行う。好適な塩基はアルカリ金属炭酸塩および炭酸水素塩または土類金属炭酸塩および炭酸水素塩、例えば炭酸セシウムである。

【0302】

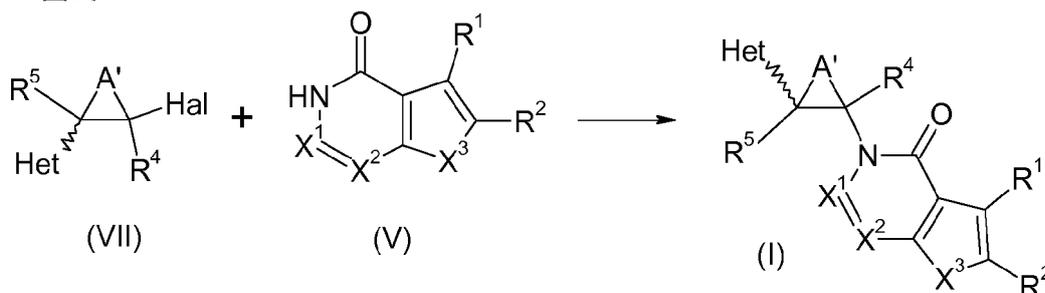
Q が O であり、 A が基 A^4 である式Iの化合物(または同様に化合物II)は、下記の反応図式5および6に従って、それぞれ式VまたはVaの化合物を好適なハロ化合物VIIと順次反応させることによって製造することができる。

20

【0303】

【化55】

図式5:

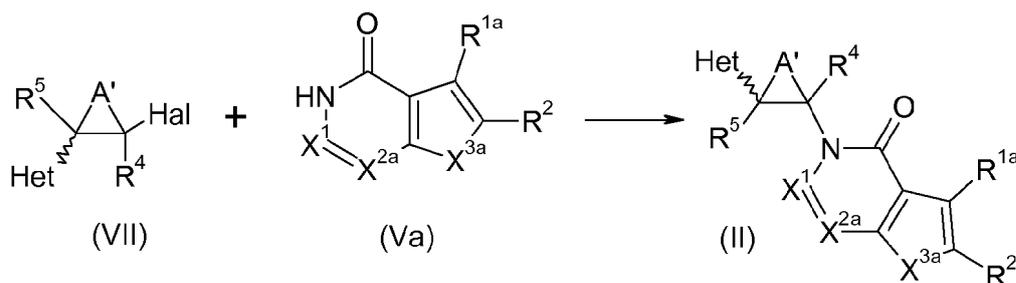


30

【0304】

【化56】

図式6:



40

【0305】

図式5および6において、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^{2a} 、 X^{3a} 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 A および Het は上記で定義の通りである。 Hal はハロゲン、好ましくは臭素またはヨウ素である。その反応は通常、塩基の存在下に行う。好適な塩基はアルカ

50

リ金属炭酸塩および炭酸水素塩または土類金属炭酸塩および炭酸水素塩、例えば炭酸セシウムである。

【0306】

あるいは、QがOであり、Aが基A⁴であり、AがCR^{3b}R^{3c}(R^{3b}およびR^{3c}は上記で定義の通りである。)である式Iの化合物(または同様に化合物II)は、シモンズ-スミス反応によりAがA³である式Iの化合物(または同様に化合物II)のシクロプロパン化によって製造することができる。QがOであり、Aが基A⁴であり、AがOである式Iの化合物(または同様に化合物II)は、過酸化水素を用いて、AがA³である式Iの化合物(または同様に化合物II)のエポキシ化によって製造することができる。

10

【0307】

Aが基A⁴である式Iの化合物(または同様に化合物II)は、エナンチオマーの形態で例えばラセミ体として、エナンチオマーの混合物の形態で、純粋なエナンチオマーとして、またはジアステレオマーの形態で得ることができる。

【0308】

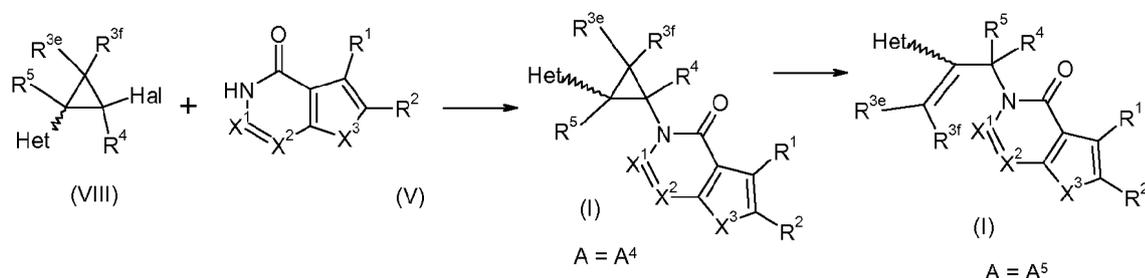
QがOであり、Aが基A⁵である式Iの化合物(または同様に化合物II)は、下記反応図式7および8に従って、比較的長期間にわたり塩基性条件下でそれぞれ式VまたはVaの化合物を好適なハロ化合物VIIと反応させることで製造することができる。

【0309】

【化57】

20

図式 7:

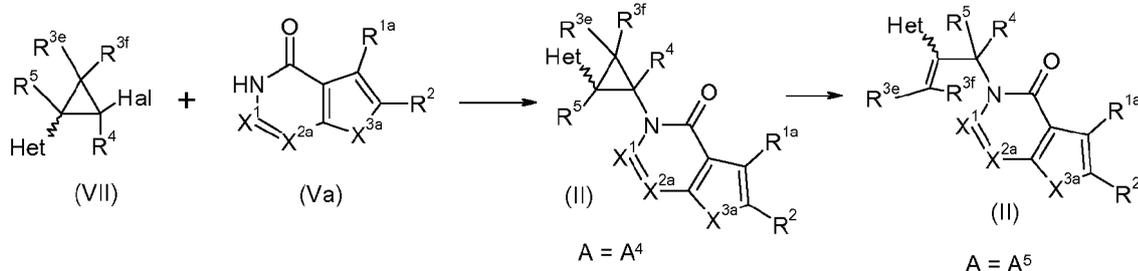


【0310】

30

【化58】

図式 8:



40

【0311】

図式7および8において、X¹、X²、X³、X^{2a}、X^{3a}、R¹、R^{1a}、R²、R^{3e}、R^{3f}、R⁴、R⁵およびHetは上記で定義の通りである。Halはハロゲン、好ましくは臭素またはヨウ素である。その反応は通常、塩基の存在下に行う。好適な塩基はアルカリ金属炭酸塩および炭酸水素塩または土類金属炭酸塩および炭酸水素塩、例えば炭酸セシウムである。それは別として、QがSである式Iの化合物および同様に式IIの化合物は、QがOである式IおよびIIの化合物を、ローソン試薬またはP₂S₅などの好適な硫化剤と順次反応させることで製造することができる。

50

【0312】

化合物IのN-オキサイドは、式Iの化合物から、従来酸化法に従って、例えば前記化合物をメタクロロ過安息香酸または3-クロロ過安息香酸などの有機過酸で処理することで[Journal of Medicinal Chemistry 38(11), 1892-1903(1995)、WO03/64572];または過酸化水素[Journal of Heterocyclic Chemistry 18(7), 1305-1308(1981)参照]もしくはオキソン[Journal of the American Chemical Society 123(25), 5962-5973(2001)参照]などの無機酸化剤で処理することで製造することができる。その酸化によって、純粋なモノ-N-オキサイドまたはクロマトグラフィーなどの従来の方法によって分離することができる異なるN-オキサイドの混合物が得られる可能性がある。

10

【0313】

式IIaの化合物は、好適な金属-ハロゲン交換反応によって式IIの化合物から製造することができる。

【0314】

式III、IIIa、IV、VおよびVaの化合物は、当業界で公知であるか、有機合成化学の確立された反応と同様にして、または有機化学の標準的な著作、例えばHouben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March Advanced Organic Chemistry, 5th edition, Wiley & Sonsおよびそれに引用の文献、およびR. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition, Weinheim, 1999およびそれに引用の文献に記載の方法と同様にして製造することができる。式VIの化合物は、例えばウィティッヒ反応により、公知の方法と同様にして製造することができる。式VIIの化合物は公知の方法と同様にして製造することができる。例えば、AがCR^{3b}R^{3c}である式VIIの化合物は、シモンズ-スミス反応による化合物VIのシクロプロパン化によって製造することができる。

20

【0315】

それらの反応は通常、置換アミド類、ラクタム類および尿素類;例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラメチル尿素、環状エーテル類;例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ハロゲン化炭化水素類;例えばジクロロメタン、およびそれらの混合物ならびに、それらのC₁-C₆-アルカノールおよび/または水との混合物などの非プロトン性有機溶媒のような有機溶媒中で行う。

30

【0316】

上記の反応は通常、使用される化合物の反応性に依じて、-10 から100 の範囲の温度で行う。

【0317】

反応混合物は、従来の方法で、例えば水との混合、相の分離および適切な場合は粗生成物のクロマトグラフィーによる精製によって後処理する。場合によっては、中間体および最終生成物は、無色もしくは淡い褐色様の粘稠油状物の形態となり、それについて減圧下および中等度の高温で揮発分を除去するか、精製を行う。中間体および最終生成物が固体として得られる場合、精製は、再結晶または消化によって行うこともできる。

40

【0318】

低濃度でPDE10Aを阻害する能力があることから、式Iの化合物、それらのN-オキサイド、それらの水和物、それらの互変異性体およびそれらのプロドラッグならびにそれらの医薬として許容される塩は、ホスホジエステラーゼ10A型の阻害によって治療可能な障害もしくは状態の治療に特に好適である。本発明に関して、「処置する」または「処置」という用語は、疾患もしくは障害の原因の治癒的処置、疾患もしくは障害に関連す

50

る症状の処置、すなわちその疾患もしくは障害の抑制または疾患もしくは障害に関連する状態もしくは症状の改善と、予防的処置、すなわち疾患もしくは障害のリスク低減のための処置の両方を含むと理解されるべきである。

【0319】

治癒的処置、抑制もしくは改善および予防などのPDE10Aの阻害によって処置可能な神経および精神の障害もしくは状態には、CNS障害、特に統合失調症、抑鬱、双極性障害、統合失調症関連の認知障害、アルツハイマー病関連の認知障害、ハンチントン病（ハンチントン舞蹈病）、不安および薬物関連障害、特に薬物使用障害、薬物離脱関連の薬物耐性状態などがある。治癒的処置、抑制もしくは改善および予防などのPDE10Aの阻害によって処置可能な障害または状態には、食餌性肥満の処置などもある。

10

【0320】

従って本発明は、ホスホジエステラーゼ10A型の阻害によって処置可能である障害もしくは状態の処置のための、式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらの水和物類、それらの互変異性体類およびそれらのプロドラッグ類ならびにそれらの医薬として許容される塩の使用に関するものである。すなわち本発明は、そのような疾患もしくは障害の治癒的処置、そのような疾患もしくは障害の抑制、そのような疾患もしくは障害関連の症状の改善、ならびにそのような疾患もしくは障害のリスク低減のための、そのような化合物の使用に関するものである。

【0321】

本発明はまた、ホスホジエステラーゼ10A型の阻害によって処置可能である神経障害および精神障害から選択される医学的障害の治療方法であって、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらの水和物類、それらの互変異性体類およびそれらのプロドラッグ類ならびにそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を、処置を必要とする哺乳動物に投与することを含む方法に関するものである。

20

【0322】

本発明は特に、

- ・哺乳動物における統合失調症の処置、抑制、改善もしくはリスク低減方法；
- ・哺乳動物における統合失調症関連の認知障害の処置、抑制、改善もしくはリスク低減方法；
- ・哺乳動物における抑鬱の処置、抑制、改善もしくはリスク低減方法；
- ・哺乳動物における双極性障害の処置、抑制、改善もしくはリスク低減方法；
- ・哺乳動物における薬物使用障害関連の症状の処置もしくは改善方法；
- ・哺乳動物における食餌性肥満関連の症状の処置もしくは改善方法；
- ・哺乳動物におけるアルツハイマー病関連の認知障害の処置、抑制、改善もしくはリスク低減方法；
- ・アルツハイマー病での行動症状の処置、抑制、改善もしくはリスク低減方法；
- ・哺乳動物における不安の処置、抑制、改善もしくはリスク低減方法；
- ・哺乳動物におけるハンチントン舞蹈病の処置、抑制、改善もしくはリスク低減方法であって、

30

40

有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらの水和物類、それらの互変異性体類およびそれらのプロドラッグ類ならびにそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を、処置を必要とする哺乳動物に投与することを含む方法に関するものである。

【0323】

本方法で処置される対象者は、好ましくはPDE10Aの阻害が望まれる哺乳動物、好ましくはヒトの雄または雌である。「有効量」および「治療上有効量」という用語は、研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が求めている組織、系、動物もしくはヒトの生理的または医学的応答を誘発する対象化合物の量を意味する。当業者が、有効量の本発明の化合物で、障害を現在患っている患者を処置するか、障害を患う患者を予防的に処置するこ

50

とで神経障害および精神障害に影響を与えることが可能であることは明らかである。本明細書で使用される場合、「処置」および「処置する」という用語は、本明細書に記載の障害の遅延、妨害、停止、抑制または停止があり得る全てのプロセス（それは必ずしも全ての障害症状の完全な消失を示すものではない。）、ならびに特にそのような疾患もしくは障害の素因を有する患者における言及の状態の予防的療法を指す。本明細書で使用される「組成物」という用語は、指定の成分を指定量で含む製造物、ならびに指定量での指定成分の組み合わせから直接もしくは間接に得られる製造物を包含するものである。医薬組成物に関するそのような用語は、有効成分および担体を構成する不活性成分を含む製造物、ならびに2以上の成分の組み合わせ、複合化もしくは凝集から、または1以上の成分の解離から、または1以上の成分の他の種類の反応もしくは相互作用から直接もしくは間接に得られる製造物を包含するものである。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および医薬として許容される担体を混合することで製造される組成物を包含する。「医薬として許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤は製剤の他の成分と適合性であり、それを投与される者に対して有害性を持たないものでなければならないことを意味する。

【0324】

化合物「の投与」および/または化合物「を投与する」という用語は、本発明の化合物または本発明の化合物のプロドラッグを処置を必要とする個体に提供することを意味するものと理解すべきである。

【0325】

本発明の好ましい実施形態は、処置を必要とする患者に対して、式Iの化合物の群から選択される有効量の少なくとも一つの化合物、それらのN-オキサイド類、それらの水和物類、それらの互変異性体類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩を投与することを含む、統合失調症の治療方法を提供する。

【0326】

別の好ましい実施形態において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらの水和物類、それらの互変異性体類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、統合失調症関連の認知障害の治療方法を提供する。

【0327】

現在、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)の第4版(1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)に、統合失調症および他の精神障害などの診断手段が提供されている。これらには、決定的特徴としての精神症状を有する障害などがある。精神病という用語は、妄想、顕著な幻覚、解体した会話、解体したもしくは緊張病性行動を指す。当該障害には、偏執症、解体した、緊張病性、未分化および残遺統合失調症、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、短期精神障害、共有精神病性障害、全身の医学的状态による精神障害、物質誘発精神障害、および特定不能な精神障害などがある。神経障害および精神障害、および特定の統合失調症についての別途の命名法、疾病分類および分類システムがあること、そしてこれらのシステムが、医科学の進歩とともに進化していることは、当業者には明らかであろう。従って、「統合失調症」という用語は、他の診断情報源に記載の類似の障害を含むものである。

【0328】

別の好ましい実施形態において、本発明は、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキサイド類、それらの水和物類、それらの互変異性体類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、物質関連障害の治療方法を提供する。

【0329】

別の好ましい実施形態において、本発明は、有効量の式Iの化合物、それらのN-オキ

10

20

30

40

50

サイド類、それらの水和物類、それらの互変異性体類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、不安の治療方法を提供する。現在、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM - I V) の第4版 (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) に、不安および関連障害を含む診断手段が提供されている。それには、広場恐怖症を伴うか伴わないパニック障害、パニック障害歴を伴わない広場恐怖症、特定恐怖症、社会恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、全身の医学的状態による不安障害、物質誘発不安障害および特定不能な不安障害などがある。本明細書で使用される場合、「不安」という用語は、DSM - I Vに記載の不安障害および関連障害の処置を含む。神経障害および精神障害ならびに特定の不安についての別途の命名法、疾病分類および分類システムがあること、そしてこれらのシステムが、医科学の進歩とともに進化していることは、当業者には明らかであろう。従って、「不安」という用語は、他の診断情報源に記載の類似の障害を含むものである。

10

【0330】

別の好ましい実施形態において、本発明は、有効量の式Iの化合物、それらのN - オキサイド類、それらの水和物類、それらの互変異性体類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、抑鬱の治療方法を提供する。現在、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM - I V) の第4版 (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) に、抑鬱および関連障害を含む診断手段が提供されている。抑鬱障害には、例えば、単一の一過性もしくは再発性の大鬱病性障害、および気分変調性障害、抑鬱神経症、および神経症性抑鬱；摂食障害、体重減少、不眠症および早朝覚醒を含むメランコリー型鬱病、および精神運動遅延；食欲増加、過眠症、精神運動性激越または易刺激性、不安および恐怖症を含む非定型鬱病（または反応性抑鬱）；季節性情動障害；または双極性障害または躁鬱病、例えば、双極性I障害、双極性II障害および気分循環性障害などがある。本明細書で使用される場合、「抑鬱」という用語は、DSM - I Vに記載の抑鬱障害および関連障害の治療を含む。

20

30

【0331】

別の好ましい実施形態において、本発明は、有効量の式Iの化合物、それらのN - オキサイド類、それらの水和物類、それらの互変異性体類、それらのプロドラッグ類およびそれらの医薬として許容される塩の群から選択される少なくとも一つの化合物を投与することを含む、物質関連障害、特に薬物依存、薬物乱用、薬物耐性および薬物離脱の治療方法を提供する。現在、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM - I V) の第4版 (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) に、乱用薬物（アルコールを含む）の摂取、医薬の副作用および毒物曝露に関連する障害を含む診断手段が提供されている。物質には、アルコール、アンフェタミンおよび同様に作用する交感神経模倣薬、カフェイン、大麻、コカイン、幻覚薬、吸入薬、ニコチン、オピオイド類、フェンシクリジン（PCP）または同様の作用をするアリアルシクロヘキシルアミン類、および鎮静薬、睡眠薬もしくは抗不安薬などがある。さらに、各種薬物の依存症および他の公知の物質関連障害が含まれる。神経障害および精神障害ならびに特定の物質関連障害についての別途の命名法、疾病分類および分類システムがあること、そしてこれらのシステムが、医科学の進歩とともに進化していることは、当業者には明らかであろう。従って、「物質関連障害」という用語は、他の診断情報源に記載の類似の障害を含むものである。

40

【0332】

PDE10Aの阻害を必要とする状態の処置、予防、抑鬱、改善もしくはリスク低減に

50

において、適切な用量レベルは、約0.01から500mg/患者体重kg/日であり、それは単一用量または複数用量で投与することができる。好ましくは、その用量レベルは、約0.1から約250mg/kg/日；より好ましくは約0.5から約100mg/kg/日である。好適な用量レベルは、約0.01から250mg/kg/日、約0.05から100mg/kg/日、または約0.1から50mg/kg/日であることができる。この範囲内で、用量は0.05から0.5、0.5から5または5から50mg/kg/日であることができる。経口投与の場合、組成物は好ましくは、治療を患者に対する用量の症状的調節のために有効成分1.0から1000mg、特に有効成分1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0および1000.0mgを含む錠剤の形態で提供される。当該化合物は、1から4回/日、好ましくは1回もしくは2回/日の投与法で投与することができる。本発明の化合物が適応である神経障害および精神障害その他の疾患の治療、予防、抑制、改善もしくはリスク低減の場合、本発明の化合物を約0.1mgから約100mg/動物体重kgの1日用量で、好ましくは単回1日用量で、または1日2から6回の分割用量で、または徐放剤形態で投与すると、ほぼ満足できる結果が得られる。ほとんどの大型哺乳動物において、総1日用量は70kgの成人の場合で約1.0mgから約1000mg、好ましくは約1mgから約50mgであり、総1日用量は通常は約7mgから約350mgである。この投与法を調節して、至適な治療応答を得ることができる。しかしながら、特定の患者における具体的な用量レベルおよび投与回数変動し得るものであり、使用される具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与の形態および時刻、排泄速度、併用薬剤、特定の状態の重度および治療法を受ける宿主などの各種要素によって決まるものであることは理解されるであろう。

【0333】

本発明の化合物は、非経口（例えば、筋肉、腹腔内、静脈、ICV、大槽内の注射もしくは注入、皮下注射またはインプラント）、経口、吸入噴霧、経鼻、経膈、直腸、舌下もしくは局所投与経路などの従来の投与経路によって投与することができる。

【0334】

本発明による化合物はさらに、他の薬剤と併用した、上記の疾患、障害および状態の予防、治療、抑制、改善もしくはリスク低減方法において有用である。

【0335】

本発明の化合物は、式Iの化合物もしくは他の薬剤が有用であり、それら薬剤の併用がいずれかの薬剤単独の場合より安全または有効である疾患もしくは状態の治療、予防、抑制、改善もしくはリスク低減において1以上の他薬剤と併用することができる。そのような他薬剤は、それについて一般に用いられる経路および量で、式Iの化合物と同時にまたは順次で投与することができる。式Iの化合物を1以上の他薬剤と同時に使用する場合、そのような他薬剤および式Iの化合物を含む単位製剤での医薬組成物が好ましい。しかしながら、併用療法には、式Iの化合物および1以上の他薬剤を異なる重複するスケジュールで投与する療法も含まれ得る。1以上の他の有効成分と併用する場合、本発明の化合物および他の有効成分は、それぞれを単独で使用する場合より低い用量で用いることが可能であることも想定される。従って、本発明の医薬組成物には、式Iの化合物に加えて1以上の他の有効成分を含む組成物が含まれる。上記の併用には、本発明の化合物と1種類の他の活性化化合物だけでなく、2種類以上の他の活性化化合物との組み合わせが含まれる。

【0336】

同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾患もしくは状態の予防、治療、抑制、改善もしくはリスク低減に用いられる他薬剤と併用することができる。そのような他薬剤は、本発明の化合物と同時にもしくは順次に、その薬剤について一般に使用される経路および量で投与することができる。本発明の化合物を1以上の他薬剤と同時に用いる場合、本発明の化合物に加えてそのような他薬剤を含む医薬組成物が好ましい。従

10

20

30

40

50

って、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物に加えて、1以上の他の有効成分も含む組成物が含まれる。

【0337】

本発明の化合物の第2の有効成分に対する化合物重量比は変動し得るものであり、各成分の有効用量によって決まる。概して、各薬剤の有効用量を用いる。従って例えば、本発明の化合物を別の薬剤と併用する場合、本発明の化合物の他薬剤に対する重量比は、約1000:1から約1:1000、好ましくは約200:1から約1:200の範囲である。本発明の化合物と他の有効成分の組み合わせも上記の範囲内であるが、各場合で、各有効成分の有効用量を用いるべきである。そのような組み合わせにおいて、本発明の化合物および他の活性薬剤は別個にまたは一緒に投与することができる。さらに、一つの要素の投与を、他の薬剤の投与の前、同時または後で行うことができる。

10

【0338】

本発明はまた、少なくとも1種類の本発明の化合物と適切な場合には1以上の好適な賦形剤を含む医薬組成物(すなわち、医薬)に関するものである。

【0339】

これらの賦形剤/薬剤担体は、医薬形態および所望の投与形態に従って選択される。

【0340】

本発明の化合物は、非経口(例えば、筋肉、腹腔内、静脈、ICV、大槽内の注射もしくは注入、皮下注射またはインプラント)、経口、舌下、気管内、経鼻、局所、経皮、経膈もしくは直腸投与用の医薬組成物を製造するのに用いることができ、上記の障害または疾患の予防もしくは治療のために、従来の医薬担体と混合した単位製剤で動物もしくはヒトに投与することができる。

20

【0341】

医薬組成物においては、一般に無毒性および/または医薬として許容されるものである従来の賦形剤を含む好適な単位製剤で、少なくとも1種類の本発明の化合物を、単独もしくは別の活性化合物とともに製剤することができる。担体または賦形剤は、活性化合物のビヒクル、担体もしくは媒体として働く固体、半固体もしくは液体材料であることができる。好適な賦形剤は、専門家の医学研究所に列記されている。さらに、製剤は、医薬として許容される担体もしくは一般的な補助物質、例えば流動促進剤;湿展剤;乳化剤および懸濁剤;保存剤;酸化防止剤;抗刺激剤;キレート剤;コーティング補助剤;乳濁液安定剤;フィルム形成剤;ゲル形成剤;臭気マスキング剤;矯味薬;樹脂;親水コロイド;溶媒;可溶化剤;中和剤;拡散促進剤;顔料;四級アンモニウム化合物;再脂肪剤および過脂肪剤;軟膏、クリームもしくはオイル基剤;シリコン誘導體;展着助剤;安定剤;滅菌剤;坐剤基剤;結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤もしくはコーティング剤などの錠剤賦形剤;推進剤;乾燥剤;乳白剤;増粘剤;ロウ類;可塑剤;白色鉱油を含むことができる。これに関する製剤は、例えばFiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4th Edition, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996に記載の専門家の知識に基づいたものである。

30

40

【0342】

好適な単位製剤には、経口服用の錠剤、ゼラチンカプセル、粉剤、粒剤および液剤または懸濁液などの経口投与用の形態、舌下、口腔、気管内もしくは経鼻投与用の形態、エアロゾル、インプラント、皮下、筋肉もしくは静脈投与用の形態、そして直腸投与の形態などがある。

【0343】

本発明の化合物は、局所投与用にクリーム、軟膏またはローションで用いることができる。

50

【0344】

固体組成物を錠剤の形態で製剤する場合、主成分をゼラチン、デンプン、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、タルク、二酸化ケイ素などの医薬単体と混合する。

【0345】

錠剤は、ショ糖、セルロース誘導体または別の好適な物質でコーティングすることができるか、別の形態で処理して、持続的活性または遅延活性を示すようにし、所定量の基本有効成分を継続的に放出するようにすることができる。

【0346】

ゼラチンカプセルの形態での製剤は、有効成分を増量剤と混合し、得られた混合物を軟もしくは硬ゼラチンカプセルに入れることで得られる。

10

【0347】

シロップまたはエリキシル剤の形態での製剤、または滴剤の形態で投与するための製剤は、好ましくはノンカロリーである甘味剤、防腐剤としてのメチルパラベンもしくはプロピルパラベン、香味剤および好適な着色剤とともに有効成分を含むことができる。

【0348】

水分散性粉剤または粒剤は、分散剤、湿展剤またはポリビニルピロリドン類などの懸濁剤、および甘味剤もしくは味覚改善剤と混合した有効成分を含むことができる。

【0349】

直腸投与は、直腸温度で融解する結合剤、例えばカカオバターまたはポリエチレングリコール類とともに製剤される坐剤の使用によって行われる。非経口投与は、薬理的に好適な分散剤および/または湿展剤、例えばプロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールを含む水系懸濁液、等張性塩溶液または無菌の注射用溶液を用いることで行われる。

20

【0350】

基本的有効成分は、好適な場合は1以上の担体もしくは添加剤とともに、マイクロカプセルまたはリポソーム/中心体として製剤することもできる。

【0351】

一般式Iの化合物、それらのプロドラッグ、それらのN-オキサイド、それらの互変異性体、それらの水和物またはそれらの医薬として好適な塩に加えて、本発明の組成物は、上記で示した障害または疾患の治療に有用となり得る別の基本的有効成分をさらに含むことができる。

30

【0352】

従って本発明はさらに、複数の基本的有効成分(そのうちの少なくとも一つが本発明の化合物である。)が共に存在する医薬組成物に関するものである。

【0353】

医薬組成物を製造する場合、本発明による化合物は、1以上の担体と混合するか、それらで希釈しても良い。

【0354】

本発明の化合物は、1以上の原子がそれらの安定で非放射性的同位体によって置き換わっている、例えば水素原子が重水素によって置き換わっている化合物も含む。

40

【0355】

安定な同位体(例えば、重水素、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O)は、それぞれの原子の通常豊富に存在する同位体よりも1個以上多い追加の中性子を含有する非放射性的同位体である。重水素化合物は、作用機序の評価により化合物のイン・ビボ代謝運命および重水素化されていない親化合物の代謝経路を調査するための医薬研究において使用されている(Blake et al., J. Pharm. Sci., 64, 3, 367-391 (1975))。このような代謝研究は、安全で有効な治療薬の設計において重要である。それというのも、患者に投与されるイン・ビボ活性化合物または親化合物から産生される代謝産物は、毒性または発癌性を示すことが証明されているからである(Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2

50

- 36, Academic press, London, 1985; Kato et al., J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36 (10): 927-932 (1995); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 77, 79-88 (1999).

【0356】

重原子の取り込み、特に水素を重水素に置換することにより、薬物の薬物動態を変え得る同位体効果が生じ得る。この効果は、通常、標識が分子の代謝的に不活性な位置に配置されている場合、重要でない。

【0357】

薬物の安定な同位体標識は、この物理化学的特性、例えば、 pK_a および脂質溶解度を変え得る。これらの変化は、体内の通路に沿って異なる段階において薬物の運命に影響を与え得る。吸収、分布、代謝または排泄が変化し得る。吸収および分布は、主として物質の分子サイズおよび親油性に依存する過程である。これらの効果および変化は、同位体置換がリガンド-受容体相互作用に關与する領域に影響を及ぼす場合、薬物分子の薬力学的応答に影響を及ぼし得る。

10

【0358】

重水素原子への化学結合の破壊がこの過程における律速段階である場合、薬物代謝により大きい同位体効果が生じ得る。安定な同位体標識分子の物理学的特性の一部は、未標識の分子の特性と異なる一方、化学および生物学的特性は同一であり、一つの重要な例外があり：重同位体の質量増加のため、重同位体および別の原子を含む任意の結合は、軽同位体とこの原子との同一結合よりも強い。この結合の破壊が律速段階である任意の反応において、反応は、「速度論的同位体効果」に起因して重同位体を有する分子についてより緩慢に進行する。C-D結合の破壊を伴う反応は、C-H結合の破壊を伴う同様の反応よりも最大700パーセント緩慢であり得る。C-D結合が代謝をもたらす段階のいずれにも關与しない場合、薬物挙動を変えるいかなる効果も存在し得ない。重水素が薬物代謝に關与する部位において配置されている場合、同位体効果は、C-D結合の破壊が律速段階である場合にのみ觀察される。通常、混合機能オキシダーゼにより触媒される酸化による脂肪族C-H結合の開裂がいつ生じても、重水素による水素の置き換えが觀察可能な同位体効果をもたらすことを示唆する証拠が存在する。代謝部位における重水素の取り込みがこの速度を、重水素により置換されていない炭素原子における攻撃により産生される別の代謝物が主要な経路である代謝スイッチングと呼ばれる過程になる時点で遅延させることを理解することも重要である。

20

30

【0359】

重水素トレーサー、例えば、数千ミリグラムの重水素水の重水素標識薬物および用量は、一部の場においては繰り返して、全ての年齢の健全なヒト、例えば、新生児および妊婦においても使用され、事故は報告されていない(例えば、Pons G and Rey E, Pediatrics 1999 104: 633; Coward W A et al., Lancet 1979 7: 13; Schwarcz H P, Control. Clin. Trials 1984 5 (4 Suppl): 573; Rodewald L E et al., J. Pediatr. 1989 114: 885; Butte N F et al. Br. J. Nutr. 1991 65: 3; MacLennan A H et al. Am. J. Obstet Gynecol. 1981 139: 948)。従って、例えば、本発明の化合物の代謝の間に放出される任意の重水素は、健康上のリスクを引き起こさないことは明白である。

40

【0360】

哺乳動物における水素の重量パーセント(約9%)および重水素の天然存在度(約0.015%)は、70kgのヒトが通常、約1グラムの重水素を含有することを示す。さらに、通常の水素の最大約15%を重水素により置き換えることは、哺乳動物、例えば、齧歯類およびイヌ科において行われ、数日から数週間の期間、維持されており、非常に軽微な有害作用が觀察されている(Czajka D M and Finkel A J,

50

Ann. N. Y. Acad. Sci. 1960 84:770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci. 1960 84:736; Czacka D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201:357)。通常、20%超のより高い重水素濃度が、動物において毒性を示し得る。しかしながら、15%から23%ほどの高いヒト体液中水素の重水素による急性置き換えは、毒性を惹起しないことが見出された (Blagojevic N et al. in 「Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy」, Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp. 125 - 134; Diabetes Metab. 23:251 (1997))。

【0361】

化合物中に存在する重水素の量をこの天然存在度を超えて増加させることは、濃縮または重水素濃縮と呼ばれる。濃縮の量の例は、約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、21、25、29、33、37、42、46、50、54、58、63、67、71、75、79、84、88、92、96から約100mol%まで含む。

【0362】

特定の有機化合物上に存在する水素は、重水素による交換のための異なる容量を有する。ある水素原子は、生理学的条件下で容易に交換可能であり、重水素原子により置き換えられる場合、これらの原子は患者への投与後にプロトンを容易に交換することが予期される。ある水素原子は、重水素酸、例えば、 D_2SO_4 / D_2O の作用により重水素原子と交換され得る。または、重水素原子は、本発明の化合物の合成の間に種々の組合せで取り込まれ得る。ある水素原子は、重水素原子と容易に交換可能ではない。しかしながら、残留位置における重水素原子は、本発明の化合物の構築の間に重水素化出発材料または中間体の使用により取り込まれ得る。

【0363】

本発明の重水素化および重水素濃縮化合物は、文献に記載の公知の方法を使用することにより調製することができる。このような方法は、本明細書に明示の化合物を合成するために対応する重水素化および任意に他の同位体含有試薬ならびに/もしくは中間体を利用し、または同位体原子を化学構造に導入するための当分野において公知の標準的合成プロトコルを用いて実施することができる。関連手順および中間体は、例えば、Lizondo, J et al., Drugs Fut, 21(11)、1116(1996); Brickner, S J et al., J Med Chem, 39(3)、673(1996); Malleshham, B et al., Org Lett, 5(7)、963(2003); PCT国際公開WO1997010223、WO2005099353、WO1995007271、WO2006008754; 米国特許番号7538189; 同7534814; 同7531685; 同7528131; 同7521421; 同7514068; 同7511013; および米国特許出願公開番号20090137457; 同20090131485; 同20090131363; 同20090118238; 同20090111840; 同20090105338; 同20090105307; 同20090105147; 同20090093422; 同20090088416; 同20090082471に開示されており、これらの方法は参照により本明細書に組み込まれる。

【0364】

下記の実施例は、本発明をさらに説明するためのものである。

【実施例】

【0365】

図式および下記の実施例の説明で用いた略称は、BINAP: 2, 2 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1 - ピナフチル; DCM: ジクロロメタン; DEAD: ジエチ

10

20

30

40

50

ルアゾジカルボキシレート；DIAD：ジイソプロピルアゾジカルボキシレート；DMF：ジメチルホルムアミド；EA：酢酸エチル；EDCI：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；Et：エチル；EX.：実施例；HMPA：ヘキサメチルホスホルアミド；HOBT：ヒドロキシベンゾトリアゾール；i-Pr：イソプロピル；LDA：リチウムジイソプロピルアミド；MeOH：メタノール；PE：石油エーテル；Pd₂(dba)₃：トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)；PdCl₂(dppf)：1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)-ジクロライド；R_t：保持時間；TEA：トリエチルアミン；THF：テトラヒドロフラン；TMEDA：N,N,N',N'-テトラメチル1,2-エタンジアミン；TMSCl：トリメチルシリルクロライドである。

10

【0366】

LC-MS測定は、Agilent 1200 HPLC / 6100 SQシステムで行った。

【0367】

本発明の化合物Iは、場合により、分取HPLCによって精製した。次に、化合物Iが塩として得られる。

【0368】

製造例I. 中間体の製造

実施例で用いた原料は、市販されているか、例えば下記の実施例に記載の通常の実験室的実務に従って、有機化学に習熟した平均的技術を有する者によって合成することができる。

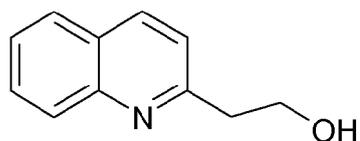
20

【0369】

a) 一般式Het-A¹-OHの化合物の製造a1) 2-キノリン-2-イル-エタノール

【0370】

【化59】



30

【0371】

a1.1) キノリン-2-イル-酢酸エチルエステル

真空乾燥したZn末(6.0g、93.8mmol)の脱水THF(100mL)中懸濁液に、N₂雰囲気下および攪拌下に5分間かけてTMSCl(0.5mL)を滴下した。混合物を30分間攪拌し、昇温させて45℃とした。プロモ酢酸エチル(5.2mL、46.9mmol)を注射器によって滴下した。添加後、混合物を同じ温度で1時間攪拌した。室温で2時間静置後、透明橙赤色溶液を形成した。三頸フラスコ中、橙赤色溶液(50mL)を長い針により注射器に注意深く吸引し、2-プロモキノリン(2.0g、9.6mmol)およびPdCl₂(dppf)(200mg、0.27mmol)の混合物に加えた。混合物をN₂下に3時間還流した。反応をLC-MSでモニタリングした。酢酸エチル(200mL)を加えて混合物を希釈し、水(50mL)を加えて反応を停止した。混合物をセライト層で濾過した。濾液をブラインと酢酸エチルとの間で分配した。有機層を分離し、ブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をシリカカラム(PE/EA=3:1)で精製して、標題化合物を橙赤色油状物として得た(1.0g、48%)。LC-MS(ESI+)：m/e 216 (M+H)⁺、R_t：0.62分。

40

【0372】

a1.2) 2-キノリン-2-イル-エタノール

実施例a1.1aからの化合物(10g、45mmol)のTHF(200mL)中溶

50

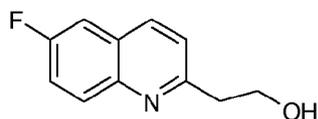
液を冷却し(0)、それにLiAlH₄(2.65mg、70mmol)を5分間かけて少量ずつ加えた。得られた混合物を1時間攪拌した。水を非常にゆっくり滴下した。次に、追加の水およびEAを加えた。有機相を回収し、脱水し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=2:1)によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た(2.5g、30%)。LC-MS(ESI+):m/e174(M+H)⁺、R_t:0.75分。

【0373】

a2) 2-(6-フルオロキノリン-2-イル)-エタノール

【0374】

【化60】



6-フルオロ-2-メチルキノリン(1.00g、6.20mmol)および水酸化ナトリウムをそれぞれその順で、HCHOの水中混合物に加えた。次に、EtOH 2mLを混合物に加えた。得られた溶液を約85で終夜攪拌した。有機層をEAで抽出し(10mLで3回)、回収し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、ピンク油状物を得た。粗取得物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー(溶離液:PE/EA=6/1)によって精製し、combi-flashクロマトグラフィー(NH₄HCO₃/H₂O、MeOH/H₂O=40%から60%)によってさらに精製して、標題生成物360mgを得た(収率:30.3%)。

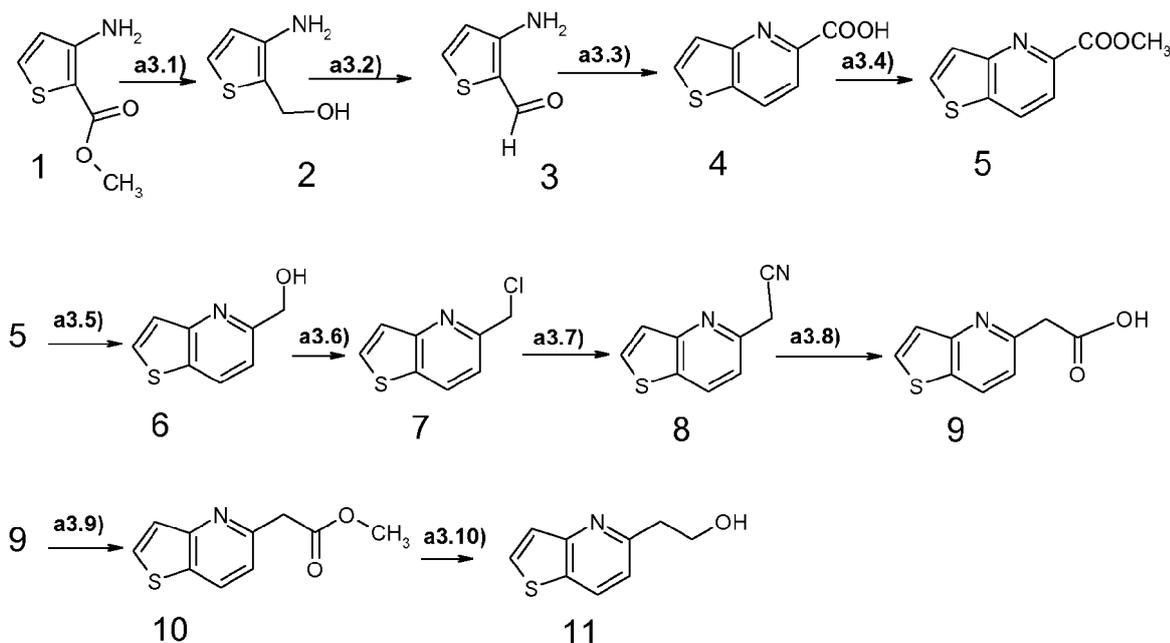
LC-MS:m/e(M+H):192.7、R_t:1.63分。

【0375】

a3) 2-チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル-エタノール

【0376】

【化61】



【0377】

a3.1) 化合物(2)

LiAlH₄(1.39g、36.58mmol)の脱水THF(30mL)中懸濁液に3-アミノチオフェン2-カルボン酸メチルの溶液(化合物1、5.00g、31.81mmol)を0で滴下した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。水(4mL)を滴下して反応停止した。混合物を30分間攪拌し、追加の水を加えた(10mL)。固体を濾

10

20

30

40

50

去し、NaOH溶液で洗浄した(50 mL、5 N)。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をEtOAc(200 mL)に溶かした。溶液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗固体をそれ以上精製せずに次の段階で用いた(2.71 g、収率66%)。LC-MS(ESI+) : m/e 130 (M+H)⁺、R_t : 1.57分。

【0378】

a 3.2) 化合物(3)

化合物2(8.14 g、63.00 mmol)およびMnO₂(32.8 g、0.378 mol)のEtOAc(100 mL)中混合物を30 で48時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液によって減圧下に濃縮した。残留物をそれ以上精製せずに次の段階で用いた(6.82 g、収率85%)。LC-MS(ESI+) : m/e 128 (M+H)⁺、R_t : 1.55分。

10

【0379】

a 1.3) 化合物(4)

化合物3(6.82 g、53.62 mmol)のEtOH(70 mL)中溶液に、ピルビン酸(9.44 g、0.107 mol)およびNaOH(10.7 g、0.268 mol)のH₂O(70 mL)中混合物を1回で加えた。混合物を60 で2時間加熱し、冷却し、Et₂O/EtOAc(1:1、30 mL)で抽出した。水相を、0 でHCl(2 N)でpH = 3の酸性とし、水を減圧下に除去した。残留物をトルエンと共留去し(50 mLで3回)、それ以上精製せずに次の段階で用いた。LC-MS(ESI+) : m/e 180 (M+H)⁺、R_t : 1.50分。

20

【0380】

a 3.4) 化合物(5)

粗化合物4(7 g、39 mmol)のメタノール(60 mL)中混合物に塩化チオニル(10 mL)を0 で滴下した。反応混合物を65 で3時間加熱した。過剰の溶媒を減圧下に除去した。残留物をEtOAc(100 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(30 mLで4回)およびブライン(30 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカカラム(PE/EtOAc = 5:1、体積比)で精製して、標題生成物をオフホワイト固体として得た(715 mg、総収率9.5%)。LC-MS(ESI+) : m/e 194 (M+H)⁺、R_t : 1.78分。

30

【0381】

a 3.5) 化合物(6)

化合物5(100 mg、0.52 mmol)のTHF(2 mL)中溶液にLiBH₄(11 mg)を1回で加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。飽和NH₄Cl溶液で反応停止し、次にEtOAc(20 mL)で抽出した。有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。黄色残留物をそれ以上精製せずに次の段階で用いた。LC-MS(ESI+) : m/e 166 (M+H)⁺、R_t : 1.44分。

【0382】

a 3.6) 化合物(7)

化合物6(100 mg、粗)および塩化チオニル(1 mL)のDCM(3 mL)中混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物をEtOAc(20 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(6 mLで4回)およびブライン(6 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。赤色残留物をそれ以上精製せずに次の段階で用いた。LC-MS(ESI+) : m/e 184 (M+H)⁺、R_t : 1.88分。

40

【0383】

a 3.7) 化合物(8)

化合物7(580 mg、3.157 mmol)およびNaCN(170 mg、3.473 mmol)のEtOH(12 mL)およびH₂O(4 mL)中混合物を50 で60時間攪拌した。混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、ブラインで洗浄した(15 mL

50

で4回)。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカカラム(PE/EtOAc = 10 : 1、体積比)で精製して、標題生成物をオフホワイト固体として得た(280 mg、収率51%)。LC-MS(ESI+) : m/e 175 (M+H)⁺、R_t : 1.89分。

【0384】

a 3.8) 化合物(9)

化合物8(200 mg、1.148 mmol)、水酸化ナトリウム(459 mg、11.48 mmol)のEtOH(4 mL)および水(0.5 mL)中混合物を70℃で終夜撹拌した。溶媒を濃縮し、残留物を調節してpH = 3とした。溶液を濃縮した。生成物をそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

LC-MS(ESI+) : m/e 194 (M+H)⁺、R_t : 1.16分。

【0385】

a 3.9) 化合物(10)

実施例 a 3.8からの2-(チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)酢酸(77 mg、0.399 mmol)のMeOH(5 mL)中混合物にSOCl₂(0.5 mL、6.85 mmol)を0℃で滴下した。反応混合物を室温で5時間撹拌した。過剰の溶媒を減圧下に除去した。残留物をEtOAc(100 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(5 mLで2回)およびブライン(30 mL)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、分取TLC(PE/EtOAc = 2 : 1、体積比)によって精製して、標題生成物を油状物として得た(55 mg、収率65%)。

LC-MS(ESI+) : m/e 208 (M+H)⁺、R_t : 1.69分。

【0386】

a 3.10) 2-(チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-エタノール

実施例 a 3.9)からの2-(チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)酢酸メチル(70 mg、0.338 mmol)のTHF(4 mL)中溶液に、LiBH₄(8.09 mg、0.372 mmol)を1回で加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。飽和NH₄Cl溶液で反応停止し、EtOAcで抽出した(10 mLで3回)。有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。黄色残留物をそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

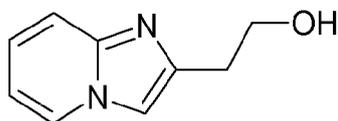
LC-MS(ESI+) : m/e 180 (M+H)⁺、R_t : 1.57分。

【0387】

a 4) 2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタノール

【0388】

【化62】



a 4.1) 2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸エチル

4-クロロ-3-オキソブタン酸エチル(15 g、91 mmol)およびピリジン-2-アミン(8.58 g、91 mmol)のTHF(80 mL)中混合物を終夜還流した。次に、反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE : EA = 1 : 1)によって精製して、2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸エチル(5 g、収率26.9%)を得た。

LC-MS(ESI+) : m/e 205 (M+H)⁺、R_t : 0.54分。

【0389】

a 4.2) 2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタノール

2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸エチル(3.1 g、15.18 mmol)のTHF(30 mL)中溶液に、LiBH₄(0.661 g、30.4 mmol)を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。飽和NH₄Clを滴下して反応停止した。

溶液をEAで抽出した(100 mLで3回)。有機相を回収し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。標題化合物をそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

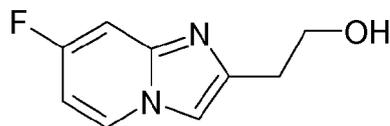
LC-MS (ESI+) : m/e 163 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、 R_t : 1.35分。

【0390】

a5) 2 - (7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エタノール

【0391】

【化63】



10

【0392】

a5.1) 4 - フルオロピリジン - 2 - アミン

N - (ジフェニルメチレン) - 4 - フルオロピリジン - 2 - アミン (2.0 g、7.24 mmol) の THF (50 mL) および 1 N HCl (水溶液) (50 mL) 中混合物を約室温で終夜撹拌した。5 N NaOH で水相を調節して $\text{pH} > 10$ とした。水相を酢酸エチルで抽出し (50 mL で 3 回)、濃縮した。混合物を、カラムクロマトグラフィー (PE/EA = 4/1) によって精製して、標題化合物を得た (300 mg、収率 : 37%)。

LC-MS : m/e 113 ($\text{M} + \text{H}$) ; R_t : 1.36分。¹H NMR (CDCl_3) : 4.62 (s、2H)、6.16 (dd、 $J = 10.8 \text{ Hz}$ 、2.4、1H) 6.38 - 6.42 (m、1H)、8.00 (dd、 $J = 9.2 \text{ Hz}$ 、6 Hz、1H)。

20

【0393】

a5.2) 2 - (7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) 酢酸エチル

4 - フルオロピリジン - 2 - アミン (1.0 g、8.92 mmol) および 4 - クロロ - 3 - オキソブタン酸エチル (1.46 mL、10.7 mmol) の THF (20 mL) 中混合物をおよそ還流で終夜撹拌した。残留物を濃縮し、次の勾配 : A : 水 (0.1% NH_4HCO_3) ; B : メタノール ; 20分かけて 10% B から 60% B を用いる C18 ISCO Combiflash システムでのクロマトグラフィーを行って、を得た。生成物 350 mg を褐色油状物として得た (350 mg、収率 : 17.6%)。

30

LC-MS : m/e 223 ($\text{M} + \text{H}$) ; R_t : 1.62分 ; ¹H NMR (CDCl_3) : 1.29 (t、3H)、3.84 (s、2H)、4.21 (q、2H)、7.66 - 7.69 (m、1H)、7.19 (dd、 $J = 8.2$ 、2.4 Hz、1H)、7.56 (s、1H)、8.01 - 8.04 (m、1H)。

【0394】

a5.3) 2 - (7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エタノール

LiAlH_4 (0.171 g、4.50 mmol) を 2 - (7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) 酢酸エチル (0.5 g、2.25 mmol) の THF (15 mL) 中溶液に加え、反応液を約 2 時間撹拌した。 H_2O で反応停止し、濃縮した。残留物をメタノール (3 mL) で希釈し、濾過した。濾液を、次の勾配 : A : 水 (0.1% NH_4HCO_3) ; B : メタノール ; 20分かけて 10% B から 50% B を用いる C18 ISCO Combiflash システムによって精製した (100 mg、収率 : 24.6%)。

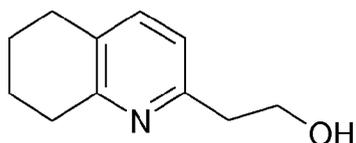
40

【0395】

a6) 2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) エタノール

【0396】

【化64】



【0397】

a 6 . 1) 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) 酢酸エチル

ジイソプロピルアミン 7.56 g (74.7 mmol) の脱水 THF (100 mL) 中溶液を冷却して -30 とし、n-BuLi (31.9 g、15% n-ヘキサン中溶液、74.7 mmol) を注射器によって加えた。混合物を 30 分間攪拌した。冷却して -70 とした後、THF 20 mL 中のテトラメチルエチレンジアミン 8.68 g (74.7 mmol) を加え、混合物を -70 で 1 時間経過させた。次に、2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン 5 g (34.00 mmol) およびエチルカルボノクロリデート 3.87 g (35.7 mmol) を加えた。混合物を、攪拌しながら昇温させて 2 時間以内に室温とした。反応混合物を冷濃塩化アンモニウム水溶液に投入し、EA で抽出した (3 回)。合わせた有機相を飽和塩化アンモニウム溶液で 1 回抽出し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、脱水した (硫酸マグネシウム)。溶媒除去後、粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘプタン / EA 1 / 2) によって精製して、標題化合物 2.16 g (29%) を得た。

10

【0398】

a 6 . 2) 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) エタノール

N₂ 下に、水素化リチウムアルミニウム (1 M THF 中溶液) 4.56 mL (4.56 mmol) を冷却して 0 とし、少量の THF に溶かした 2-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸エチル (1 g、4.56 mmol) をゆっくり加えた。混合物を 1.5 時間攪拌した。反応混合物に、H₂O / THF 173 mg、10% NaOH 173 mg および H₂O 173 mg (3 回) を加えた。混合物を 30 分間攪拌した。硫酸マグネシウムを加えた。溶媒除去後、粗生成物 (0.78 g、96%) を、クロマトグラフィー (溶離液: EA / ヘプタン 3 / 1) によって精製して、標題化合物を得た。

20

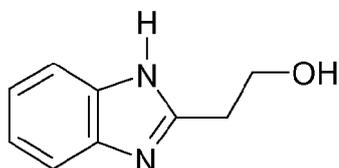
【0399】

a 7) 2 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) エタノール

30

【0400】

【化65】



Sigma-Aldrich から市販。

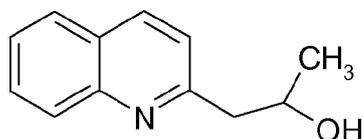
【0401】

a 8) 1 - (キノリン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール

40

【0402】

【化66】



CAS 番号: 156538-90-8、Enamine から市販 (Ukraine, Kiev、注文番号 EN300-95420)。

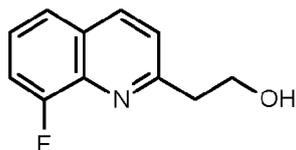
【0403】

50

a 9) 2 - (8 - フルオロキノリン - 2 - イル) エタノール

【 0 4 0 4 】

【 化 6 7 】



【 0 4 0 5 】

ホルムアルデヒドおよびパラホルムアルデヒド (0 . 1 8 7 g、6 . 2 0 m m o l) の水 (2 m L) 中溶液に - フルオロ - 2 - メチルキノリン (1 g、6 . 2 0 m m o l) と次に水 2 m L に溶かした水酸化ナトリウム (0 . 3 7 g、9 . 3 1 m m o l) を加えた。次に、エタノール 2 から 3 m L を加えた。混合物を 8 5 で 4 8 時間攪拌した。冷却して室温とした後、反応混合物を氷水に投入した。反応混合物を D C M および水と混合した。有機相を水で洗浄し、脱水し、濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (溶離液 : D C M / メタノール) によって精製して、標題化合物 0 . 3 1 6 g (2 6 . 6 %) を明黄色油状化合物として得た。

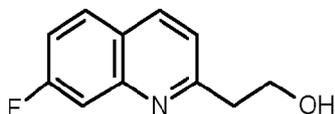
10

【 0 4 0 6 】

a 1 0) 2 - (7 - フルオロキノリン - 2 - イル) エタノール

【 0 4 0 7 】

【 化 6 8 】



【 0 4 0 8 】

a 1 0 . 1) 2 - (7 - フルオロキノリン - 2 - イル) 酢酸 t e r t - ブチル

ジイソプロピルアミン (0 . 7 5 3 g、7 . 4 5 m m o l) の T H F 中溶液に - 7 8 で n - ブチルリチウム (0 . 4 3 7 g、6 . 8 2 m m o l、2 . 5 m o l) を 1 5 分間かけて加えた。次に、混合物を - 7 8 でさらに 3 0 分間攪拌した。7 - フルオロ - 2 - メチルキノリン (1 g、6 . 2 0 m m o l) の T H F (2 m L) 中溶液を - 7 8 で加えた。さらに 1 時間攪拌した後、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (1 . 4 9 g、6 . 8 2 m m o l) の T H F (1 m L) 中溶液を加えた。反応混合物を 2 時間かけて昇温させて室温とした。反応混合物を水および E A と混合した。水相を E A で抽出した。合わせた有機相を脱水し、濃縮して、標題化合物 (7 9 0 m g、4 8 . 7 %) を赤色油状物として得た。

30

【 0 4 0 9 】

a 1 0 . 2) 2 - (7 - フルオロキノリン - 2 - イル) エタノール

水素化リチウムアルミニウムの T H F 中溶液 3 . 0 3 m L (1 m o l、1 1 5 m g、3 . 0 3 m m o l) に、実施例 a 1 0 . 1 の化合物を 0 で加えた。次に、混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次に室温で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を水および 1 0 重量 % N a O H 水溶液と混合した。混合物を 3 0 分間攪拌し、脱水し、濃縮して、標題化合物 2 5 0 m g (4 3 . 2 %) を得た。

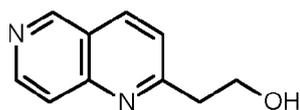
40

【 0 4 1 0 】

a 1 1) 2 - (1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル) エタノール

【 0 4 1 1 】

【化69】



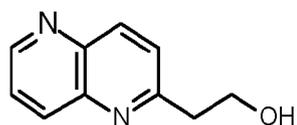
実施例 a 9) に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。

【0412】

a 1 2) 2 - (1 , 5 - ナフチリジン - 2 - イル) エタノール

【0413】

【化70】



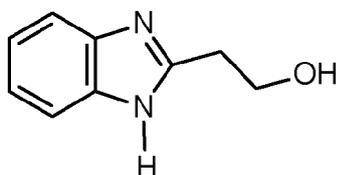
実施例 a 9) に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。

【0414】

a 1 3) 2 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) エタノール

【0415】

【化71】



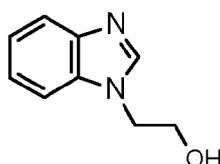
Matrix Scientific から市販、カタログ番号 27653。

【0416】

a 1 4) 2 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) エタノール

【0417】

【化72】



Matrix Scientific から市販、カタログ番号 054768。

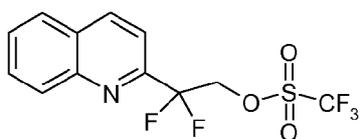
【0418】

b) 一般式 Het - A¹ - OS(O)₂CF₃ の化合物の製造

b 1) トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2 - ジフルオロ - 2 - キノリン - 2 - イル エチルエステル

【0419】

【化73】



【0420】

b 1 . 1) ジフルオロキノリン - 2 - イル 酢酸エチルエステル

DMSO (20 mL) 中の 2 - プロモキノリン (5.0 g、24.0 mmol)、2 - プロモジフルオロ酢酸エチル (5.8 g、28.8 mmol) および銅粉末 (3.5 g、55.2 mmol) を 55 で 5 時間 攪拌 した。固体を濾去し、水 (100 mL) および

10

20

30

40

50

E A (1 5 0 m L) を加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、標題化合物を黄色油状物として得て (4 . 2 g 、 7 0 %) 、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。LC - MS (E S I +) : m / e 2 5 2 (M + H) ⁺ 、 R _t : 0 . 9 3 分。

【 0 4 2 1 】

b 1 . 2) 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - キノリン - 2 - イルエタノール

ジフルオロキノリン - 2 - イル酢酸エチルエステル (2 g 、 7 . 9 m m o l) のエタノール (2 0 m L) 中溶液に Na B H ₄ (3 1 7 m g 、 1 . 0 m m o l) を 0 で N₂ 下に加えた。混合物を 1 時間攪拌し、次に室温で 1 . 5 時間攪拌した。溶液を希 H C l (0 . 1 N 、 2 0 m L) で反応停止した。混合物を飽和 Na H C O₃ 溶液で中和し、E t O A c で抽出した (1 0 0 m L で 3 回) 。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を留去し、残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (P E : E A = 1 0 : 1) によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た (0 . 7 g 、 4 4 %) 。 LC - MS (E S I +) : m / e 2 1 0 (M + H) ⁺ 、 R _t : 0 . 7 5 分。

【 0 4 2 2 】

b 1 . 3) トリフルオロメタンスルホン酸 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - キノリン - 2 - イルエチルエステル

2 , 2 - ジフルオロ - 2 - キノリン - 2 - イルエタノール (3 0 0 m g 、 1 . 4 m m o l) およびトリエチルアミン (2 1 7 m g 、 2 . 1 m m o l) の脱水 D C M (5 m L) 中溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (6 0 6 m g 、 2 . 1 m m o l) を - 7 0 で滴下した。反応混合物を 1 時間攪拌した。得られた溶液をゆっくり昇温させて室温とし、1 時間攪拌した。固体を濾過によって除去した。水 (5 m L) および D C M (3 0 m L) を加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して、粗標題化合物を橙黄色油状物として得て (4 5 0 m g 、 9 2 %) 、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。LC - MS (E S I +) : m / e 3 4 2 (M + H) ⁺ 、 R _t : 1 . 0 1 分。

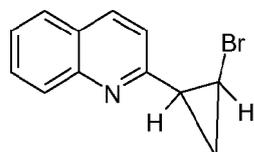
【 0 4 2 3 】

c) 一般式 H e t - A⁴ - B r の化合物の製造

c 1) シン - 2 - (2 - プロモシクロプロピル) キノリン

【 0 4 2 4 】

【 化 7 4 】



【 0 4 2 5 】

c 1 . 1) (Z) - 2 - (2 - プロモビニル) キノリン

(プロモメチル) トリフェニルホスホニウムプロマイド 2 4 . 9 7 g (5 7 . 3 m m o l) の T H F (1 6 0 m L) 中懸濁液を、アルゴン下に冷却して - 7 0 とした。次に、カリウム t e r t - ブトキシド 6 . 4 3 g (5 7 . 3 m m o l) を少量ずつ加え、懸濁液をこの温度で 1 時間攪拌した。キノリン - 2 - カルボアルデヒド 7 . 5 g (4 7 . 7 m m o l) の T H F (4 0 m L) 中溶液をゆっくり滴下した。混合物を - 7 5 でさらに 5 時間攪拌し、次に昇温させて室温として終夜経過させた。P E 1 6 0 m L を加えた。生成した沈殿を吸引除去した。母液を留去し、残留物をジイソプロピルエーテルとともに攪拌した。生成した残留物を吸引した。クロマトグラフィー (ヘプタン / E A 3 / 1) による精製して、標題化合物 6 . 6 g (5 9 . 1 %) を得た。

【 0 4 2 6 】

c 1 . 2) シン 2 - (2 - プロモシクロプロピル) キノリン

ジエチル亜鉛のヘキサン中溶液 (5 . 5 4 g 、 4 4 . 9 m L 、 4 4 . 9 m m o l) をアルゴン下に冷却して 0 とした。トリフルオロ酢酸 (5 . 1 1 g 、 3 . 4 6 m L 、 4 4 .

9 mmol) を 20 分間かけて滴下した。混合物を 0 でさらに 20 分間撹拌した。次に、ジヨードメタン (12.01 g、3.62 mL、44.9 mmol) のジクロロメタン中溶液を 0 で 20 分間の期間をかけて加えた。(Z)-2-(2-ブロモビニル)キノリン (2.1 g、8.97 mmol) の DCM 中溶液を滴下し、混合物を室温で終夜撹拌した。DCM の総量は 350 mL であった。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えることで反応混合物を反応停止し、次に DCM で抽出した。有機相を水で洗浄した。合わせた有機相を溶媒留去した。残留物を EA とともに撹拌した。活性炭を加え、混合物をさらに数分間撹拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮した。クロマトグラフィーによる精製 (Combiflash Rf、順相クロマトグラフィー、濃度 15% までのシクロヘキサン/EA を用いる勾配溶離) によって、標題化合物 0.78 g (34.8%) を得た。

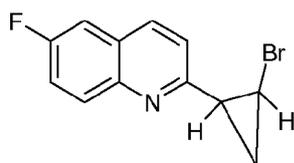
10

【0427】

c 2) シン 2 - (2 - ブロモシクロプロピル) - 6 - フルオロキノリン

【0428】

【化75】



【0429】

c 2.1) (Z) - 2 - (2 - ブロモビニル) - 6 - フルオロキノリン

(プロモメチル)トリフェニルホスホニウムブロマイド (14.94 g、34.3 mmol) の THF (100 mL) 中懸濁液に、カリウム tert - ブトキシド (3.84 g、34.3 mmol) を Ar 下に少量ずつ加えた。次に、反応混合物をこの温度で 1 時間撹拌した。THF 40 mL 中の 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボアルデヒド (5 g、28.5 mmol) を加えた。得られた反応混合物を -75 で 5 時間撹拌し、昇温させて終夜経過させた。反応混合物を石油エーテルで希釈し、固体を吸引除去した。母液を濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加え、生成した沈殿を吸引除去した。母液を、カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン/EA) によって精製して、標題化合物 4.7 g (65.3%) を褐色固体として得た。LC - MS : m/e 254.0。

30

【0430】

c 2.2) シン 2 - (2 - ブロモシクロプロピル) - 6 - フルオロキノリン

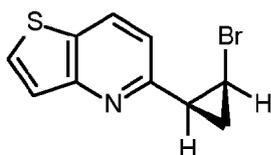
実施例 c 1.2 について記載の方法に従って、標題化合物を製造した。LC - MS : 268.0。

【0431】

c 3) シン 5 - (2 - ブロモシクロプロピル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン

【0432】

【化76】



40

(Z)-5-(2-ブロモビニル)チエノ[3,2-b]ピリジンを原料として、実施例 c 1.2 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。LC - MS m/e 255.9 (M + H)⁺。

【0433】

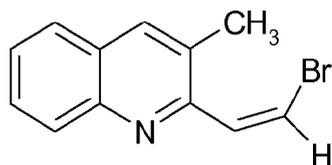
d) 一般式 Het - A³ - Br の化合物の製造

d 1) (Z) - 2 - (2 - ブロモビニル) - 3 - メチルキノリン

【0434】

50

【化77】



(ブROMOMETHYL)トリフェニルホスホニウムブロマイド(3.06g、7.01mmol)のTHF(30mL)中懸濁液に、カリウムtert-ブトキシド(0.78g、7.01mmol)を-75でアルゴン下に少量ずつ加えた。添加完了後、混合物を-75で1時間撹拌した。次に、3-メチルキノリン-2-カルボアルデヒド(1g、5.84mmol)のTHF(20mL)中溶液を加えた。反応混合物を-75で5時間撹拌し、昇温させて室温として終夜経過させた。後処理後、反応混合物をジイソプロピルエーテル(1:1)で希釈し、生成した沈殿を吸引除去した。濾液を濃縮し、ジイソプロピルエーテル中で磨砕した。沈殿を吸引除去した。濾液を、カラムクロマトグラフィー(順相、溶離液:シクロヘキサン/EA)によって精製して、標題化合物492.5mg(34%)を黄色固体として得た。LC-MS:m/e248.0(M+H)⁺;R_t1.561分。

10

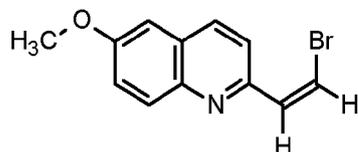
【0435】

d2)(Z)-2-(2-ブROMOビニル)-6-メトキシキノリン

【0436】

20

【化78】



3-メチルキノリン-2-カルボアルデヒドに代えて6-メトキシキノリン-2-カルボアルデヒドを用いた以外は、実施例d1に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。LC-MS:m/e265.1(M+H)⁺;R_t1.78分。

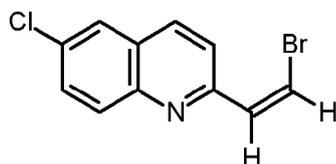
【0437】

30

d3)(Z)-2-(2-ブROMOビニル)-6-クロロキノリン

【0438】

【化79】



3-メチルキノリン-2-カルボアルデヒドに代えて6-クロロキノリン-2-カルボアルデヒドを用いた以外は、実施例d1に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。LC-MS:m/e268.1R_t4.609分。

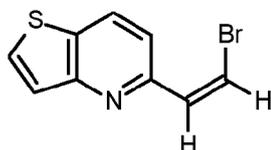
40

【0439】

d4)(Z)-5-(2-ブROMOビニル)チエノ[3,2-b]ピリジン

【0440】

【化80】



50

チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドを用いた以外は、実施例 d 1 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 239.9。

【0441】

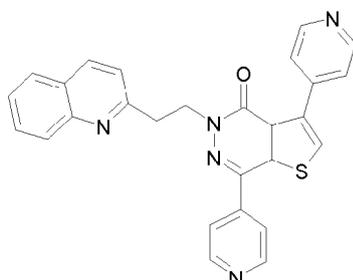
II. 式 I の化合物の製造

II. 1: A が A¹ であり、X¹ が N であり、X³ が S である式 I の化合物の製造

実施例 1: 3, 7-ジ(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

【0442】

【化 8 1】



10

【0443】

1. 1: 4-プロモチオフエン-3-カルボン酸

Mg (1.4 g、60 mmol) および I₂ (0.1 g) の脱水 THF (2 mL) 中混合物に、窒素下に室温で 2-プロモ-プロパン (7.4 g、60 mmol) の脱水 THF (60 mL) 中溶液を 30 分の期間をかけて滴下した。添加後、ほとんどのマグネシウムが消費されるまで混合物を還流した。得られたグリニャル試薬を、0 で窒素下に約 30 分以内で 3, 4-ジプロモ-チオフエン (12.1 g、50 mmol) の脱水 THF (60 mL) 中溶液に滴下した。混合物を 0 で 1.5 時間攪拌した。過剰の CO₂ を -30 で混合物に吹き込み、温度が上昇して室温となるまで反応混合物を攪拌した。次に、水 (30 mL) で反応停止し、8% NaOH 水溶液で pH 11 の塩基性とし、酢酸エチルで洗浄した (60 mL で 3 回)。水相を、5% HCl 水溶液で pH 1 から 2 の酸性とし、沈殿を濾過し、乾燥して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (5.8 g、収率 56%)。

20

LC-MS (ESI⁺): m/e 209 (M+H)⁺、R_t: 0.69 分。

30

【0444】

1. 2: 4-プロモ-2-イソニコチノイルチオフエン-3-カルボン酸

ジイソプロピルアミン (5.3 g、53 mmol) の脱水 THF (40 mL) 中溶液に -30 で、n-BuLi (23.2 mL、58 mmol、2.5 M ヘキサン中溶液) を滴下した。混合物を同じ温度で 0.5 時間攪拌し、冷却して -78 とし、HMPA (0.86 g、4.8 mmol) をゆっくり加えた。次に、4-プロモチオフエン-3-カルボン酸 (5.0 g、24 mmol) の脱水 THF (50 mL) 中溶液をゆっくり加えた。混合物を同じ温度で 1 時間攪拌し、N-メトキシ-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミド (8.0 g、48 mmol) を攪拌混合物に -78 で滴下した。反応混合物を室温でさらに 1 時間攪拌し、H₂O (10 mL) で反応停止した。水相を、5% HCl 水溶液で pH 1 から 2 の酸性とし、沈殿を濾過によって回収した。フィルターケーキを DCM で洗浄した (50 mL で 10 回)。標題化合物を DCM に溶かし、DCM に不溶の固体は副生成物であった。濾液を DCM で抽出した (200 mL で 3 回)。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物を DCM で洗浄して、標題化合物 (0.8 g、収率 10.7%) を黄色固体として得た。

40

LC-MS (ESI⁺): m/e 312 (M+H)⁺、R_t: 1.45 分。

【0445】

1. 3: 4-プロモ-2-イソニコチノイルチオフエン-3-カルボン酸エチル

実施例 1. 2 からの化合物 (2.5 g、8 mmol) および Cs₂CO₃ (5.2 g、

50

16 mmol) の CH_3CN (500 mL) 中溶液に、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ (3.0 g、19.2 mmol) を滴下した。混合物を 30 で 48 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、標題化合物を黄色油状物として得た (2 g、収率 73.5%)。

LC-MS (ESI+) : m/e 340 (M+H)⁺、R_t : 0.81 分。

【0446】

1.4 : 2 - イソニコチノイル - 4 - (ピリジン - 4 - イル) チオフェン - 3 - カルボン酸エチル

実施例 1.3 からの化合物 (500 mg、1.47 mmol)、4 - ピリジンボロン酸 (271 mg、2.21 mmol)、 Na_2CO_3 (390 mg、3.68 mmol) および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (122 mg、0.15 mmol) のジオキサン/ H_2O (3 : 1) (12 mL) 中混合物を 100 でアルゴン下に 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を、分取 HPLC によって精製して、標題生成物を白色固体として得た (318 mg、収率 64%)。

LC-MS (ESI+) : m/e 339 (M+H)⁺、R_t : 0.61 分。

【0447】

1.5 : 3, 7 - ジ (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5H) - オン

実施例 1.4 からの化合物 (200 mg、0.59 mmol) の $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 mL) および EtOH (10 mL) 中混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を濾過し、固体を乾燥させて、標題化合物を白色固体として得た (150 mg、83.1%)。

LC-MS (ESI+) : m/e 307 (M+H)⁺、R_t : 1.56 分。

【0448】

1.6 : 3, 7 - ジ (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5H) - オン

実施例 1.5 からの 3, 7 - ジ (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5H) - オン (100 mg、0.32 mmol)、実施例 a1 からの 2 - キノリン - 2 - イル - エタノール (58 mg、0.33 mmol) および PPh_3 (256 mg、0.98 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、DIAD (198 mg、0.98 mmol) を滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮し、残留物を分取 HPLC によって精製して、標題化合物を白色固体として得た (26 mg、収率 17.6%)。

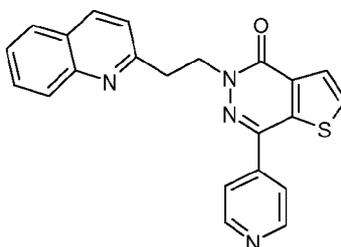
LC-MS (ESI+) : m/e 462 (M+H)⁺、R_t : 2.00 分; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : 3.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、4.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、7.49 - 7.51 (m, 3H)、7.54 - 7.57 (m, 1H)、7.62 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H)、7.68 - 7.72 (m, 1H)、7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、8.28 - 8.30 (m, 2H)、8.60 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 2H)、8.70 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 2H)。

【0449】

実施例 2 : 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5H) - オン

【0450】

【化 82】



【0451】

10

20

30

40

50

2.1: 2 - イソニコチノイルチオフェン - 3 - カルボン酸

ジイソプロピルアミン (5.2 g、51.5 mmol) の脱水 THF (40 mL) 中溶液に -30 で n-BuLi (23.2 mL、56.2 mmol、2.5 M THF 中溶液) を滴下した。混合物を同じ温度で 0.5 時間攪拌し、冷却して -78 とし、HMPA (0.8 g、4.7 mmol) をゆっくり加えた。次に、チオフェン - 3 - カルボン酸 (3.0 g、23.4 mmol) の脱水 THF (50 mL) 中溶液をゆっくり加えた。混合物を同じ温度で 1 時間攪拌し、-78 で攪拌混合物に N - メトキシ - N - メチル - 4 - ピリジンカルボキサミド (5.0 g、46.9 mmol) を滴下した。反応混合物を室温でさらに 1 時間攪拌し、H₂O (10 mL) で反応停止した。水相を、5% HCl 水溶液で pH 1 から 2 の酸性とし、沈殿を濾過によって回収した。フィルターケーキを DCM で洗浄し、濾液を DCM で抽出した (200 mL で 3 回)。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物を DCM で洗浄して、標題生成物 (2.2 g、収率 40%) を白色固体として得た。

LC-MS (ESI+) : m/e 234 (M+H)⁺、R_t : 0.57 分。

【0452】

2.2: 2 - イソニコチノイルチオフェン - 3 - カルボン酸エチル

実施例 2.1 からの 2 - イソニコチノイルチオフェン - 3 - カルボン酸 (2.2 g、9.4 mmol) および Cs₂CO₃ (6.2 g、18.9 mmol) の CH₃CN (50 mL) 中溶液に CH₃CH₂I (2.9 g、18.9 mmol) を滴下した。混合物を 30 で 48 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、標題化合物を黄色油状物として得た (2.1 g、収率 85.5%)。

LC-MS (ESI+) : m/e 340 (M+H)⁺、R_t : 0.81 分。

【0453】

2.3: 7 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3, 2 - d] ピリダジン - 4 (5H) - オン

実施例 2.2 からの 2 - イソニコチノイルチオフェン - 3 - カルボン酸エチル (200 mg、0.77 mmol) の NH₂NH₂ · H₂O (2 mL) および EtOH (10 mL) 中混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を濾過し、固体を乾燥させて標題化合物を得た (150 mg、収率 85.1%)。

LC-MS (ESI+) : m/e 230 (M+H)⁺、R_t : 1.52 分。

【0454】

2.4: 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5H) - オン

実施例 2.3 からの 7 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3, 2 - d] ピリダジン - 4 (5H) - オン (100 mg、0.44 mmol)、実施例 a1 からの 2 - キノリン - 2 - イル - エタノール (83 mg、0.48 mmol) および PPh₃ (343 mg、1.31 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、DEAD (228 mg、1.31 mmol) を滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、標題化合物を白色固体として得た (20 mg、収率 11.8%)。

LC-MS (ESI+) : m/e 385 (M+H)⁺、R_t : 1.87 分; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : 3.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、4.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、7.49 - 7.57 (m, 2H)、7.58 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H)、7.67 - 7.72 (m, 1H)、7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.66 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 2H)。

【0455】

実施例 3: 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5H) - オン

【0456】

10

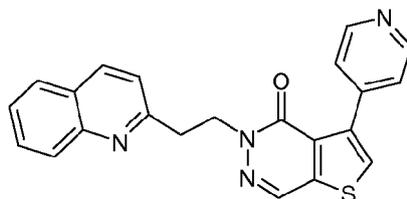
20

30

40

50

【化 8 3】



【 0 4 5 7 】

3 . 1 : 4 - ブロモ - 2 - ホルミル - チオフェン - 3 - カルボン酸

(i - Pr)₂NH (1.09 g、10.8 mmol) の脱水 THF (15 mL) 中溶液に n - BuLi (5.0 mL、12.5 mmol、2.5 M ヘキサン中溶液) を - 30 で滴下した。混合物を同じ温度で 0.5 時間攪拌した。次に、混合物を冷却して - 78 とし、実施例 1.1 からの 4 - ブロモチオフェン - 3 - カルボン酸 (1.0 g、4.85 mmol) および HMPA (0.17 g、0.95 mmol) の脱水 THF (20 mL) 中溶液をゆっくり加えた。混合物を同じ温度で 1 時間攪拌し、- 78 で攪拌混合物に脱水 DMF (0.6 g、8.22 mmol) を滴下した。反応混合物を室温でさらに 45 分間攪拌し、水で反応停止した。水相を、5% HCl 水溶液で pH 1 から 2 の酸性とし、沈殿を濾過によって回収し、濾液を DCM で抽出した (50 mL で 3 回)。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物を CH₂Cl₂ で洗浄して、標題生成物 (0.68 g、60.2%) を固体として得た。

10

LC - MS : m / e (M + H)⁺ : 235.7 ; R_t : 0.64 分。

20

【 0 4 5 8 】

3 . 2 : 4 - ブロモ - 2 - ホルミル - チオフェン - 3 - カルボン酸エチルエステル

4 - ブロモ - 2 - ホルミル - チオフェン - 3 - カルボン酸 (0.16 g、0.68 mmol)、K₂CO₃ (0.188 g、1.36 mmol) および脱水 DMF 4 mL を室温で 10 分間攪拌し、ヨウ化エチル (0.128 g、0.8 mmol) を滴下した。反応溶液を 50 で 3 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、EA で抽出し (50 mL で 3 回)、濃縮し、残留物を TLC (PE / EA = 8 / 1) によって精製して、標題化合物 0.4 g を得た (収率 : 63.5%)。

LC - MS : m / e (M + H)⁺ : 263.7、R_t : 0.88 分。

30

【 0 4 5 9 】

3 . 3 : 3 - ブロモ - 5 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 - オン

4 - ブロモ - 2 - ホルミル - チオフェン - 3 - カルボン酸エチルエステル (1.0 g、3.8 mmol)、NH₂NH₂ · H₂O (0.27 g、4.58 mmol) および EtOH 20 mL を窒素下に 5 時間還流した。反応混合物を冷却したところ、沈殿が生成し、濾過して、標題化合物を得た (0.2 g、収率 : 23%)。

LC - MS : m / e (M + H)⁺ : 231.7、R_t : 1.29 分。

【 0 4 6 0 】

3 . 4 : 3 - ブロモ - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン

PPh₃ (977 mg、3.73 mmol) および DEAD (1.13 mL) の脱水 THF (15 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに氷浴で冷却しながら 3 - ブロモ - 5 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 - オン (429 mg、1.86 mmol) および実施例 a1 からの 2 - キノリン - 2 - イル - エタノール (355 mg、2.05 mmol) の脱水 THF (15 mL) 中溶液を加えた。次に、得られた混合物を窒素雰囲気中で 45 にて終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、生成物を EA から再結晶して、標題化合物を得た (370 mg、53.6%)。

40

LC - MS : m / e (M + H)⁺ : 386.7、R_t : 2.02 分。

【 0 4 6 1 】

3 . 5 : 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チ

50

エノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

3-プロモ-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン(130mg、0.33mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸(45.7mg、0.37mmol)、Pd(dppf)Cl₂(15mg)およびK₂CO₃(93mg、0.67mmol)をジオキサン/H₂O(3/1、2.8mL)に溶かした。マイクロ波管中、混合物を窒素雰囲気下で120℃にて1時間撹拌した。溶液を濃縮し、TLC(DCM/MeOH=10/1)によって精製し、MeOHから再結晶して、標題生成物を得た(90mg、69.4%)。

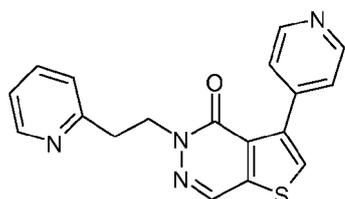
LC-MS: m/e (M+H)⁺: 385.7、R_t: 1.90分。¹H NMR(DMSO、400MHz): 8.48-8.45(m, 3H)、8.25(d, J=8.4Hz, 1H)、8.02(s, 1H)、7.93-7.88(m, 2H)、7.72(t, J=8.4Hz, 1H)、7.58(t, J=7.2Hz, 1H)、7.48-7.42(m, 3H)、4.72(t, J=7.0Hz, 2H)、3.49(t, J=7.0Hz, 2H)。

【0462】

実施例4: 3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

【0463】

【化84】



【0464】

4.1: 3-プロモ-5-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-5H-チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン

3-プロモ-5H-チエノ[2,3-d]-ピリダジン-4-オンおよび2-ピリジン-2-イル-エタノールを原料として実施例3.4に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。収率: 76.3%。

LC-MS: m/e (M+H)⁺: 336.7、R_t: 1.51分。

【0465】

4.2: 3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

3-プロモ-5-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-5H-チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オンおよびピリジン-4-イルボロン酸を原料として実施例3.5に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。収率: 33.1%。

LC-MS: m/e (M+H): 335.7、R_t: 1.69分。¹H NMR(DMSO、400MHz): 8.60(d, J=5.2Hz, 2H)、8.47(d, J=4.4Hz, 1H)、8.16(s, 1H)、7.53-7.48(m, 2H)、7.43(d, J=5.2Hz, 2H)、7.11-7.04(m, 2H)、4.57(t, J=7.6Hz, 2H)、3.24(t, J=7.4Hz, 2H)。

【0466】

実施例5: 3,7-ジ(ピリジン-4-イル)-5-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

【0467】

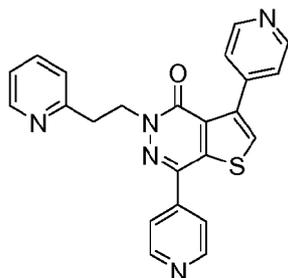
10

20

30

40

【化 8 5】



【 0 4 6 8 】

10

5 . 1 : 3 - プロモ - 7 - ピリジン - 4 - イル - 5 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 - オン

実施例 1 . 3 からの 4 - プロモ - 2 - イソニコチノイル - チオフェン - 3 - カルボン酸エチルを原料として実施例 3 . 3 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。収率：56 . 8 %。

LC - MS : m / e (M + H) ⁺ : 308 . 7、R_t : 1 . 59 分。

【 0 4 6 9 】

5 . 2 : 3 - プロモ - 7 - ピリジン - 4 - イル - 5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン

3 - プロモ - 7 - ピリジン - 4 - イル - 5 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 - オンおよび 2 - ピリジン - 2 - イル - エタノールを原料として実施例 3 . 4 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。収率：70 %。

20

LC - MS : m / e (M + H) ⁺ : 413 . 7 ; R_t : 1 . 84 分。

【 0 4 7 0 】

5 . 3 : 3 , 7 - ジ (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン

3 - プロモ - 7 - ピリジン - 4 - イル - 5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オンおよびピリジン - 4 - イルボロン酸を原料として実施例 3 . 5 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。収率：75 . 2 %。

30

LC - MS : m / e (M + H) ⁺ : 412 . 7、R_t : 1 . 71 分；¹H NMR (DMSO、400 MHz) : 8 . 78 (d、J = 5 . 2 Hz、2 H)、8 . 71 (d、J = 4 . 4 Hz、2 H)、8 . 56 (d、J = 4 . 8 Hz、1 H)、7 . 70 - 7 . 67 (m、3 H)、7 . 60 (t、J = 7 . 6 Hz、1 H)、7 . 51 (d、J = 5 . 2 Hz、2 H)、7 . 21 (d、J = 7 . 6 Hz、1 H)、7 . 17 - 7 . 14 (m、1 H)、4 . 75 (t、J = 7 . 6 Hz、2 H)、3 . 37 (t、J = 7 . 4 Hz、2 H)。

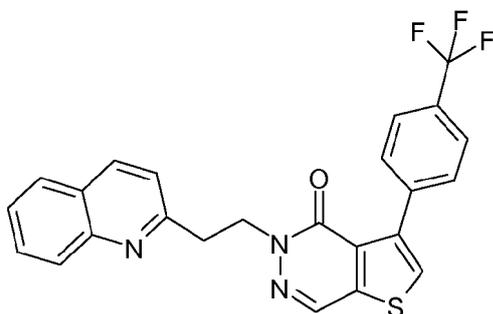
【 0 4 7 1 】

実施例 6 : 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン

40

【 0 4 7 2 】

【化 8 6】



50

3 - ブロモ - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン 実施例 3 . 4 (1 0 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) 、 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸 (0 . 2 6 m m o l) 、 Pd (d p p f) Cl₂ (1 2 . 7 m g) および K₂CO₃ (7 2 m g 、 0 . 5 2 7 m m o l) をジオキサン / H₂O (3 / 1 、 2 . 8 m L) に溶かした。マイクロ波管中、混合物を 1 1 0 ° で 0 . 5 時間 攪拌した。溶液を濃縮し、分取 TLC によって精製して、標題生成物を得た。

LC - MS : m / e (M + H)⁺ : 4 5 2 、 R_t : 2 . 3 6 , ¹H NMR (CDCl₃ 、 4 0 0 M H z) : 3 . 5 0 (t 、 2 H 、 J = 7 . 6 H z) 、 4 . 7 5 (t 、 2 H 、 J = 7 . 6 H z) 、 7 . 3 3 (d 、 1 H 、 J = 4 . 4 H z) 、 7 . 4 8 - 7 . 5 3 (m 、 2 H) 、 7 . 5 9 - 7 . 6 9 (m 、 5 H) 、 7 . 7 8 (d 、 1 H 、 J = 7 . 6 H z) 、 8 . 0 0 (d 、 1 H 、 J = 8 . 0) 、 8 . 0 6 (d 、 1 H 、 J = 8 . 0 H z) 、 8 . 2 3 (s 、 1 H) 。

10

【 0 4 7 3 】

実施例 6 について記載の方法と同様にして、実施例 7 から 9 2 を製造した。

【 0 4 7 4 】

【表 1】

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|---|
| 7 | 3-(4-メチルフェニル) -5-[2-(キノリン- 2-イル)エチル]チエノ [2,3-d]ピリダジン -4(5H)-オン | 398/2.32 | 2.40 (s, 3H), 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.73 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.22 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.32 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.40 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J=7. 2 Hz), 7.67 (t, 1H, J=7. 2 Hz), 7.77 (d, 1H, J=7. 6 Hz), 8.01-8.06 (m, 2 H), 8.19 (s, 1H) |
| 8 | 3-[4-(プロパン-2 -イル)フェニル]-5- [2-(キノリン-2-イル) エチル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5 H)-オン | 426/2.46 | 1.29 (d, 6H, J=6.8 Hz), 2.95 (m, 1H), 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.75 (t, 2H, J=8 Hz), 7.27-7.3 1 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 4H), 7.66 (t, 1H, J=8. 4 Hz), 7.75 (d, 1H, J=8 Hz), 8.01-8.04 (m, 2H), 8.18 (s, 1H) |
| 9 | 3-(4-エチルフェニル) -5-[2-(キノリン- 2-イル)エチル]チエノ [2,3-d]ピリダジン -4(5H)-オン | 412/2.34 | 1.28 (t, 3H, J=7.6 Hz), 2.70 (q, 2H, J=7.6 Hz), 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.25 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.31 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.44-7.50 (m, 4H), 7. 65-7.69 (m, 1H), 7.77 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.0 0-8.05 (m, 2H), 8.19 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|--|
| 10 | 4-{4-オキソ-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリダジン-3-イル}ベンゾニトリル | 409/2.11 | 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.33 (d, 1H, J=8.0 Hz)、7.50-7.58 (m, 4H)、7.66-7.68 (m, 3H)、7.79 (d, 1H, J=7.6 Hz)、7.98 (d, 1H, J=8.0 Hz)、8.07 (d, 1H, J=8.0 Hz)、8.25 (s, 1H) |
| 11 | 3-(4-メトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 414/2.18 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、3.85 (s, 3H)、4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.94 (d, 2H, J=8.4 Hz)、7.31 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.42-7.51 (m, 4H)、7.65-7.69 (m, 1H)、7.77 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.00-8.06 (m, 2H)、8.19 (s, 1H) |
| 12 | 3-(4-フルオロフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 402/2.21 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.06-7.11 (m, 2H)、7.32 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.45-7.52 (m, 4H)、7.65-7.69 (m, 1H)、7.78 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.01 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.06 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.21 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|---|
| 13 | 3-(4-エトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 428/2.26 | 1.44 (t, 3H, J=6.8 Hz)、3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.05-4.11 (m, 2H)、4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.93 (d, 2H, J=8.4 Hz)、7.32 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.42-7.51 (m, 4H)、7.67 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.77 (d, 1H, J=8 Hz)、8.00-8.06 (m, 2H)、8.19 (s, 1H) |
| 14 | 3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 427/2.26 | 2.99 (s, 6H)、3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.75 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.77 (d, 2H, J=8.8 Hz)、7.31 (d, 1H, J=8.8 Hz)、7.38 (s, 1H)、7.43-7.51 (m, 3H)、7.65-7.69 (m, 1H)、7.77 (d, 1H, J=8.0 Hz)、8.01-8.05 (m, 2H)、8.16 (s, 1H)。 |
| 15 | (4-{4-オキソ-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリダジン-3-イル}フェニル)アセトニトリル | 423/2.10 | 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz)、3.79 (s, 3H)、4.73 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.31-7.37 (m, 3H)、7.48-7.51 (m, 4H)、7.65-7.69 (m, 1H)、7.99 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.05 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.22 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|---|
| 16 | 3-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 400/2.00 | 2.17 (s, 1H), 3.53 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.77 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.80 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.33-7.42 (m, 4H), 7.51 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.69 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.79 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.08 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.22 (s, 1H) |
| 17 | 3-(2-クロロフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 418/2.22 | 3.47 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.71 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.28-7.36 (m, 4H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.00-8.04 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)。 |
| 18 | 3-(2-メチルフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 398/2.29 | 2.09 (s, 3H), 3.48 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.69 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.17-7.33 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.67 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.76 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.99-8.05 (m, 2H), 8.22 (s, 1H) |
| 19 | 3-(2-エチルフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 412/2.36 | 1.02 (t, 3H, J=7.6 Hz), 2.36-2.49 (m, 2H), 3.47 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.65-4.71 (m, 2H), 7.15 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.02-7.38 (m, 6H), 7.49 (m, 1H, J=7.6 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8 Hz), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.22 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|---|---|---|
| 20 | 3-(2-フルオロフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 402/2.16 | 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz)、 4.73 (t, 2H, J=7.6 Hz)、 7.14-7.21 (m, 2H)、7. 26-7.31 (m, 1H)、7.38 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.4 8 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7. 54 (s, 1H)、7.67 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.76 (d, 1H, J=8 Hz)、8.02 (t, 2H, J =7.6 Hz)、8.20 (s, 1H) |
| 21 | 3-(2-メトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 414/2.22 | 3.47 (t, 2H, J=7.2 Hz)、 3.74 (s, 3H)、4.69 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.97-7. 02 (m, 2H)、7.28 (t, 2H, J=8.4 Hz)、7.38 (t, 1H, J=8 Hz)、7.48 (t, 2H, J =7.6 Hz)、7.67 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.76 (d, 1H, J=8 Hz)、8.03 (d, 2H, J =8.4 Hz)、8.17 (s, 1H) |
| 22 | 3-(2-エトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 428/2.31 | 1.18 (t, 3H, J=6.8 Hz)、 3.47 (t, 2H, J=7.6 Hz)、 4.01-4.06 (m, 2H)、4. 69 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6. 96-7.01 (m, 2H)、7.27 -7.36 (m, 3H)、7.48 (t, 2H, J=8.8 Hz)、7.67 (t, 1H, J=7.2 Hz)、7.76 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.03 (d, 2H, J=8 Hz)、8.18 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|---|
| 23 | 3-(2-ヒドロキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 400/2.04 | 3.52 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.83 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.05 (t, 1H, J=8 Hz)、7.17 (d, 1H, J=7.6 Hz)、7.27-7.38 (m, 3H)、7.48-7.55 (m, 2H)、7.68 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.78 (d, 1H, J=7.2 Hz)、8.01-8.08 (m, 2H)、8.32 (s, 1H)、8.71 (s, 1H) |
| 24 | 5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 452/2.30 | 3.47 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.67 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.25-7.29 (m, 2H)、7.47-7.57 (m, 4H)、7.66-7.58 (m, 3H)、8.02=8.04 (m, 2H)、8.22 (s, 1H) |
| 25 | 3-[3-(メトキシメチル)フェニル]-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 428/2.16 | 3.42 (s, 1H)、3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.52 (s, 2H)、3.79 (s, 3H)、4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.31 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.35-7.51 (m, 6H)、7.65-7.69 (m, 1H)、7.77 (d, 1H, J=8.0 Hz)、7.99-8.05 (m, 2H)、8.20 (s, 1H) |
| 26 | 3-(3-メトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 414/2.19 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、3.83 (s, 3H)、4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.92-6.95 (m, 1H)、7.07-7.12 (m, 2H)、7.31-7.35 (m, 2H)、7.47-7.51 (m, 2H)、7.66-7.70 (m, 1H)、7.77 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.01-8.06 (m, 2H)、8.20 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|---|---|--|
| 27 | 3-(3-エトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 428/2.27 | 1.43 (t, 3H, J=6.8 Hz)、 3.50 (t, 2H, J=7.2 Hz)、 4.06 (q, 2H, J=6.8 Hz)、 4.74 (t, 2H, J=7.2 Hz)、 6.91-6.94 (m, 2H)、7. 07-7.09 (m, 2H)、7.29 -7.33 (m, 2H)、7.47-7. 51 (m, 2H)、7.65-7.78 (m, 2H)、8.01-8.06 (m, 2H)、8.20 (s, 1H) |
| 28 | 3-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 427/2.26 | 2.97 (s, 6H)、3.49 (t, 2H, J=7.2 Hz)、4.73 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.77 (d d, 1H, J=2.4 Hz, J=8. 4 Hz)、6.85-6.88 (m, 2 H)、7.26-7.32 (m, 2H)、 7.47-7.51 (m, 2H)、7. 65-7.77 (m, 2H)、8.03 (t, 2H, J=7.6 Hz)、8.1 9 (s, 1H) |
| 29 | 3-[4-オキソ-5-(2-キノリン-2-イル-エチル)-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリダジン-3-イル]ベンゾニトリル | 409/2.11 | 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz)、 4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz)、 7.35 (d, 1H, J=8.4 Hz)、 7.47-7.52 (m, 3H)、7. 65-7.73 (m, 4H)、7.79 (d, 1H, J=8 Hz)、7.97 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.08 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.24 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|--|
| 30 | 3-(3-フルオロフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 402/2.21 | 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.47 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.77 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.21 (s, 1H) |
| 31 | 3-(3-ヒドロキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 400/2.00 | 3.51 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.76 (s, 1H), 4.72 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.85 (d, 1H, J=1.6 Hz, J=8.0 Hz), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.23 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.34 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.03-8.08 (m, 2H), 8.21 (s, 1H) |
| 32 | N,N-ジメチル-3-{4-オキソ-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリダジン-3-イル}ベンズアミド | 455/1.97 | 3.09 (d, 6H, J=17.6 Hz), 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.43-7.51 (m, 6H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.00 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.21 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|---|---|---|
| 33 | 3-(3-メチルフェニル) -5-[2-(キノリン- 2-イル)エチル]チエノ [2,3-d]ピリダジン -4(5H)-オン | 398/2.08 | 2.40 (s, 3H), 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.19-7. 21 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.65-7.69 (m, 1H), 7. 77 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8. 01 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8. 04 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8. 19 (s, 1H) |
| 34 | 5-[2-(キノリン-2 -イル)エチル]-3-(チ オフェン-2-イル)チエ ノ[2,3-d]ピリダジ ン-4(5H)-オン | 390/1.53 | 3.92 (t, 2H, J=6.4 Hz), 4.81 (t, 2H, J=6.4 Hz), 7.02-7.04 (m, 1H), 7. 32 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7. 38 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7. 62 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.82 (t, 1H, J=7.6 Hz), 8.01-8.05 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.64 (d, 1H, J=8.4 Hz) |
| 35 | 3-(1-メチル-1H- インドール-5-イル)- 5-(2-キノリン-2- イル-エチル)-5H-チ エノ[2,3-d]ピリダ ジン-4-オン | 437/2.23 | 3.49 (t, 2H, J=7.8 Hz), 3.82 (s, 3H), 4.73 (t, 2H, J=8 Hz), 6.51 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 7.07 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.26-7. 48 (m, 5H), 7.65-7.77 (m, 3H), 8.01-8.04 (m, 2H), 8.20 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|---|
| 36 | 3-(1H-インドール-6-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 423/2.14 | 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.04 (t, 2H, J=8.4 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.28 (s, 1H) |
| 37 | 3-(ピリミジン-5-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 386/1.73、 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.76 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.34 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.49 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.66 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.78 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.96 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.07 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.22 (s, 1H) |
| 38 | 3-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 415/2.06 | 3.48 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.90 (s, 3H), 4.71 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.49 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.67 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H, J=1.2, J=5.2 Hz) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|---|
| 39 | 3-(ピリジン-3-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 385/1.91 | 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.75 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.32-7.36 (m, 2H)、7.49 (t, 1H, J=8.0 Hz)、7.55 (s, 1H)、7.64-7.69 (m, 1H)、7.77 (d, 1H, J=8.0 Hz)、7.88 (d, 1H, J=8.0 Hz)、8.06 (d, 1H, J=8.8 Hz)、8.23 (s, 1H)、8.62 (br, 1H)、8.73 (br, 1H)。 |
| 40 | 3-(4-メトキシピリジン-3-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 415/1.90 | 3.47 (t, 2H, J=7.6 Hz)、3.79 (s, 3H)、4.70 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.91 (d, 1H, J=5.6 Hz)、7.30 (d, 1H, J=8 Hz)、7.47-7.51 (m, 2H)、7.68 (t, 1H, J=7.2 Hz)、7.77 (d, 1H, J=7.6 Hz)、8.00-8.06 (m, 2H)、8.20 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.54 (d, 1H, J=5.6 Hz) |
| 41 | 3-(フラン-3-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 374/2.14 | 3.53 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.77 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.76 (d, 1H, J=1.2 Hz)、7.35 (d, 1H, J=8.8 Hz)、7.46-7.52 (m, 3H)、7.68 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.78 (d, 1H, J=8 Hz)、8.02-8.08 (m, 2H)、8.15 (s, 1H)、8.23 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|--|
| 42 | 3-(キノリン-3-イル) -5-[2-(キノリン- 2-イル)エチル]チエノ [2,3-d]ピリダジン -4(5H)-オン | 435/1.93 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、 4.76 (t, 2H, J=7.6 Hz)、 7.32 (d, 1H, J=8.4 Hz)、 7.49 (t, 1H, J=7.6 Hz)、 7.57 (t, 1H, J=7.6 Hz)、 7.65-7.69 (m, 4H)、7. 85 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7. 99 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8. 05 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8. 14 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8. 31 (s, 1H)、9.06 (s, 1H) |
| 43 | 3-(イソキノリン-4- イル)-5-[2-(キノ リン-2-イル)エチル] チエノ[2,3-d]ピリ ダジン-4(5H)-オン | 435/1.89 | 3.42 (t, 2H, J=7.6 Hz)、 4.62-4.68 (m, 2H)、7. 25 (d, 1H, J=8.0 Hz)、7. 47-7.68 (m, 7H)、7.76 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.9 5-8.04 (m, 3H)、8.29 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、8.3 0 (s, 1H) |
| 44 | 3-(イソキノリン-5- イル)-5-[2-(キノ リン-2-イル)エチル] チエノ[2,3-d]ピリ ダジン-4(5H)-オン | 435/1.87 | 3.43 (t, 2H, J=7.6 Hz)、 4.65 (t, 2H, J=7.6 Hz)、 7.25-7.30 (m, 2H)、7. 47-7.51 (m, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.63-7.68 (m, 3H)、7.76 (d, 1H, J=8. 0 Hz)、7.95-8.05 (m, 2 H)、8.30 (s, 1H)、8.36 (d, 1H, J=7.0 Hz)、8.3 0 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|---|---|---|
| 45 | 3-(1H-インドール-4-イル)-5-(2-キノリン-2-イル-エチル)-5H-チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン | 423/2.10 | 3.47 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.71 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.26 (s, 1H)、7.05 (s, 1H, J=2.4 Hz)、7.15-7.33 (m, 4H)、7.46 (t, 1H, J=7.2 Hz)、7.61-7.67 (m, 2H)、7.74 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.00 (d, 2H, J=8.4 Hz)、8.22 (s, 1H)、8.49 (s, 1H) |
| 46 | 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(2-キノリン-2-イル-エチル)-5H-チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン | 426/2.19 | 3.26 (t, 2H, J=8.4 Hz)、3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.61 (t, 2H, J=8.8 Hz)、4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.81 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.23-7.40 (m, 4H)、7.49 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.67 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.77 (d, 1H, J=8 Hz)、8.00-8.06 (m, 2H)、8.19 (s, 1H) |
| 47 | 3-(キノリン-5-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 435/1.88 | 3.43 (t, 2H, J=7.6 Hz)、3.98 (s, 3H)、4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.21-7.27 (m, 2H)、7.47-7.51 (m, 2H)、7.55 (s, 1H)、7.64-7.77 (m, 3H)、7.83 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.97 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.01 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.18 (d, 1H, J=8.8 Hz)、8.29 (s, 1H)、8.90 (d, 1H, J=2.8 Hz) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|---|---|--|
| 48 | 3-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 403/2.01 | 2.07 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.71-4.75 (m, 2H), 7.35 (t, 2H, J=8.4 Hz), 7.49 (t, 1H, J=8 Hz), 7.66 (t, 1H, J=8.4 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.98 (d, 1H, J=8 Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.22 (s, 1H) |
| 49 | 3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 415/2.09 | 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.65 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.79 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.33 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 2H), 8.00 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J=2.0 Hz) |
| 50 | 3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 442/2.17 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.30 (s, 4H), 4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.90 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.08 (d, 1H, J=2 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J=8 Hz), 7.67 (t, 1H, J=6.8 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8 Hz), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.18 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|--|
| 51 | 3-(2-メチルピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 399/1.97 | 2.61 (s, 3H), 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.75 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.98 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J=5.2 Hz)。 |
| 52 | 3-(5-メトキシピリジン-3-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 415/1.96 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.87 (s, 3H), 4.75 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.67 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.99 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.05 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.33 (m, 2H) |
| 53 | 3-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 470/2.05 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.58 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.84 (t, 4H, J=4.8 Hz), 4.75 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.69 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.68 (m, 1H, J=8.4 Hz), 7.76-7.79 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J=2 Hz) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|--|
| 54 | 3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 428/2.16 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.00 (s, 2H)、6.84 (d, 1H, J=8 Hz)、6.95-7.01 (m, 2H)、7.33 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.42 (s, 1H)、7.49 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.67 (t, 1H, J=7.2 Hz)、7.77 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.00-8.06 (m, 2H)、8.19 (s, 1H) |
| 55 | 3-(キノリン-6-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 435/2.03 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、3.95 (d, 2H, J=7.2 Hz)、4.75 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.21 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.40-7.50 (m, 2H)、7.60 (s, 1H)、7.65-7.69 (m, 1H)、7.77-7.84 (m, 2H)、7.94 (d, 1H, J=2.4 Hz)、7.99 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.05 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.12 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.17 (d, 1H, J=8.0 Hz)、8.25 (s, 1H)、8.93-8.94 (m, 1H) |
| 56 | 3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 388/1.93 | 3.52 (t, 2H, J=7.6 Hz)、3.95 (s, 3H)、4.77 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.34 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.48-7.55 (m, 2H)、7.66-7.71 (m, 1H)、7.77-7.80 (m, 2H)、8.02-8.08 (m, 2H)、8.16 (s, 1H)、8.23 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|--|
| 57 | 3-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 430/2.17 | 0.95 (d, 6H, J=6.8 Hz), 2.26 (m, 1H), 3.54 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.95 (d, 2H, J=7.2 Hz), 4.78 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.34 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.69 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.78 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.82 (s, 1H), 8.02-8.08 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.28 (s, 1H) |
| 58 | 2-{4-オキソ-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリダジン-3-イル}-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル | 473/2.11 | 1.35 (s, 9H), 3.46 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.68 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.23-6.28 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.45-7.51 (m, 3H), 7.69 (t, 1H, J=8 Hz), 7.77 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.05 (d, 2H, J=8 Hz), 8.15 (s, 1H) |
| 59 | 3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 416/1.95 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.07 (s, 3H), 4.75 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.35 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.67 (t, 2H, J=9.2 Hz), 7.79 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.98 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.07 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.24 (s, 1H), 8.67 (s, 2H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|--|
| 60 | 5-[2-(キノリン-2- -イル)エチル]-3-(2, 3,4-トリフルオロフェ ニル)チエノ[2,3-d] ピリダジン-4(5H)- オン | 438/1.60 | 3.88 (t, 2H, J=6.0 Hz)、 4.76 (t, 2H, J=6.0 Hz)、 6.88-7.02 (m, 2H)、7. 55 (s, 1H)、7.68 (d, 1H、 J=7.6 Hz)、7.82 (t, 1H、 J=7.6 Hz)、7.98-8.06 (m, 2H)、8.24 (s, 1H)、 8.48 (d, 1H, J=8.4 Hz)、 8.63 (d, 1H, J=8.4 Hz) |
| 61 | 3-(4-フルオロ-3- メチルフェニル)-5-[2 -(キノリン-2-イル) エチル]チエノ[2,3- d]ピリダジン-4(5H) -オン | 416/2.28 | 2.24 (d, 3H, J=1.6 Hz)、 3.42 (t, 2H, J=7.6 Hz)、 4.66 (t, 2H, J=7.6 Hz)、 6.95 (t, 1H, J=8.8 Hz)、 7.19-7.24 (m, 3H)、7. 35 (s, 1H)、7.44 (t, 1H、 J=6.8 Hz)、7.58-7.62 (m, 1H)、7.70 (d, 1H, J =8.4 Hz)、7.93-7.99 (m、 2H)、8.13 (s, 1H) |
| 62 | 3-(4-フルオロ-2- メチルフェニル)-5-[2 -(キノリン-2-イル) エチル]チエノ[2,3- d]ピリダジン-4(5H) -オン | 416/1.61 | 3.87 (t, 2H, J=6.0 Hz)、 4.73 (t, 2H, J=6.0 Hz)、 6.78-7.03 (m, 3H)、7. 38 (s, 1H)、7.68 (d, 1H、 J=8.4 Hz)、7.82 (t, 1H、 J=7.6 Hz)、7.98-8.04 (m, 2H)、8.25 (s, 1H)、 8.48 (d, 1H, J=8.4 Hz)、 8.60 (d, 1H, J=8.4 Hz) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|---|---|---|
| 63 | 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 436/2.09 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.15 (t, 1H, J=8.8 Hz)、7.33-7.38 (m, 2H)、7.47-7.53 (m, 3H)、7.68 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.79 (d, 1H, J=7.6 Hz)、7.99-8.08 (m, 2H)、8.22 (s, 1H) |
| 64 | 3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 436/2.24 | 3.47 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.71 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.99-7.04 (m, 1H)、7.31-7.44 (m, 2H)、7.47-7.51 (m, 2H)、7.64-7.69 (m, 1H)、7.76 (d, 1H, J=8.0 Hz)、7.98 (d, 1H, J=8.8 Hz)、8.03 (d, 1H, J=8.8 Hz)、8.22 (s, 1H) |
| 65 | 3-(3,4-ジメチルフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 412/2.13、 | 2.30 (s, 6H)、3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.73 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.18 (d, 1H, J=7.6 Hz)、7.24-7.27 (m, 2H)、7.31 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.43 (s, 1H)、7.46-7.50 (m, 1H)、7.65-7.69 (m, 1H)、7.77 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.03 (t, 2H, J=8.8 Hz)、8.18 (s, 1H)。 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|---|
| 66 | 3-(2,4-ジメチルフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 412/2.12 | 2.05 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.47 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.69 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.48 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.66 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.76 (d, 1H, J=8 Hz), 8.01 (t, 1H, J=8.8 Hz), 8.21 (s, 1H) |
| 67 | 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 420/2.19 | 3.48 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.73 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.04 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.21 (s, 1H) |
| 68 | 3-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 444/2.17 | 3.47 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.69 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.52-6.55 (m, 2H), 7.19 (s, 1H, J=8.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.65-7.77 (m, 2H), 8.03 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.16 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|---|
| 69 | 3-(2,5-ジメトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 444/2.16 | 3.46-3.50 (m, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.79 (s, 3H)、4.69 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.87 (d, 1H, J=2 Hz)、6.91 (s, 2H)、7.30 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.49 (t, 2H, J=6.8 Hz)、7.68 (t, 1H, J=8.4 Hz)、7.76 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.02-8.05 (m, 2H)、8.17 (s, 1H) |
| 70 | 3-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 420/2.19 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.73 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.10-7.13 (m, 2H)、7.18-7.23 (m, 1H)、7.31 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.49 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.57 (s, 1H)、7.68 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.77 (d, 1H, J=7.6 Hz)、8.01-8.06 (m, 2H)、8.22 (s, 1H) |
| 71 | 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 444/1.95、 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、3.88 (s, 3H)、3.92 (s, 3H)、4.75 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.92 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.09-7.11 (m, 2H)、7.32 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.46-7.51 (m, 2H)、7.68 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.77 (d, 1H, J=7.6 Hz)、8.04 (t, 2H, J=8.8 Hz)、8.20 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|--|
| 72 | 3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 420/2.22 | 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.98 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.22 (s, 1H) |
| 73 | 3-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 432/2.19 | 3.48 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.71 (s, 1H), 4.71 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.87-7.08 (m, 3H), 7.30 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.68 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.03 (t, 2H, J=8.0 Hz), 8.18 (s, 1H)。 |
| 74 | 3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 432/2.01、 | 3.47 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.72 (s, 3H), 4.70 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.70-6.72 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.67 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.99 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.02 (t, 2H, J=8.8 Hz), 8.17 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|--|
| 75 | 3-(3,5-ジメトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 444/2.20 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.50 (t, 1H, J=2.4 Hz)、6.68 (d, 2H, J=2.4 Hz)、7.31 (d, 1H, J=7.6 Hz)、7.46-7.50 (m, 2H)、7.65-7.69 (m, 1H)、7.76 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.00-8.05 (m, 2H)、8.19 (s, 1H) |
| 76 | 3-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 420/2.19 | 3.49 (t, 2H, J=6.0 Hz)、4.73 (t, 2H, J=6.0 Hz)、7.06-7.11 (m, 3H)、7.31 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.48 (t, 1H, J=8.4 Hz)、7.56 (s, 1H)、7.64-7.69 (m, 1H)、7.76 (d, 1H, J=8.0 Hz)、8.00 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.04 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.21 (s, 1H) |
| 77 | 3-(2,3-ジメトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 444/2.15 | 3.48 (t, 2H, J=7.6 Hz)、3.59 (s, 3H)、3.89 (s, 3H)、4.71 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.86 (dd, 1H, J=1.2 Hz, J=7.6 Hz)、6.97 (d, 1H, J=8.0 Hz)、7.05-7.09 (m, 1H)、7.30 (d, 1H, J=8.0 Hz)、7.47-7.51 (m, 2H)、7.67 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.76 (d, 1H, J=8.0 Hz)、8.00-8.04 (m, 2H)、8.20 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|--|
| 78 | 3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 432/2.19 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.93 (s, 3H), 4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.99 (t, 1H, J=8.4 Hz), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.05 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.19 (s, 1H) |
| 79 | 3-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 432/2.17 | 3.48 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.92 (s, 3H), 4.72 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.93-7.13 (m, 3H), 7.29 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.77 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.01-8.04 (m, 2H), 8.19 (s, 1H) |
| 80 | 3-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 420/2.24 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.75 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.81-6.85 (m, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.66 (t, 1H, J=8.4 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.98 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.21 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|---|
| 81 | 3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 432/2.23 | 3.51 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.81 (s, 1H), 4.75 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.63-6.67 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.67 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.78 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.20 (s, 1H)。 |
| 82 | 3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 428/1.61 | 2.21 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.78 (t, 2H, J=6.0 Hz), 4.66 (t, 2H, J=6.0 Hz), 6.77 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.94 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.69 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.45 (m, 2H) |
| 83 | 3-(2,5-ジクロロフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 452/2.09 | 3.48 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.72 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.39 (d, 1H, J=8 Hz), 7.48 (t, 2H, J=6.4 Hz), 7.66 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.76 (d, 1H, J=8 Hz), 7.98-8.04 (m, 2H), 8.22 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|---|
| 84 | 3-(ナフタレン-2-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 434/2.11 | 3.55 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.75 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.35 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.48-7.63 (m, 5H)、7.71 (t, 1H, J=7.2 Hz)、7.79-7.87 (m, 4H)、7.94 (s, 1H)、8.09 (t, 2H, J=8.4 Hz)、8.23 (s, 1H) |
| 85 | 3-フェニル-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 384/2.19 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.74 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.32 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.39-7.53 (m, 7H)、7.67 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.77 (d, 1H, J=7.6 Hz)、8.04 (t, 2H, J=8.8 Hz)、8.20 (s, 1H) |
| 86 | 3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 423/1.70 | 3.75 (t, 2H, J=6.8 Hz)、4.79 (t, 2H, J=6.8 Hz)、7.14-7.18 (m, 1H)、7.24 (t, 1H, J=7.2 Hz)、7.07 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.40-7.61 (m, 4H)、7.77-7.85 (m, 2H)、8.00 (s, 1H)、8.10 (s, 2H)、8.30-8.34 (m, 2H) |

10

20

30

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|---|---|--|
| 87 | 3-(1H-インダゾール-5-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 424/2.00 | 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、4.75 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.32 (d, 1H, J=8.4 Hz)、6.63-6.67 (m, 1H)、6.79-6.82 (m, 1H)、6.87 (s, 1H)、7.33 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.47-7.51 (m, 2H)、7.67 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.78 (d, 1H, J=8.0 Hz)、8.00-8.07 (m, 2H)、8.20 (s, 1H)。 |
| 88 | 3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 388/1.89 | 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz)、3.56 (s, 3H)、4.73 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.31 (d, 1H, J=2.0 Hz)、7.34 (d, 1H, J=8.0 Hz)、7.47-7.52 (m, 2H)、7.56 (s, 1H)、7.64-7.69 (m, 1H)、7.77 (d, 1H, J=8.0 Hz)、7.96 (d, 1H, J=8.8 Hz)、8.06 (d, 1H, J=8.4 Hz)、8.25 (s, 1H) |
| 89 | 3-(4,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 450/2.22 | 3.47 (t, 2H, J=7.6 Hz)、3.60 (s, 3H)、4.70 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.75-6.80 (m, 1H)、7.07 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.30 (d, 1H, J=8.4 Hz)、7.45-7.50 (m, 2H)、7.67 (t, 1H, J=7.2 Hz)、7.77 (d, 1H, J=8 Hz)、7.99-8.05 (m, 2H)、8.18 (s, 1H) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ / R _t [分] | ¹ H NMR (CDCl ₃) δ : |
|-----|--|---|---|
| 90 | 3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 416/1.60 | 2.26 (s, 3H), 3.77 (t, 2H, J=6.0 Hz), 4.68 (t, 2H, J=6.0 Hz), 6.73 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.83 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.05 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.75 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.90-7.99 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.59 (d, 1H, J=8.4 Hz) |
| 91 | 3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 432/2.18 | 3.49 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.80 (s, 3H), 4.73 (t, 2H, J=7.6 Hz), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.08 (t, 1H, J=8.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.03 (t, 2H, J=8.0 Hz), 8.20 (s, 1H)。 |
| 92 | 3-メチル-4-{4-オキソ-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリダジン-3-イル}ベンゾニトリル | 423/1.54 | 1.99 (s, 3H), 3.84 (t, 2H, J=6.0 Hz), 4.73 (t, 2H, J=6.0 Hz), 7.15 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.77 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.87 (t, 1H, J=8.0 Hz), 8.02-8.09 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.69 (d, 1H, J=8.4 Hz) |

10

20

30

40

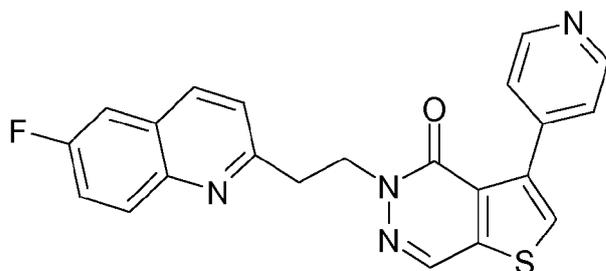
【0475】

実施例 93 : 5-[2-(6-フルオロキノリン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

50

【0476】

【化87】



10

【0477】

93.1: 3-ブロモ-5-(2-(6-フルオロキノリン-2-イル)エチル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

実施例 a 2) からの 2-(6-フルオロキノリン-2-イル)エタノール (182 mg、0.952 mmol) および実施例 3.3 からの 3-ブロモ-5H-チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン (200 mg、0.865 mmol) を THF (10 mL) に溶かし、約 10 分攪拌した。次に、 Ph_3P (342 mg、1.305 mmol) および DEAD (226 mg、1.298 mmol) をそれぞれその順で溶液に急速に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下に終夜攪拌した。反応溶液を濃縮し、TLC (PE/E A = 1/1) によって精製した。粗生成物をメタノールから再結晶した (130 mg、収率: 37.1%)。LC-MS: m/e (M+H)⁺; R_t: 1.90 分。

20

【0478】

93.2: 5-[2-(6-フルオロキノリン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

3-ブロモ-5-(2-(6-フルオロキノリン-2-イル)エチル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン (66 mg、0.163 mmol) をジオキサン (2.1 mL) および H₂O (0.7 mL) に溶かし、ピリジン-4-イルボロン酸 (20.07 mg、0.163 mmol)、K₂CO₃ (45.1 mg、0.327 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (7.23 mg、9.80 μmol) をそれぞれその順で懸濁液に加えた。マイクロ波管中、懸濁液を約 110 °C で 1 時間加熱した。粗生成物を、TLC (EA) によって精製して、標題化合物を得た (45 mg、収率: 68.5%)。

30

LC-MS: m/e (M+H)⁺: 403.7、R_t: 1.81 分; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、8.24 (s, 1H)、8.02 - 7.96 (m, 2H)、7.61 (s, 1H)、7.46 - 7.42 (m, 3H)、7.41 - 7.38 (m, 1H)、7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H)。

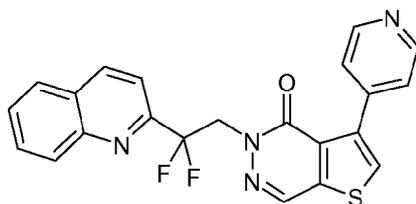
【0479】

実施例 94: 5-[2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

【0480】

40

【化88】



【0481】

94.1: 3-ブロモ-5-(2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-2-イル)エチル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

50

実施例 3.3 からの 3-プロモチエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン (10 mg、0.043 mmol)、実施例 b1 からのトリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-2-キノリン-2-イルエチルエステル (14.77 mg、0.043 mmol) および Cs₂CO₃ (28.2 mg、0.087 mmol) の DMF (0.5 mL) 中混合物を室温で 5 時間攪拌した。溶液を、分取 TLC (PE/EA = 1/2) によって精製して、暗黄色油状物を得た (4 mg、収率 22%)。

LC-MS (ESI+) : m/e 422 (M+H)⁺、R_t : 1.96 分。

【0482】

94.2 : 5 - [2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

10

3-プロモ-5-(2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-2-イル)エチル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン (0.118 mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸 (0.118 mmol)、Na₂CO₃ (31.4 mg、0.296 mmol) および PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (9.67 mg、0.012 mmol) のジオキサン (1.5 mL) および水 (0.5 mL) 中混合物を 100 で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を分取 TLC (PE/EA = 1/1) によって精製して、粗黄色固体を得た。固体を DCM (1.5 mL) に溶かし、濾過した。得られた白色固体は標題化合物であった (40 mg、収率 80%)。

LC-MS (ESI+) : m/e 421 (M+H)⁺、R_t : 2.00 分 ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 8.70 (s, 1H)、8.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.50 (dd, J = 4.4 Hz, 1.2 Hz, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.88 - 7.84 (m, 1H)、7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.76 - 7.73 (m, 1H)、7.30 (dd, J = 4.4 Hz, 2.0 Hz, 2H)、5.15 (t, J = 14 Hz, 2H)。

20

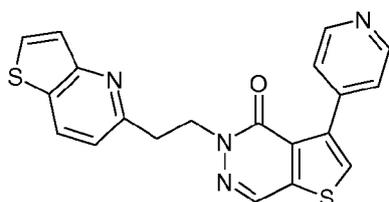
【0483】

実施例 95 : 3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

【0484】

【化 89】

30



【0485】

95.1 : 3-プロモ-5-[2-(チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

40

実施例 3.3 からの 3-プロモチエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン (100 mg、0.433 mmol) およびトリフェニルホスフィン (227 mg、0.866 mmol) の THF (2 mL) 中混合物に、(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ジエチル (151 mg、0.866 mmol) を 0 で滴下した。添加後、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。次に、THF (1 mL) 中の実施例 a3 からの 2-(チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)エタノール (78 mg、0.433 mmol) を滴下した。混合物を室温で終夜攪拌した。溶液を濾過して、標題化合物を得た (80 mg、収率 47.1%)。

LC-MS (ESI+) : m/e 392 (M+H)⁺、R_t : 1.60 分 ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 2H)、8.24 (s, 1H)、8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 4.4 Hz

50

、1 H)、7.60 (s、1 H)、7.49 (d、J = 4.4 Hz、1 H)、7.45 (d、J = 4.8 Hz、2 H)、7.17 (d、J = 6.4 Hz、1 H)、4.7 (t、J = 6.4 Hz、2 H)、3.44 (t、J = 6.0 Hz、2 H)。

【0486】

95.2 : 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - イル)エチル]チエノ[2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5H) - オン

マイクロ波装置中、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (37.6 mg、0.306 mmol)、実施例 95.1 からの化合物 (80 mg、0.204 mmol)、 Na_2CO_3 (54.0 mg、0.510 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (16.65 mg、0.020 mmol) のジオキサン (3 mL) および水 (1 mL) 中混合物を 100 で 10 分間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をメタノールで洗浄し、濾過し、濾液を濃縮し、HPLC によって精製して、標題化合物 (59 mg、収率 74.1%) を白色固体として得た。

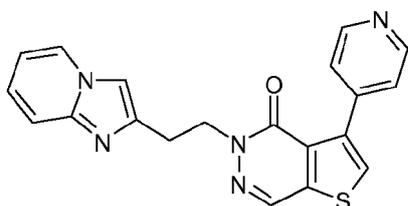
LC-MS (ESI+) : m/e 391 (M+H)⁺、R_t : 1.86 分。

【0487】

実施例 96 : 5 - [2 - (イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ[2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5H) - オン

【0488】

【化90】



【0489】

96.1 : 2 - (2 - クロロエチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン

実施例 a4) からの 2 - (イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エタノール (400 mg、2.466 mmol) および SOCl_2 (2 mL、27.4 mmol) の DCM (10 mL) 中混合物を室温で 2 日間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を EtOAc で希釈し (100 mL で 3 回)、飽和 NaHCO_3 溶液 (6 mL で 4 回) および ブライン (6 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、分取 TLC (PE/Ea = 1/1、体積比) によって精製して、標題化合物を油状物として得た (300 mg、収率 70%)。

LC-MS (ESI+) : m/e 181 (M+H)⁺、R_t : 1.68 分。

【0490】

96.2 : 3 - プロモ - 5 - [2 - (イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 5H - チエノ[2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5H) - オン

2 - (2 - クロロエチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン (90 mg、0.498 mmol)、実施例 3.4 からの 3 - プロモチエノ[2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5H) - オン (115 mg、0.498 mmol) および Cs_2CO_3 (325 mg、0.996 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物を 60 で 16 時間攪拌した。溶媒を留去した。残留物を、分取 TLC (PE/Ea = 1/2、体積比) によって精製して、標題化合物を油状物として得た (140 mg、収率 80%)。

LC-MS (ESI+) : m/e 374 (M+H)⁺、R_t : 1.79 分。

【0491】

96.3 : 5 - [2 - (イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ[2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5H) - オン

マイクロ波装置中、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (29.5 mg、0.240 mmol)、実施例 96.2 からの化合物 (60 mg、0.160 mmol)、 Na_2CO_3 (4

10

20

30

40

50

2.4 mg、0.400 mmol) および PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (13.06 mg、0.016 mmol) のジオキサン (3 mL) および水 (1 mL) 中混合物を 100 で 10 分間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を、分取 TLC (PE/E A = 1/4) によって精製し、HPLC によって精製して、標題生成物を白色固体として得た (45 mg、収率 75%)。

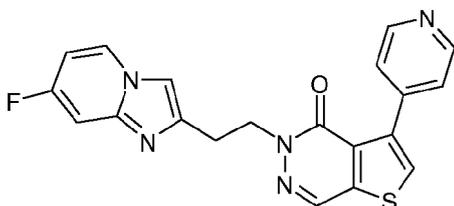
LC-MS (ESI+) : m/e 374 (M+H)⁺、R_t : 1.70 分; ¹H NMR (DMSO-d₆、400 MHz) : 8.68 (s、1H)、8.60 (d、J = 6.0 Hz、2H)、8.46 (d、J = 6.4 Hz、1H)、8.21 (s、1H)、7.74 (s、1H)、7.75 (d、J = 6.0 Hz、2H)、7.46 (d、J = 9.2 Hz、1H)、7.19 - 7.15 (m、1H)、6.84 - 6.80 (m、1H)、4.47 (t、J = 7.6 Hz、2H)、3.13 (t、J = 7.6 Hz、2H)。

【0492】

実施例 97 : 5 - [2 - (7 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン

【0493】

【化 91】



【0494】

97.1 : 3 - プロモ - 5 - (2 - (7 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン

実施例 3.4 からの 3 - プロモチエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン (231 mg、1 mmol)、実施例 a5 からの 2 - (7 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エタノール (180 mg、1.00 mmol) および Ph₃P (525 mg、2.00 mmol) の混合物を THF (6 mL) に溶かした。次に、THF (1 mL) 中の DEAD (0.317 mL、2.00 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で窒素下に終夜攪拌した。混合物を濃縮し、次の勾配 : A : 水 (0.1% NH₄HCO₃) ; B : メタノール ; 20 分かけての 30% B から 80% B を用いる 40 g C - 18 カラムを用いた ISCO Combiflash システムで精製を行った (160 mg、収率 : 17.7%)。

LC-MS : m/e 393 (M+H)⁺ ; R_t : 1.74 分; ¹H NMR (DMSO-d₆) : 3.12 (t、2H)、4.44 (t、2H)、6.88 - 6.92 (m、1H)、7.32 (dd、J = 10、2、1H)、7.74 (s、1H)、8.17 (s、1H)、8.52 - 8.56 (m、1H)、8.62 (s、1H)。

【0495】

97.2 : 5 - [2 - (7 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン

3 - プロモ - 5 - (2 - (7 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン (80 mg、0.203 mmol)、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (37.5 mg、0.305 mmol)、PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (16.61 mg、0.020 mmol) および Cs₂CO₃ (133 mg、0.407 mmol) の 1,4 - ジオキサン (3 mL) および水 (1.5 mL) 中混合物をマイクロ波下に約 110 で約 15 分間加熱した。混合物を濃縮し、次の勾配 : A : 水 (0.1% NH₄HCO₃) ; B : メタノール ; 20 分かけ

10

20

30

40

50

での30% Bから80% Bを用いて40g Silicycle SiliaSepシリカゲルカラムC-18カラムを用いるISCO Combiflashシステムでクロマトグラフィー精製した(15mg、18.8%)。

LC-MS: m/e 392 (M+H); R_t : 1.74分; $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): 3.30 (t, 2H)、4.64 (t, 2H)、6.61 - 6.65 (m, 1H)、7.15 (dd, J = 9.6 Hz, 2.4 Hz, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.50 (d, J = 6 Hz, 2H)、7.61 (s, 1H)、7.96 - 7.99 (m, 1H)、8.26 (s, 1H)、8.68 (d, J = 6 Hz, 2H)。

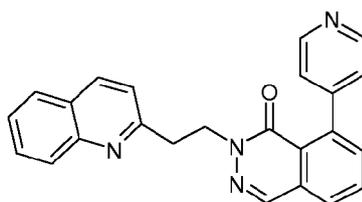
【0496】

II. 2: AがA¹であり、X¹がNであり、R¹がY¹-Cyc¹であり、X³が-C(R⁹)=C(R⁸)-である式Iの化合物の製造

実施例98: 8-(ピリジン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン

【0497】

【化92】



【0498】

98.1: N-tert-ブチル-2-クロロベンズアミド

2-クロロ安息香酸(20g、128mmol)、HOBT(34.6g、256mmol)、EDCI(48.8g、256mmol)、2-メチルプロパン-2-アミン(9.3g、128mmol)およびTEA(25.9g、256mmol)のTHF(600mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒留去後、混合物を酢酸エチル(600mL)で希釈し、水で洗浄した(300mLで3回)。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、EtOAc/PE(1:5)で溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物を白色固体として得た(23.9g、収率: 88.5%)。

LC-MS: m/e = 212 (M+H)⁺; R_t = 0.85分。

【0499】

98.2: 2-tert-ブチル-7-クロロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン

N-tert-ブチル-2-クロロベンズアミド(5.4g、25.6mmol)をTHF(280mL)に溶かし、溶液にTMEDA(12.4mL、81.9mmol)を加え、次にsec-ブチルリチウム-ヘキサン溶液(1.0mol/L、82.7mL、81.9mmol)をアルゴン雰囲気下で-78℃で40分間滴下し、次に同じ温度で2.5時間撹拌した。次に、混合物にDMF(4.36mL、56.3mmol)を加え、2時間かけて昇温させて-78℃から室温とした。反応混合物に水(200mL)を加え、酢酸エチルで抽出した(100mLで3回)。有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に留去し、残留物を、ジイソプロピルエーテルを用いる結晶化によって精製して、生成物3を得た(5.0g、収率: 81%)。

LC-MS: m/e = 240 (M+H)⁺; R_t = 1.74分; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): 7.58 - 7.54 (m, 1H)、7.49 - 7.45 (m, 2H)、6.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、1.52 (s, 9H)。

【0500】

98.3: 8-クロロ-2H-フタラジン-1-オン

50

実施例 98.2 からの化合物 (5 g、21 mmol) を、窒素下に酢酸 20 mL に懸濁させた。得られた濃厚スラリーを加熱して 90 ° とした。約 80 ° で、均一溶液を得た。約 4 時間かけて、内部温度を 90 ° から 94 ° に維持しながらヒドラジン・1水和物 (6.4 %、3.2 mL、63 mmol) を滴下した (発熱)。原料の変換を LC によってモニタリングしながら (< 1 %)、得られた懸濁液の攪拌を 90 ° で続けた。混合物を 80 ° から 90 ° に維持しながら、80 ° に予熱した水 (40 mL) を加え、次に約 3 時間かけて 20 ° に急冷した。この時点で、得られた懸濁液をフィルター上に移した。フィルターケーキを水で洗った (10 mL で 3 回)。湿った生成物を終夜風乾して、標題生成物を得た (2.6 g、収率: 69%)。

LC-MS: m/e = 181 (M+H)⁺; R_t = 1.51 分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 12.61 (s、1H)、8.32 (s、1H)、7.88 - 7.83 (m、3H)。

【0501】

98.4: 8-クロロ-2-(2-キノリン-2-イル-エチル)-2H-フタラジン-1-オン

トリフェニルホスフィン (9.00 g、34.3 mmol) の THF (100 mL) 中溶液に、DEAD (5.44 mL、34.3 mmol) を 0 ° で加えた。15 分攪拌後、実施例 a1 からの 2-(キノリン-2-イル)エタノール (2.97 g、17.17 mmol) を加えた。さらに 15 分後、8-クロロフタラジン-1(2H)-オン (3.1 g、17.17 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、LC-MS で生成物への変換が完了していることが示された。1N HCl を加えた (pH = 4)。混合物を EtOAc で抽出し (50 mL で 3 回)、EtOAc 層を廃棄した。水相を NaHCO₃ 水溶液によって中和し、酢酸エチルで抽出した (500 mL で 3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を EtOAc に懸濁させた。固体をブフナー漏斗で濾過した。標題生成物の純度は 95% であった。

LC-MS: m/e = 336 (M+H)⁺; R_t = 1.54 分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 8.35 (s、1H)、8.29 - 8.26 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.94 - 7.90 (m、2H)、7.88 - 7.86 (m、3H)、7.73 - 7.69 (m、1H)、7.57 - 7.55 (m、1H)、7.48 - 7.46 (m、1H)、4.58 - 4.55 (t、J = 5.4 Hz、2H)、3.42 - 3.38 (t、J = 5.4 Hz、2H)。

【0502】

98.5: 8-(ピリジン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン

乾燥窒素雰囲気下に反応管に、ピリジン-4-イルボロン酸 (0.223 mmol)、K₂CO₃ (61.7 mg、0.447 mmol) を入れた。8-クロロ-2-(2-キノリン-2-イル-エチル)-2H-フタラジン-1-オン (50 mg、0.186 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液 PdCl₂(dppf) (5.45 mg、7.45 μmol) とともに加えた。水 (1 mL) を加えた後、得られた混合物を 100 ° で終夜加熱した。溶媒を減圧下に除去した後、標題化合物を、粗生成物として得た。それを、分取 HPLC によって精製した。

LC-MS: m/e = 379.1 (M+H)⁺; R_t = 1.80 分; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm 8.58 (s、2H)、8.18 (s、1H)、8.04 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.94 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.74 - 7.78 (m、3H)、7.66 (d、J = 1.6 Hz、1H)、7.46 - 7.52 (m、2H)、7.30 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.11 (d、J = 5.2 Hz、2H)、4.65 (t、J = 7.4 Hz、2H)、3.45 (t、J = 7.4 Hz、2H)。

【0503】

実施例 98 の方法と同様にして、実施例 99 から 164 を製造した。

10

20

30

40

50

【 0 5 0 4 】

【 表 2 】

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ /R _t [分] |
|-----|--|---|
| 99 | 2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-8-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1(2H)-オン | 446/2.34 |
| 100 | 8-(4-メチルフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 392/2.30 |
| 101 | 8-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 420/2.45 |
| 102 | 8-(4-エチルフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 406/2.15 |
| 103 | 4-{4-オキソ-3-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-3,4-ジヒドロフタラジン-5-イル}ベンゾニトリル | 403/1.96 |
| 104 | 8-(4-メトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 408/2.19 |
| 105 | 8-(4-フルオロフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 396/2.22 |
| 106 | (4-{4-オキソ-3-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-3,4-ジヒドロフタラジン-5-イル}フェニル)アセトニトリル | 417/2.11 |
| 107 | 8-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 394/1.99 |
| 108 | 8-(2-クロロフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 412/2.06 |
| 109 | 8-(2-メチルフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 392/2.08 |
| 110 | 8-(2-エチルフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 406/2.35 |
| 111 | 8-(2-フルオロフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 396/2.20 |
| 112 | 8-(2-メトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 408/2.20 |
| 113 | 8-(3-メトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 408/2.02 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ /R _t [分] |
|-----|---|---|
| 114 | 3- {4-オキソ-3-[2-(キノリン-2-イル) エチル]-3, 4-ジヒドロフタラジン-5-イル} ベンゾニトリル | 403/1.96 |
| 115 | 8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル) エチル] フタラジン-1(2H)-オン | 396/2.04 |
| 116 | 8-(3-ヒドロキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル) エチル] フタラジン-1(2H)-オン | 394/1.87 |
| 117 | N, N-ジメチル-3- {4-オキソ-3-[2-(キノリン-2-イル) エチル]-3, 4-ジヒドロフタラジン-5-イル} ベンズアミド | 449/1.98 |
| 118 | 8-(3-メチルフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル) エチル] フタラジン-1(2H)-オン | 392/2.10 |
| 119 | 2-[2-(キノリン-2-イル) エチル]-8-(チオフェン-2-イル) フタラジン-1(2H)-オン | 384/2.19 |
| 120 | 8-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル) エチル] フタラジン-1(2H)-オン | 431/2.26 |
| 121 | 8-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル) エチル] フタラジン-1(2H)-オン | 396/1.90 |
| 122 | 8-(1H-インドール-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル) エチル] フタラジン-1(2H)-オン | 417/1.97 |
| 123 | 8-(1H-インドール-6-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル) エチル] フタラジン-1(2H)-オン | 417/1.98 |
| 124 | 8-(ピリミジン-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル) エチル] フタラジン-1(2H)-オン | 380/1.82 |
| 125 | 8-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル) エチル] フタラジン-1(2H)-オン | 409/2.07 |
| 126 | 8-(ピリジン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル) エチル] フタラジン-1(2H)-オン | 379/1.81 |
| 127 | 8-(フラン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル) エチル] フタラジン-1(2H)-オン | 368/1.95 |
| 128 | 8-(キノリン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル) エチル] フタラジン-1(2H)-オン | 439 |
| 129 | 8-(1H-インドール-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル) エチル] フタラジン-1(2H)-オン | 417/2.12 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ /R _t [分] |
|-----|---|---|
| 130 | 8-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 420/2.19 |
| 131 | 8-(3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-7-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 450/2.19 |
| 132 | 8-(1-ベンゾフラン-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 418/2.25 |
| 133 | 8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 409/2.10 |
| 134 | 8-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 436/1.99 |
| 135 | 8-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 393/1.95 |
| 136 | 8-(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 409/1.97 |
| 137 | 8-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 397/2.00 |
| 138 | 8-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 422/2.00 |
| 139 | 8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 382/1.90 |
| 140 | 8-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 424/2.14 |
| 141 | 2-{4-オキソ-3-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-3,4-ジヒドロフタラジン-5-イル}-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル | 467/2.34 |
| 142 | 8-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 430/2.32 |
| 143 | 8-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 430/2.28 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ /R _t [分] |
|-----|--|---|
| 144 | 8-(3,4-ジメチルフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 406/2.37 |
| 145 | 8-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 438/2.20 |
| 146 | 8-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 438/2.18 |
| 147 | 8-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 414/2.23 |
| 148 | 8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 438/2.11 |
| 149 | 8-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 414/2.25 |
| 150 | 8-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 426/2.21 |
| 151 | 8-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 426/2.22 |
| 152 | 8-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 438/2.21 |
| 153 | 8-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 414/2.23 |
| 154 | 8-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 426/2.20 |
| 155 | 8-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 426/2.19 |
| 156 | 8-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 414/2.06 |
| 157 | 8-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 426/2.25 |
| 158 | 8-(ナフタレン-2-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 428/2.35 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ /R _t [分] |
|-----|---|---|
| 159 | 8-フェニル-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 378/2.21 |
| 160 | 8-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 418/2.29 |
| 161 | 8-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン 塩酸塩 | 382/1.90 |
| 162 | 8-(4,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 434 |
| 163 | 8-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 410/2.28 |
| 164 | 8-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 442 |

10

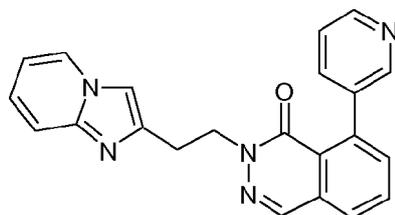
20

【0505】

実施例 165 : 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(ピリジン-3-イル)フタラジン-1(2H)-オン

【0506】

【化93】



30

【0507】

165.1 : 8-クロロ-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン

トリフェニルホスフィン (5.81 g、22.15 mmol) の THF (150 mL) 中溶液に、0 で DIAD (7.54 mL、38.8 mmol) を加えた。15分攪拌後、実施例 a4 からの 2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタノール (2.00 g、11.07 mmol) を加えた。さらに15分後、実施例 98.3 からの 8-クロロフタラジン-1(2H)-オン (1.80 g、11.07 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。LC-MS により、生成物への変換が完了していることが示された。1N HCl を加えた (pH = 4)。混合物を EtOAc で抽出し、EtOAc 層を捨てた。水相を NaHCO₃ 水溶液によって中和し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗標題生成物を酢酸エチルから再結晶して、明るいベージュ固体 3.1 g (収率 : 86%) を得た。

40

【0508】

165.2 : 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8

50

- (ピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 (2H) - オン

反応管に 8 - クロロ - 2 - (2 - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン (80 mg、0.246 mmol)、エタノール 1.5 mL およびトルエン 1.5 mL の混合物をアルゴン下に入れた。この懸濁液に、ピリジン - 3 - イルボロン酸 (30.3 mg、0.246 mmol) および Na_2CO_3 (39.2 mg、0.369 mmol) を加えた。次に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (28.5 mg、0.025 mmol) を加えた。Biotage マイクロ波装置において、約 130 で約 30 分間、反応混合物を加熱した。反応を、TLC (DCM / メタノール = 9 : 1) によってモニタリングした。反応完了後、EA を加え、次に 1N HCl を加えた。混合物を EtOAc で 2 回抽出した。水相を 2N NaOH で塩基性とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチルから磨砕して、標題化合物を白色固体として得た (12 mg、13.26%)。

LC-MS : m/e = 368.1 (M+H)⁺。

【0509】

実施例 165.2 に記載の方法と同様にして、実施例 166 から 172 の化合物を製造した。

【0510】

【表 3】

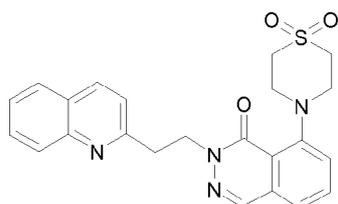
| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ |
|-----|---|-----------------------------------|
| 166 | 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2H) - オン | 368.1 |
| 167 | 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2H) - オン | 398.1 |
| 168 | 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2H) - オン | 368.8 |
| 169 | 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) フタラジン - 1 (2H) - オン | 371.1 |
| 170 | 8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン | 357.1 |
| 171 | 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) フタラジン - 1 (2H) - オン | 422.1 |
| 172 | 8 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン | 423.2 |

【0511】

実施例173：8-(1,1-ジオキソドチオモルホリン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン

【0512】

【化94】



10

マイクロ波反応バイアルに、実施例98.4からの8-クロロ-2-(2-(キノリン-2-イル)エチル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.30mmol)、 Cs_2CO_3 (194mg、0.59mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.45mg、5.96 μmol)およびBINAP(11.13mg、0.018mmol)を入れた。固体をアルゴンで1時間パージした。別のフラスコにトルエン(993 μL)およびチオモルホリン1,1-ジオキソド(48.3mg、0.36mmol)を入れ、アルゴンで1時間脱気し、不活性条件下にマイクロ波反応バイアルに移し入れた。得られた反応混合物をマイクロ波で100にて20時間加熱した。反応混合物を水に投入し、DCMで抽出した。固体を除去した。有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカカラム(溶離液：DCM/メタノール)で精製し、次にEAから再結晶して標題生成物を得た(87mg、67.2%)。

20

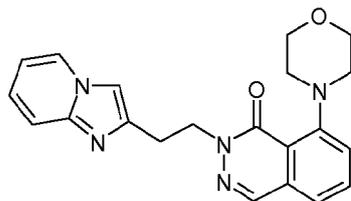
LC-MS：m/e = 435.1 (M+H)⁺。

【0513】

実施例174：2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(モルホリン-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン

【0514】

【化95】



30

マイクロ波反応バイアルに実施例165.1からの8-クロロ-2-(2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.31mmol)、 Cs_2CO_3 (201mg、0.62mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.64mg、6.16 μmol)およびBINAP(11.50mg、0.018mmol)を入れた。固体をアルゴンで1時間パージした。別のフラスコにトルエン(993 μL)およびモルホリン(32.2mg、0.37mmol)を入れ、アルゴンで1時間パージし、次に不活性条件下にマイクロ波反応バイアルに移し入れた。得られた反応混合物をマイクロ波で100にて20時間加熱した。反応混合物を水に投入し、DCMで抽出した。固体を除去した。有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカカラム(溶離液：DCM/メタノール)で精製し、次にEAから再結晶して、標題生成物を得た(11mg、9.52%)。

40

LC-MS：m/e = 376.1 (M+H)⁺。

【0515】

実施例174に記載の方法と同様にして、実施例175から191の化合物を製造した。

【0516】

50

【表 4】

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ |
|-----|--|--------------------------------|
| 175 | 8-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 424.1 |
| 176 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 402.2 |
| 177 | 8-(5,5-ジフルオロヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 436.2 |
| 178 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 375.2 |
| 179 | 8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 410.2 |
| 180 | 8-[4-(クロロメチル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 451.9 |
| 181 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(ピペリジン-1-イル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 374.2 |
| 182 | 8-(2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 424.1 |
| 183 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 442.2 |
| 184 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 389.2 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ |
|-----|--|--------------------------------|
| 185 | 8-(1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 408.2 |
| 186 | 8-(7-ベンジル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノン-2-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 505.3 |
| 187 | 8-({[(3aR,4S,6aS)-2-ベンジルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル]メチル}アミノ)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 519.3 |
| 188 | (3R)-3-({3-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-5-イル}アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル | 475.2 |
| 189 | 8-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 404.2 |
| 190 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(1,4-オキシアゼパン-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 390.2 |
| 191 | 4-{3-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-5-イル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル | 472.2 |

10

20

30

【0517】

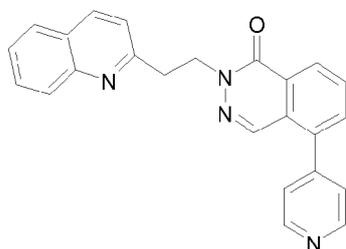
II.3 : AがA¹であり、X¹がNであり、X³が-C(R⁹)=C(R⁸)-であり、R⁹がY³-Cyc³である式Iの化合物の製造

実施例192 : 5-(ピリジン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩

40

【0518】

【化96】



50

【0519】

192.1: 4-プロモ-3-ヒドロキシ-3H-イソベンゾフラン-1-オン

n-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン中溶液(17.5mL、28.1mmol)を攪拌しながら、それに-20でアルゴン下に脱水THF(40mL)中の2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(4.7mL、28.1mmol)を加えた。冷却(-50)後、脱水THF(10mL)中の3-プロモ安息香酸(2.54g、12.8mmol)を滴下し、混合物を1時間攪拌した。混合物を過剰のDMF(3.7g、50.4mmol)で処理した。得られた溶液を昇温させて環境温度とし、その後に水を加えた。水相をジエチルエーテルで洗浄し、次に4MHClで酸性とした。混合物をジエチルエーテルで希釈し、有機層を分離し、MgSO₄で脱水した。残留物を、EtOAc/PEを用いる結晶化によって精製して、粗標題生成物を得た(1.18g、収率:41%)。

LC-MS: m/e = 229 (M+H)⁺; R_t = 1.47分。

10

【0520】

192.2: 5-プロモ-2H-フタラジン-1-オン

実施例192.1からの化合物(1g、4.4mmol)を窒素下に酢酸5mLに懸濁させた。得られた濃厚スラリーを加熱して90とした。約80で、均一溶液を得た。内部温度を90から93に維持しながら、約4時間かけてヒドラジン・1水和物(64%、0.66mL、13.2mmol)を滴下した(発熱)。原料の変換をLCによってモニタリングしながら(<1%)、得られた懸濁液の攪拌を90で続けた。混合物を80から90で維持しながら、予熱して80とした水(10mL)を加え、次に約2時間かけて冷却して20とした。この時点で、得られた懸濁液をフィルター上に移した。フィルターケーキを水で洗った(10mLで3回)。湿った生成物を終夜風乾して、標題生成物を得た(570mg、収率:58%)。

LC-MS: m/e = 227 (M+H)⁺; R_t = 1.65分, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.94(s, 1H)、8.41(s, 1H)、8.25-8.19(m, 2H)、7.77-7.73(m, 1H)。

20

【0521】

192.3: 5-プロモ-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン

PPh₃(699mg、2.67mmol)のTHF(50mL)およびDIAD(198mg、0.98mmol)中混合物に、5-プロモ-2H-フタラジン-1-オン(300mg、1.33mmol)および実施例a1からの2-キノリン-2-イル-エタノール(254mg、1.46mmol)を15で窒素下に滴下した。混合物を室温で終夜攪拌した。水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機相をHCl(1N)で洗浄した。水相を塩基性とし、DCMで抽出した。有機相をNaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をEAから再結晶し、乾燥させて、標題化合物を明るいベージュ固体として得た(300mg、収率59.2%)。

30

【0522】

192.4: 5-(ピリジン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩

反応管に、アルゴン下にて5-プロモ-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン(70mg、0.184mmol)のエタノール(1.5mL)およびトルエン(1.5mL)中溶液を入れた。この懸濁液に、ピリジン-4-イルボロン酸(22.63mg、0.184mmol)および2M Na₂CO₃溶液(39.2mg、0.369mmol)を加えた。次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(21.27mg、0.018mmol)を加えた。反応混合物をBiotageマイクロ波装置において約130で約30分間加熱した。反応をTLC(DCM/メタノール=9:1)によってモニタリングした。反応完了後、EAを加え、次に1NHClを加えた。混合物をEtOAcで2回抽出した。有機層をNaHCO₃で塩基性とし、ブラインで抽出した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。

40

50

粗生成物をイソプロパノールに溶かした。HClを含むイソプロパノールを加えた。沈殿を吸引し、熱イソプロパノールから再結晶して明るい灰色固体として得た(55mg、72.0%)。

LC-MS: m/e = 379.1 (M+H)⁺。

【0523】

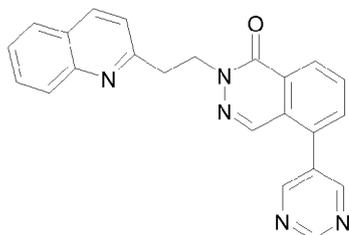
実施例193: 5-(ピリミジン-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩

実施例192に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。LC-MS: m/e = 380.1 (M+H)⁺。

【0524】

10

【化97】



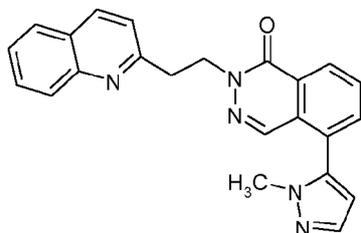
【0525】

実施例194: 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン

20

【0526】

【化98】



30

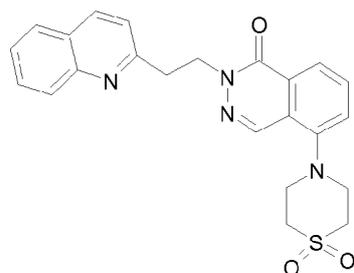
実施例192に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。LC-MS: m/e = 382.2 (M+H)⁺。

【0527】

実施例195: 5-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン

【0528】

【化99】



40

8-クロロ-2-(2-(キノリン-2-イル)エチル)フタラジン-1(2H)-オンに代えて5-プロモ-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オンを用いた以外は、実施例173に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。LC-MS: m/e = 435.1 (M+H)⁺。

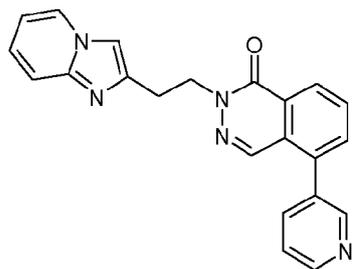
【0529】

50

実施例 196 : 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (ピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン

【 0 5 3 0 】

【 化 1 0 0 】



10

【 0 5 3 1 】

196 . 1 : 5 - プロモ - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン

実施例 a 4 からの 2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エタノールを用いた以外は、実施例 192 . 3 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。収率 : 84 %。

【 0 5 3 2 】

196 . 2 : 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (ピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン

5 - プロモ - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オンを用いた以外は、実施例 192 . 4 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。LC - MS : m / e = 368 . 1 (M + H) ⁺。

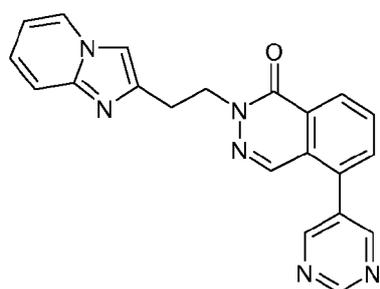
20

【 0 5 3 3 】

実施例 197 : 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン

【 0 5 3 4 】

【 化 1 0 1 】



30

5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキソボロラン - 2 - イル) ピリミジンを用いた以外は、実施例 196 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。収率 : 73 . 9 %。LC - MS : m / e = 368 . 8 (M + H) ⁺。

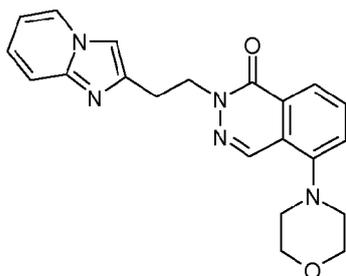
40

【 0 5 3 5 】

実施例 198 : 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (モルホリン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩

【 0 5 3 6 】

【化102】



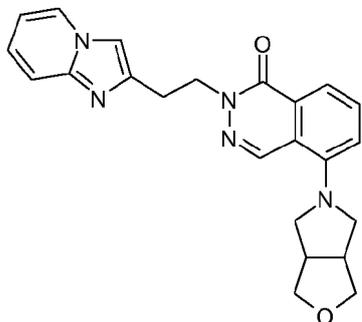
8 - クロロ - 2 - (2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オンに代えて実施例 196 . 1 からの 5 - プロモ - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オンを用いた以外は、実施例 174 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。収率：2 . 1 %。LC - MS : m / e = 376 . 2 (M + H) ⁺。

【0537】

実施例 199 : 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩

【0538】

【化103】



8 - クロロ - 2 - (2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オンに代えて実施例 196 . 1 からの 5 - プロモ - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オンを用いた以外は、実施例 176 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。収率：11 . 8 %。LC - MS : m / e = 402 . 2 (M + H) ⁺。

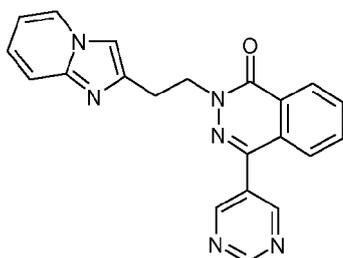
【0539】

II . 4 : A が A¹ であり、X¹ が N であり、X² が C - R⁷ であり、R⁷ が Y² - C_y c² であり、X³ が - C (R⁹) = C (R⁸) - である式 I の化合物の製造

実施例 200 : 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン

【0540】

【化104】



【0541】

10

20

30

40

50

200.1:4-プロモ-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-フタラジン-1(2H)-オン

トリフェニルホスフィン(1165mg、4.44mmol)のTHF(60mL)溶液中に、DIAD(1.5mL、7.78mmol)を0で窒素下に加えた。30分間攪拌後、4-プロモフタラジン-1(2H)-1-オン(0.5g、2.22mmol)を加えた。さらに攪拌した後、実施例a4からの2-(2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-エタノール(396mg、2.44mmol)を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した。LC-MSで、生成物への変換が完了していることが示された。EAおよび水を加えた。有機相を1N HClで洗浄した。EtOAc層を廃棄した。水相をNaHCO₃水溶液によって中和し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗標題生成物をジイソプロピルエーテル/EA(1:1)から再結晶して、白色固体710mg(収率:87%)を得た。

【0542】

200.2:2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-4-(ピリミジン-5-イル)フタラジン-1(2H)-オン

4-プロモ-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-フタラジン-1(2H)-オンを用いた以外は、実施例168に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。収率:35.1%。LC-MS:m/e=369.1(M+H)⁺。

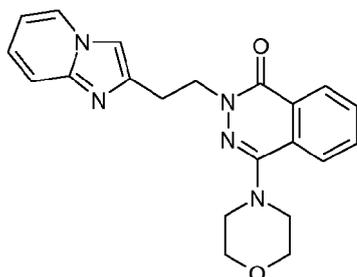
【0543】

実施例201:2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-4-(モルホリン-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン

4-プロモ-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-フタラジン-1(2H)-オンを用いた以外は、実施例198に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。収率:48.2%。LC-MS:m/e=376.2(M+H)⁺。

【0544】

【化105】



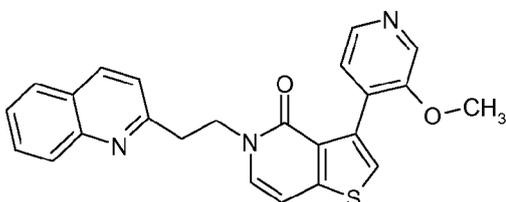
【0545】

II.5:AがA¹であり、X¹がCHであり、R¹がY¹-Cyc¹であり、X³がSである式Iの化合物の製造

実施例202:3-(3-メトキシピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

【0546】

【化106】



10

20

30

40

50

【0547】

202.1 : (E)-3-(4-プロモチオフェン-2-イル)アクリル酸

ピペリジン(1.036 mL、10.47 mmol)を、4-プロモチオフェン-2-カルボアルデヒド(20 g、105 mmol)およびマロン酸(13.07 g、126 mmol)の混合物に80 で窒素雰囲気下に加えた。反応混合物を100 で2時間撹拌した。反応混合物を冷却して室温とし、EA/水で抽出した。有機相を2N NaOHで洗浄した。水相を酸性としたところ、沈殿が生成した。固体をDCMおよびジイソプロピルエーテル(1:1)の混合物中で撹拌した。固体を吸引除去し、真空乾燥して、明るいベージュ固体を得た(12.3 g、50.4%)。

【0548】

202.2 : (E)-3-(4-プロモチオフェン-2-イル)アクリロイルアジド

(E)-3-(4-プロモチオフェン-2-イル)アクリル酸(9.30 g、39.9 mmol)のアセトン(100 mL)中溶液に、トリエチルアミン(4.24 g、41.9 mmol)を窒素雰囲気下に加えた。0 で、クロルギ酸イソブチル(5.72 g、41.9 mmol)をゆっくり加え、混合物を1時間撹拌した。水10 mLに溶かしたアジ化ナトリウム4.67 g(71.8 mmol)を0 でゆっくり加え、混合物を0 でさらに1時間撹拌し、昇温させて室温として終夜経過させた。反応混合物をEA/水で抽出した。有機相をNaHCO₃水溶液で洗浄し、次にブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で脱水し、濃縮して乾固させ、残留物を、ジイソプロピルエーテルによる磨砕によって精製して、明るいベージュ固体を得た(9.00 g、34.9 mmol)。収率: 87%

【0549】

202.3 : 3-プロモチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

ジフェニルエーテル100 mLを昇温させて210 とし、(E)-3-(4-プロモチオフェン-2-イル)アクリロイルアジド(9.95 g、38.6 mmol)のジフェニルエーテル(50 mL)中溶液を窒素下に加えた。反応混合物を、この温度で15分間維持した。冷却して室温とした後、反応混合物をシクロヘキサン100 mLで希釈した。沈殿を吸引して取り、真空乾燥して、標題化合物6.6 g(収率: 74.4%)を褐色固体として得た。

【0550】

202.4 : 3-プロモ-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

3-プロモチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン。収率: 26.6%を用いた以外は、実施例192.3に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。副生成物として、3-プロモ-4-(2-キノリン-2-イル)エトキシ)チエノ[3,2-c]ピリジンを得た(収率: 23.3%)。Companion(登録商標)クロマトグラフィシステム(順相、溶離液: シクロヘキサン/酢酸エチル)を用い、標題化合物を明るいベージュ固体として得た。

【0551】

202.5 : 3-(3-メトキシピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

反応管にアルゴン下に、3-プロモ-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン(100 mg、0.260 mmol)のETAノール(1.5 mL)およびトルエン(1.5 mL)中溶液を入れた。この懸濁液に、3-メトキシピリジン-4-イルボロン酸(39.7 mg、0.260 mmol)および2M Na₂CO₃溶液(41.3 mg、0.389 mmol)を加えた。次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(30.0 mg、0.026 mmol)を加えた。反応混合物をBiotageマイクロ波装置において、約130 で約30分間加熱した。反応を、TLC(DCM/メタノール=9:1)によってモニタリングした。反応完了後、EAを加え、次に1N HClを加えた。混合物をEtOAcで2回抽出した

10

20

30

40

50

。有機層を NaHCO_3 で塩基性とし、ブラインで抽出した。有機層を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をイソプロパノールに溶かした。 HCl を含むイソプロパノールを加えた。沈殿を吸引によって得て、熱酢酸エチルから再結晶して、白色固体を得た (32 mg、29.8%)。

LC-MS : $m/e = 414.1 (M+H)^+$ 。

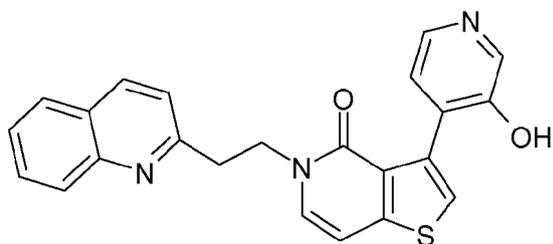
【0552】

実施例 203 : 3 - (3 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン塩酸塩

【0553】

【化107】

10



DCM (20 mL) 中の 3 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン (50.0 mg、0.121 mmol) に、1 M BBr_3 / DCM (0.363 mmol、91 mg) を加えた。反応混合物を窒素下に 2 時間攪拌した。反応混合物を水に投入し、1 N NaOH で塩基性とし、DCM で抽出し、脱水した。有機相を濃縮して乾固させ、残留物を DCM / メタノールを用いるシリカでのカラムクロマトグラフィー (順相) によって精製して、標題化合物 (13 mg、0.030 mmol) を得た。

20

LC-MS : $m/e = 400.1 (M+H)^+$ 。

【0554】

上記の方法と同様にして、実施例 204 から 210 の化合物を製造した。

【0555】

【表 5】

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) ⁺ |
|-----|---|-----------------------------------|
| 204 | 3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン塩酸塩 | 387.1 |
| 205 | 3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン塩酸塩 | 384.1 |
| 206 | 3-(ピリミジン-5-イル)-5-(2-キノリン-2-イル)エチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 385.1 |
| 207 | 3-(2-オキソインドリン-6-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 438.1 |
| 208 | 3-(3-ヒドロキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン塩酸塩 | 399.1 |
| 209 | 5-[2-(5-エチルピリジン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン塩酸塩 | 362.1 |
| 210 | 5-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン塩酸塩 | 373.1 |

10

20

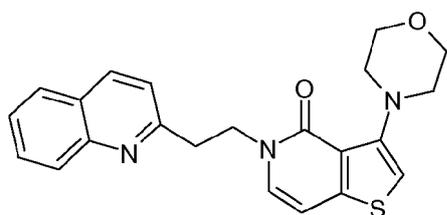
30

【0556】

実施例 211 : 3-(モルホリン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン塩酸塩

【0557】

【化108】



40

【0558】

211.1 : 3-モルホリノチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン
マイクロ波装置において220 で3時間にわたり、実施例202.3からの3-プロモチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン(411mg、1.786mmol)およびモルホリン81501mg、17.23mmol)を攪拌した。混合物を水に投入し、DCMで抽出した。有機相を濃縮し、残留物をEAから再結晶して、標題化合物180mg(収率:42.6%)を得た。

【0559】

50

211.2:3-(モルホリン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン塩酸塩

溶媒としてTHFを用いた以外は、実施例1.6に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。収率：20.5%。LC-MS： $m/e = 392.1 (M+H)^+$ 。

【0560】

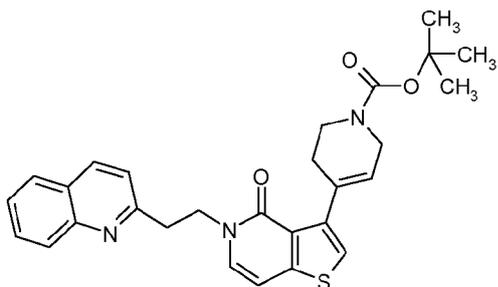
実施例212:4-(4-オキソ-5-(2-キノリン-2-イル)エチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)カルボン酸tert-ブチル

実施例202.5に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。

【0561】

10

【化109】



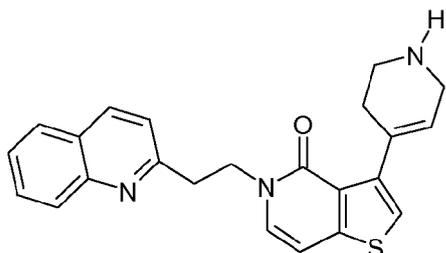
【0562】

20

実施例213:5-(2-(キノリン-2-イル)エチル)-3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン塩酸塩

【0563】

【化110】



30

HCl含有イソプロパノール1mL中の実施例212からの4-(4-オキソ-5-(2-キノリン-2-イル)エチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)カルボン酸tert-ブチル(120mg、0.246mmol)を窒素下に室温で12時間撹拌した。反応混合物をDCMで抽出し、水相を1N NaOHで塩基性とし、DCMで抽出した。有機相を脱水し、濃縮し、残留物をHCl-イソプロパノールから再結晶して、標題化合物を黄色固体としての塩酸塩として得た(90mg、86%)。

LC-MS： $m/e = 388.1 (M+H)^+$ 。

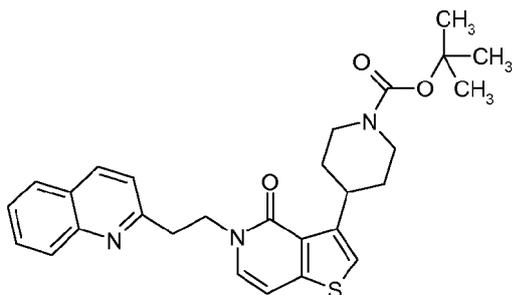
40

【0564】

実施例214:4-(4-オキソ-5-(2-キノリン-2-イル)エチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1カルボン酸tert-ブチル

【0565】

【化 1 1 1】



実施例 2 0 2 . 5 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。

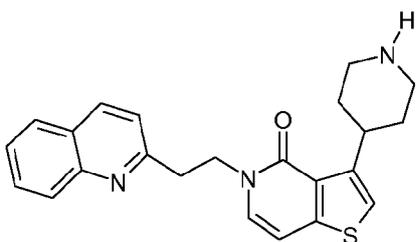
10

【0 5 6 6】

実施例 2 1 5 : 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン・トリフルオロ酢酸塩

【0 5 6 7】

【化 1 1 2】



20

【0 5 6 8】

経路 a)

窒素下に、メタノール (1 5 m L) 中の実施例 2 1 3 からの 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) - 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン塩酸塩 (8 0 m g 、 0 . 1 8 9 m m o l) を室温で 1 2 時間水素化した。標題化合物を明るいベージュ固体の 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩として得た (4 . 1 m g 、 4 . 3 2 %) 。

LC - MS : m / e = 3 9 0 . 2 (M + H) ⁺ 。

30

【0 5 6 9】

経路 b)

実施例 2 1 4 からの 4 - (4 - オキソ - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル) エチル) - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 カルボン酸 tert - ブチルを原料として、実施例 2 1 3 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。

LC - MS : m / e = 3 9 0 . 2 (M + H) ⁺ 。

【0 5 7 0】

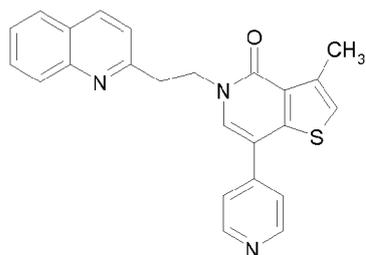
II . 6 : A が A ¹ であり、X ¹ が CH であり、R ⁷ が Y ² - C y c ² であり、X ³ が S である式 I の化合物の製造

40

実施例 2 1 6 : 3 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン

【0 5 7 1】

【化 1 1 3】



【0572】

216.1: 7-ヨード-3-メチル-5-(2-キノリン-2-イル)エチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5)H-オン

トリフェニルホスフィン(901mg、3.44mmol)およびDIAD(1.2mL、6.01mmol)のTHF(10mL)中混合物に、7-ヨード-3-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5)H-オン(500mg、1.72mmol)を加え、次に窒素下に、実施例a1からの2-(キノリン-2-イル)エタノール(327mg、1.89mmol)を15で加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をEtOAc/H₂Oで抽出し、EtOAc層を1N HClで洗浄し、廃棄した。水相をNaHCO₃水溶液によって中和し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗標題生成物を酢酸エチルから再結晶して、標題化合物を明るいベージュ固体として得た(収率:14.35%)。LC-MS:m/e=447.0(M+H)⁺;R_t:2.11分。

【0573】

216.2: 3-メチル-7-(ピリジン-4-イル)-5-(2-(キノリン-2-イル)エチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

7-ヨード-3-メチル-5-(2-キノリン-2-イル)エチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5)H-オン(0.22mmol)およびピリジン-4-イルボロン酸(0.22mmol)を用いた以外は、実施例165.2に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。標題化合物を白色固体として得た(収率:22.9%)。

LC-MS:m/e=398.1(M+H)⁺。

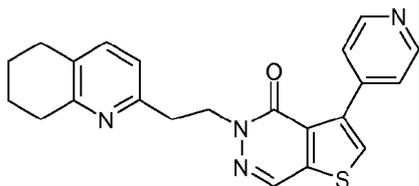
【0574】

II.7:AがA¹であり、X¹がNであり、R¹がY¹-Cyc¹である式Iの化合物の製造

実施例217: 3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン塩酸塩

【0575】

【化 1 1 4】



3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)オン(上記の方法により、実施例3.3からの3-プロモ-5H-チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オンおよびピリジン-4-イルボロン酸のスズキカップリングによって得ることができる)および実施例a6)からの2-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノールを原料とした以外は、実施例1.6に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。標題化合物を白色固体として得た。

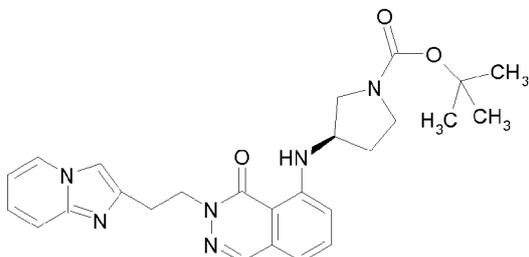
LC-MS:m/e=389.1(M+H)⁺。

【0576】

実施例 218 : (R) - 3 - (3 - (2 - (イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - イル)エチル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【0577】

【化115】



10

反応管にトルエン 1591 μ L 中の 8 - クロロ - 2 - (2 - (イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - イル)エチル)フタラジン - 1 (2H) - オン (155 mg、0.48 mmol)、BINAP (17.83 mg、0.029 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (8.74 mg、9.55 μ mol) および炭酸セシウム (311 mg、0.955 mmol) を入れた。混合物をアルゴン下に 1 時間攪拌した。この混合物に、(R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (89 mg、0.477 mmol) を加えた。マイクロ波装置において反応混合物を 105 $^{\circ}$ C で 20 時間加熱した。反応完了後、反応混合物を水および DCM で抽出した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、順相 Companion (登録商標) システムを用いるカラムクロマトグラフィー (金 4 g、勾配溶離 : DCM から 10% メタノール) によって精製した。収率 : 24.73%。LC - MS : m/e = 475.2 (M + H)⁺。

20

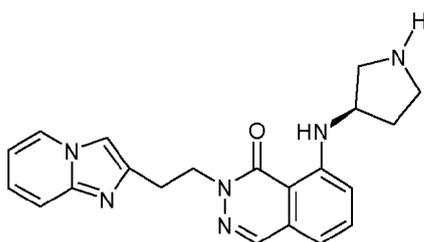
【0578】

実施例 219 : 2 - [2 - (イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - [(3R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ]フタラジン - 1 (2H) - オン・2 塩酸塩

【0579】

30

【化116】



実施例 218 からの (R) - 3 - (3 - (2 - (イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - イル)エチル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (52 mg、0.110 mmol) の DCM (20 mL) 中溶液を HCl 含有イソプロパノール 1 mL と混合し、反応混合物を窒素下に室温で 12 時間攪拌した。反応混合物をジイソプロピルエーテルと混合し、上清を廃棄した。次に、残留物をイソプロパノールに溶かし、ジイソプロピルエーテルを加えた。上清を廃棄した。沈殿を乾燥させて、黄色塩 24 mg を固体泡状物として得た。LC - MS : m/e = 357.2 (M + H)⁺。

40

【0580】

II . 8 : A が A¹ であり、X¹ が N であり、X³ が - C (R⁹) = C (R⁸) - であり、R⁹ が Y³ - Cyc³ である式 I の化合物の製造

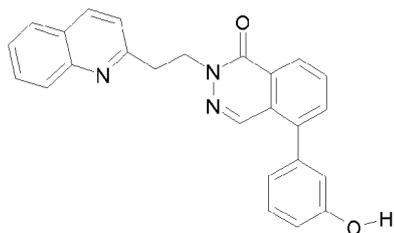
実施例 220 : 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)

50

エチル]フタラジン - 1 (2H) - オン

【0581】

【化117】



実施例192に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。

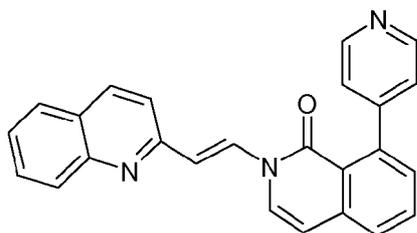
【0582】

II. 9: AがA³であり、X¹がCHであり、R¹がY¹-Cyc¹である式Iの化合物の製造

実施例221: (E)-8-(ピリジン-4-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)ビニル)イソキノリン-1(2H)-オン

【0583】

【化118】



【0584】

221.1: 8-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン

反応管にアルゴン下に、8-プロモイソキノリン-1(2H)-オン(1g、4.46mmol)およびエタノール3mLおよびトルエン3mLの混合物を入れた。これに、重炭酸ナトリウム水溶液(2M、710mg、3.35mL、6.69mmol)を加え、次にピリジン-4-イルボロン酸(549mg、4.46mmol)を加えた。次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(516mg、4.46mmol)を加えた。Biotaigeマイクロ波において反応混合物を130で30分間加熱した。反応を、TLC(DCM/メタノール=9:1)によってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を水およびジクロロメタンと混合した。固体を吸引除去した。有機相をNaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、溶媒留去した。残留物をEAに取り、沈殿を吸引により得た。粗生成物を、クロマトグラフィー(Campanion順相、勾配溶離、3%から10%DCM/メタノールを使用)によって精製して、標題化合物465mg(46.9%)を得た。

【0585】

221.2: (E)-8-(ピリジン-4-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)ビニル)イソキノリン-1(2H)-オン

アルゴン下に8-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン(40mg、0.180mmol)および(E)-2-(2-プロモビニル)キノリン(50.6mg、0.216mmol)をDMF 2mLに溶かした。反応混合物を115で10時間攪拌した。次に、水およびEAを加えた。有機相を水およびブラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー(CombiFlash、順相、勾配溶離、3%から5%DCM/メタノールを使用)によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た(27mg、40.0%)。LCMS: 376.1; R_t = 1.497。

10

20

30

40

50

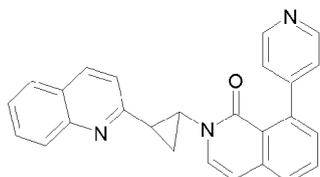
【0586】

II. 10: AがA⁴であり、X¹がCHであり、R¹がY¹-Cyc¹である式Iの化合物の製造

実施例222: アンチ(ラセミ)8-(ピリジン-4-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン

【0587】

【化119】



10

アルゴン下に8-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン(200mg、0.900mmol)および実施例c1)からのシ-2-(2-プロモシクロプロピル)キノリン(223mg、0.900mmol)をDMF10mLに溶かした。反応混合物を115で1時間撹拌した。次に、塩化ナトリウム水溶液およびDCMを加えた。相を分離した。有機相をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、溶媒留去した。粗生成物を少量のEAに取った。生成した沈殿を吸引によって取り、乾燥して、アンチ(ラセミ)8-(ピリジン-4-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オンを明るいベージュ固体として得た(248mg、70.8%)。LCMS: 390.2。

20

【0588】

アンチ(ラセミ)8-(ピリジン-4-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オンの分離

トリフルオロ酢酸60μLに溶かしたアンチ(ラセミ)8-(ピリジン-4-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン230mg(0.591mmol)をクロマトグラフィー(キラルクロマトグラフィー、Chiral pack AD-H、n-ヘプタン/EtOH)によって分離して、正の旋光度を有する化合物222a 76mg(33.0%)および負の旋光度を有する化合物222b 62mg(27%)を得た。

30

【0589】

化合物222a: (+)8-(ピリジン-4-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン

[α]_D²⁵ = +87.8° (メタノール、1mg/mL); 黄色固体。

【0590】

化合物222b: (-)8-(ピリジン-4-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン

[α]_D²⁵ = -98.3° (メタノール、1mg/mL); 明るい黄色固体。

【0591】

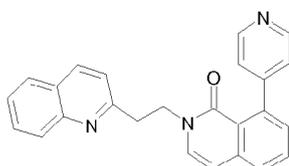
II. 11: AがA¹であり、X¹がCHであり、R¹がY¹-Cyc¹である式Iの化合物の製造

40

実施例223: 8-(ピリジン-4-イル)-2-(2-キノリン-2-イル-エチル)イソキノリン-1(2H)-オン

【0592】

【化120】



50

フラスコにNH₃/エタノール(2 mol/L)(15 mL、30, 0 mmol)中の8-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン(0, 113 mmol、50 mg)を入れた。次に、ラネーニッケル/水(5滴)を加えた。室温で、水素気流を流した。4日後に水素化反応を停止した。窒素下に、反応混合物をセライトで濾過し、溶媒留去して、粗標題生成物52 mg(収率80%)をsolid黄色油状物として得た。粗生成物を、Combi-Flashクロマトグラフィー(濃度10%までのメタノール/DCMを用いる勾配溶離)によって精製した。LC-MS: 378.2。

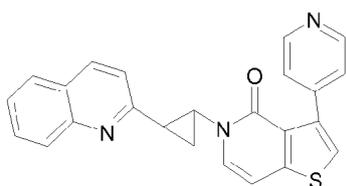
【0593】

II. 12: AがA⁴であり、X¹がCHであり、R¹がY¹-Cyc¹である式Iの化合物の製造

実施例224: アンチ(ラセミ)3-(ピリジン-4-イル)-5-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン

【0594】

【化121】



【0595】

224.1: 3-(ピリジン-4-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン

実施例202.3からの3-プロモチエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン(1000 mg、4.35 mmol)をアルゴン下に、トルエン2 mLおよびエタノール2 mLに懸濁させた。次に、炭酸ナトリウム水溶液(691 mg、6.52 mmol、2 M)を加えた。その懸濁液に、ピリジン-4-ボロン酸(534 mg、4.35 mmol)および次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(502 mg、0.435 mmol)を加えた。Biotaigeマイクロ波装置において、反応混合物を130で30分加熱した。水およびEAを加えた。生成した沈殿を回収して、標題化合物480 mgを得た。濾液を、2 M HClで酸性とし、EAで抽出した(2回)。水相を塩基性とし、EAで3回抽出した。有機相を合わせ、HClで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、溶媒留去して、追加の標題化合物43 mgを得た。合計収率: 523 mg(52.4%)。LC-MS: 229.1 [M+H]⁺; R_t: 0.427。

【0596】

224.2: アンチ(ラセミ)3-(ピリジン-4-イル)-5-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン

実施例222に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。収率: 57.7%、LC-MS: 396.1。

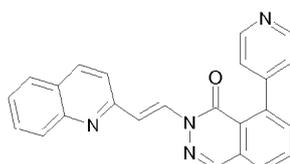
【0597】

II. 13: AがA³であり、X¹がNであり、R¹がY¹-Cyc¹である式Iの化合物の製造

実施例225: (E)-8-(ピリジン-4-イル)-2-((2-キノリン-2-イル)ビニル)-2H-フタラジン-1-オン

【0598】

【化122】



10

20

30

40

50

8 - ピリジン - 4 - イル - 2 H - フタラジン - 1 - オンを原料とした以外は、上記で示した一般的手順に従って、標題化合物を製造した。収率：5%。LC - MS：377.1。

【0599】

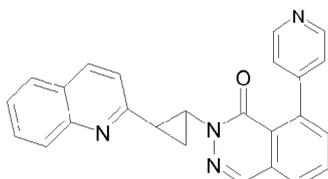
II. 14：AがA⁴であり、X¹がNであり、R¹がY¹-Cyc¹である式Iの化合物の製造

実施例226：アンチ（ラセミ）8 - ピリジン - 4 - イル - 2 - （2 - キノリン - 2 - イル - シクロプロピル） - 2 H - フタラジン - 1 - オン・2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩

【0600】

10

【化123】



アルゴン下にフラスコに0 で、ジクロロエタン（高脱水品）（2.823 mL）中の（E）-8 - （ピリジン - 4 - イル） - 2 - （2 - （キノリン - 2 - イル）ビニル）フタラジン - 1（2H） - オン（85 mg、0.226 mmol）を入れた。次に、-3から0 で5分以内にジエチル亜鉛（1 mol/Lヘキサン中溶液）（1.129 mL、1.129 mmol）を加えた。反応混合物を0 で10分間撹拌した。ジヨードメタン（0.182 mL、2.258 mmol）を0 で2分以内に加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、室温で終夜撹拌した。次に、追加のジエチル亜鉛（1 mol/Lのヘキサン中溶液）（1.129 mL、1.129 mmol）を0 で加え、次に追加のジヨードメタン（0.182 mL、2.259 mmol）を加え、反応混合物を昇温させて室温とした。反応混合物を室温でさらに3日間撹拌した。反応混合物を、氷冷したNaHCO₃水溶液（5%）に投入した。反応混合物をDCMで抽出した（3回）。有機相をブライン、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去した。分取HPLCによる精製によって、標題化合物7.1 mg（収率6.23%）を得た。LC - MS：391.1。

20

【0601】

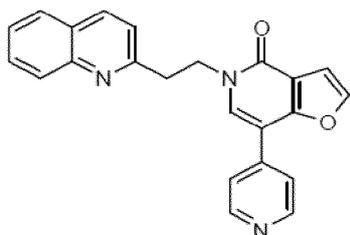
30

II. 15：AがA¹であり、X¹がCHであり、R⁷がY²-Cyc²であり、X³がOである式Iの化合物の製造

実施例227：7 - （ピリジン - 4 - イル） - 5 - [2 - （キノリン - 2 - イル）エチル]フロ[3, 2 - c]ピリジン - 4（5H） - オン

【0602】

【化124】



40

【0603】

227.1：7 - ブロモ - 5 - （2 - （キノリン - 2 - イル）エチル）フロ[3, 2 - c]ピリジン - 4（5H） - オン

DIAD（4.91 mmol、992 mg）をTHF 20 mL中のPPh₃（753 mg、2.80 mmol）に滴下した。混合物を30分間撹拌した。次に、7 - ブロモフロ[3, 2 - c]ピリジン - 4（5H） - オン（300 mg、1.402 mmol）を加え、次に2 - （キノリン - 2 - イル）エタノール（243 mg、1.402 mmol）を

50

加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水/酢酸エチルで抽出した。有機相を1N HClで抽出した。酸性の水相を1N NaOHで塩基性とし、DCMで抽出した。有機相を水で抽出し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た(119mg、23%)。

【0604】

227.2: 7-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

7-プロモ-5-(2-(キノリン-2-イル)エチル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン(61.7mg、0.167mmol)およびピリジン-4-イルポロン酸(22.82mg、0.167mmol)を用いた以外は、実施例165.2に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。標題化合物を黄色様固体として得た(収率:22mg、35.8.9%)。

LC-MS: m/e = 368.1 (M+H)⁺。

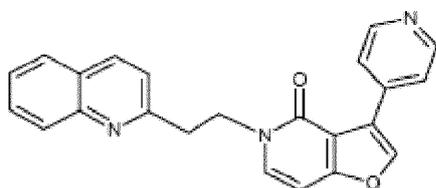
【0605】

II.16: AがA¹であり、X¹がCHであり、R¹がY¹-Cyc¹であり、X³がOである式Iの化合物の製造

実施例228: 3-(ピリジン-4-イル)-5-(2-(キノリン-2-イル)エチル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン塩酸塩

【0606】

【化125】



【0607】

228.1: (E)-3-(4-ブロモフラン-2-イル)アクリロイルクロライド

(E)-3-(4-ブロモフラン-2-イル)アクリル酸(3.8g、17.51mmol)のトリクロロメタン(35mL)中溶液に、塩化チオニル2.6mLのDMF(200μL)中溶液を加えた。反応混合物を1時間還流し、冷却して室温とした後、濃縮して、標題化合物4g(97%収率)を明褐色油状物として得た。

【0608】

228.2: (E)-3-(4-ブロモフラン-2-イル)アクリロイルアジド

(E)-3-(4-ブロモフラン-2-イル)アクリロイルクロライド(4.0g、16.99mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)中溶液をアジ化ナトリウム(2.21g、34.0mmol)の水(10mL)および1,4-ジオキサン(10mL)中溶液に加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水と混合した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した(2回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物4g(収率:97%)を得た。

【0609】

228.3: 3-プロモフロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

(E)-3-(4-ブロモフラン-2-イル)アクリロイルアジド(4g、16.53mmol)のジフェニルエーテル(20mL)中溶液を230℃でジフェニルエーテル80mLにゆっくり加えた。混合物をさらに15分間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とした。シクロヘキサン100mLを加え、反応混合物を終夜攪拌した。沈殿が生成し、濾過し、シクロヘキサン50mLに懸濁させた。混合物を室温で1時間攪拌した。沈殿を濾去して、標題化合物2.76g(78%)を褐色様固体として得た。

LC-MS: m/e 215.9 (M+H)⁺。

【0610】

10

20

30

40

50

228.4:3-(ピリジン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

反応管にアルゴン下に、3-プロモフロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン(1000mg、4.67mmol)およびエタノール1mLおよびトルエン1mLの混合物を入れた。この混合物に、ピリジン-4-イルボロン酸(574mg、4.67mmol)および2M Na₂CO₃溶液(743mg、7.01mmol)を加え、次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(540mg、0.467mmol)を加えた。反応混合物をCemマイクロ波装置において約130℃で約30分間加熱した。反応完了後、EAを加え次に2N HClを加えた。混合物をでEtOAc2回抽出した。水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィーによって精製して、
10
標題化合物を暗黄色固体として得た(430mg、43.4%)。

【0611】

228.5:3-(ピリジン-4-イル)-5-(2-(キノリン-2-イル)エチル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

トリフェニルホスフィン(247mg、0.942mmol)のTHF(10mL)中溶液に、DIAD(0.321mL、1.65mmol)を加えた。混合物を冷却して15℃とした。3-(ピリジン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン(1000mg、0.471mmol)および実施例a1からの実施例からの2-(キノリン-2-イル)エタノールを加えた。室温で終夜攪拌後、EAおよび2M HClを加えた。相を分離し、EAで抽出した。有機相を水で洗浄した。酸性水相を2M NaOHで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、クロマトグラフィーによって精製して、
20
標題化合物69mg(36.3%)を暗黄色固体としての塩酸塩として得た。

LC-MS: m/e 368.1 (M+H)⁺。

【0612】

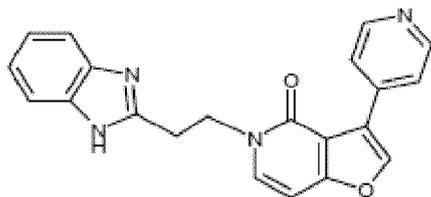
実施例228に記載の方法と同様にして、実施例229から231の化合物を製造した。

【0613】

実施例229:5-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)-3-(ピリジン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン塩酸塩

【0614】

【化126】



標題化合物を灰色固体として得た(収率:3.46%)。

LC-MS: m/e 357.1 (M+H)⁺。

【0615】

実施例230:5-(2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-3-(ピリジン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン塩酸塩

【0616】

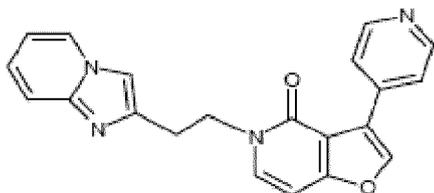
10

20

30

40

【化 1 2 7】



標題化合物を灰色固体として得た（収率：30.3%）。

LC-MS：m/e 357.1 (M+H)⁺。

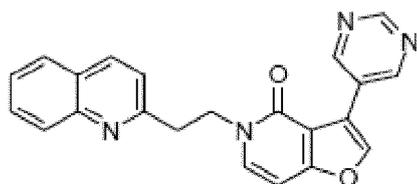
【0617】

10

実施例 231：3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) フロ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン

【0618】

【化 1 2 8】



標題化合物を明黄色固体として得た（収率：28.13%）。

LC-MS：m/e 369.1 (M+H)⁺。

20

【0619】

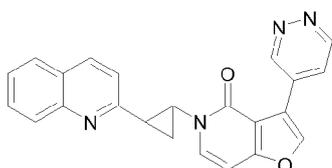
II. 17：AがA⁴であり、X¹がCHであり、R¹がY¹-Cyc¹であり、X³がOである式Iの化合物の製造

実施例 232：アンチ 3 - (ピリダジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) フロ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン

【0620】

【化 1 2 9】

30



【0621】

232.1：アンチ 3 - プロモ - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) フロ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン

マイクロ波反応管に実施例 228.3からの3 - プロモフロ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン (300mg、1.402mmol)、実施例 c1)からのシン2 - (2 - プロモシクロプロピル)キノリン (348mg、1.402mmol)、炭酸セシウム (913mg、2.80mmol) およびDMF 5mLを入れた。反応混合物を110で1.5時間攪拌した。EAおよび水を加えた。相を分離した。水相をEAで洗浄した (2回)。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 450mg (84%) を明褐色黄色固体として得た。

40

【0622】

232.2：アンチ 3 - (ピリダジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) フロ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン

実施例 232.1からの化合物をアルゴン下に、トルエン 1mL およびメタノール 1mL に懸濁させた。次に、炭酸ナトリウム (41.7mg、0.39mmol、2M) の水

50

溶液を加えた。その懸濁液に、4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリダジン (54 mg、0.26 mmol) と次にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (30.3 mg、0.026 mmol) を加えた。反応混合物を B i o t a g e マイクロ波装置において 130 で 30 分間加熱した。水および EA を加えた。水相を EA で 2 回抽出した。有機相を合わせ、HCl で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、溶媒留去した。残留物を、クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 15.5 mg (収率 : 15.53%) を明褐色様固体として得た。

LC - MS : m / e 380.8 (M + H)⁺。

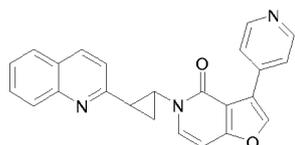
【0623】

実施例 233 : アンチ 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン

10

【0624】

【化130】



実施例 232.2 について記載の方法に従って、標題化合物を製造した。標題化合物を黄色固体として得た。LC - MS : m / e 379.9 (M + H)⁺。

【0625】

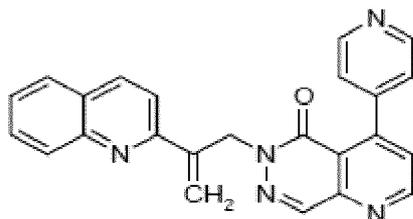
20

II. 18 : A が A⁵ であり、X¹ が N であり、R¹ が Y¹ - Cyc¹ であり、X³ が N = C (R⁸) である式 I の化合物の製造

実施例 234 : 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (キノリン - 2 - イル) アリル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン

【0626】

【化131】



30

【0627】

234.1 : (E) - 2 - ((2 - アセチルヒドラゾノ) メチル) - 4 - クロロニコチン酸エチル

エタノール 60 mL 中の 4 - クロロ - 2 - ホルミルニコチン酸エチル 2.1 g (9.83 mmol) に、室温でアセトヒドラジド 0.874 g (11.80 mmol) を加えた。次に、反応混合物を還流下に 2 時間加熱した。反応混合物を水 / DCM で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物 1.95 g (73.6%) を白色固体として得た。

40

【0628】

234.2 : 4 - クロロピリド [3 , 2 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン

ジオキサン 15 mL 中の (E) - 2 - ((2 - アセチルヒドラゾノ) メチル) - 4 - クロロニコチン酸エチル (2850 mg、10.57 mmol) を NaOH 水溶液 (42.3 mg、1.06 mmol、2 M) と混合した。反応混合物をマイクロ波装置において 145 で 60 分間攪拌した。冷却して室温とした後、固体を濾去した。固体をメタノールに溶かし、残留物を濾去した。濾液を濃縮し、EA で磨砕して、標題化合物 1.4 g (73.0%) を橙赤色褐色固体として得た。

【0629】

234.3 : 4 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリダジン - 5 (6 H

50

) - オン

反応管にアルゴン下に、4 - クロロピリド [3 , 2 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン (0 . 3 5 4 m m o l) のエタノール (1 m L) およびトルエン (1 m L) 中溶液を入れた。この懸濁液に、2 M Na_2CO_3 溶液 (0 . 5 3 1 m m o l) およびピリジン - 4 - イルボロン酸 (0 . 3 5 4 m m o l) を加えた。次に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 0 3 5 m m o l) を加えた。反応混合物を C E M マイクロ波装置において約 1 3 0 ° で約 2 0 分間加熱した。反応を、T L C (D C M / メタノール = 9 : 1) によってモニタリングした。反応完了後、E A を加え、次に水を加えた。有機層を NaHCO_3 で塩基性とした。有機層を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーによって精製した (2 5 . 2 %) 。

10

【 0 6 3 0 】

2 3 4 . 4 : 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (キノリン - 2 - イル) アリル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン

反応管に 4 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン 3 0 7 m g (1 . 3 6 9 m m o l) 、実施例 c 1 からのシン - 2 - (2 - プロモシクロプロピル) キノリンおよび炭酸セシウム (8 9 2 m g 、 2 . 7 4 m m o l) を入れた。反応混合物をアルゴン下に 1 1 0 ° で 6 時間加熱した。冷却して室温とした後、E A を加え、次に水を加えた。有機層を NaHCO_3 で塩基性とした。有機層を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 1 0 6 m g (収率 : 1 9 . 7 8 %) を得た。

20

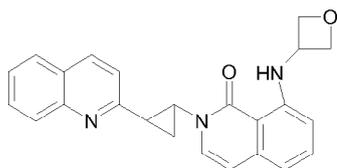
【 0 6 3 1 】

I I . 1 9 : A が A⁴ である式 I の化合物の製造

実施例 2 3 5 : アンチ 8 - (オキサタン - 3 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン

【 0 6 3 2 】

【 化 1 3 2 】



30

【 0 6 3 3 】

2 3 5 . 1 : アンチ 8 - プロモ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン

8 - プロモイソキノリン - 1 (2 H) - オン (3 0 0 m g 、 1 . 3 3 9 m m o l) および実施例 c 1) からのシン - 2 - (2 - プロモシクロプロピル) キノリン (3 3 2 m g 、 1 . 3 3 9 m m o l) を、アルゴン下に D M F 4 m L に溶かした。炭酸セシウム (8 7 3 m g 、 2 . 6 8 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 1 5 ° で 1 時間攪拌した。次に、塩化ナトリウム水溶液および D C M を加えた。相を分離した。有機相をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO_4) 、溶媒留去した。粗生成物を少量の E A に取った。生成した沈殿を吸引によって取得し、乾燥させて、アンチ 8 - プロモ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オンを明るいベージュ固体として得た (3 3 0 m g 、 6 3 . 0 %) 。 L C - M S : 3 9 1 . 0 (M⁺) ; R_t : 1 . 6 分。

40

【 0 6 3 4 】

アンチ 8 - プロモ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オンの分離

アンチ 8 - プロモ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン 3 3 g を酢酸イソプロピル / ヘプタン 1 : 4 (5 m L / g) に懸濁させた。キラルクロマトグラフィーによってラセミ体を分離して、アンチ (+) 8 - プロモ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン

50

(化合物 235.1a) 16.1 g、 $R_t = 4.885$ 分およびアンチ(-)8-プロモ-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン
(化合物 235.1b) 20.25 g、 $R_t = 9.253$ 分を得た。

【0635】

235.2: アンチ8-(オキセタン-3-イルアミノ)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン

マイクロ波反応バイアルに実施例 235.1 からのアンチ8-プロモ-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン(70 mg、0.18 mmol)、 Cs_2CO_3 (175 mg、0.54 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (3.28 mg、3.58 μ mol) および BINAP(6.68 mg、10.73 μ mol) を入れた。固体をアルゴンで1時間パージした。別のフラスコにトルエン(2 mL) およびオキセタン-3-アミン(19.6 mg、0.18 mmol) を入れ、アルゴンで1時間脱気し、不活性条件下にマイクロ波反応バイアルに移し入れた。得られた反応混合物をマイクロ波装置にて105 で48時間加熱した。反応混合物を水に投入し、DCMで抽出した。固体を除去した。有機層を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカカラム(溶離液: DCM/メタノール)で精製し、次にEAで磨砕して、標題生成物を得た(35 mg、51.0%)。

LC-MS: m/e = 384.2 (M+H)⁺。

【0636】

アンチ8-(オキセタン-3-イルアミノ)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オンの分離

エタノール-DCM(1:1混合物)20 mLに溶かしたアンチ8-(オキセタン-3-イルアミノ)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン484 mg(0.591 mmol) およびその溶液1 mLについて、40 mL/分および254 nm検出でのEtOH(0.1% n-プロピルアミン含有)でのWhelek-O(R,R)2x25 cm(10 mK m粒子)カラムにおけるクロマトグラフィーを行った。得られたピークを濃縮し、最初に溶出した化合物235a(220 mg、キラル純度98.6%) および2番目に溶出した化合物235b(230 mg、キラル純度97.3%)を得た。回収率は約93%である。

【0637】

化合物235a: (+)アンチ8-(オキセタン-3-イルアミノ)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン

化合物235b: (-)アンチ8-(オキセタン-3-イルアミノ)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン

実施例236: アンチ(-)8-(ピリダジン-4-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン

アンチ(-)8-プロモ-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン(化合物235.1b)を原料として実施例232.2において記載の方法に従って、標題化合物を製造した。LC-MS: m/e = 391.2 (M+H)⁺。

【0638】

実施例237: アンチ(-)8-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン

アンチ(-)8-プロモ-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン(化合物235.1b) および2-フルオロ-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)ピリジンを原料として、実施例232において記載の方法に従って、標題化合物を製造した。LC-MS: m/e = 408.2 (M+H)⁺

[] = -107° (メタノール)。

【0639】

10

20

30

40

50

実施例 238 : アンチ (-) 8 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン

アンチ (-) 8 - プロモ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン (化合物 235 . 1 b) および 2 - フルオロピリジン - 4 - イルボロン酸を原料として、実施例 232 において記載の方法に従って、標題化合物を製造した。

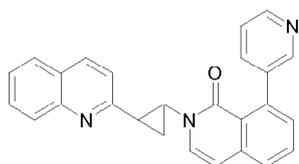
LC - MS : $m/e = 408 . 2 (M + H) ^ +$ 。

【0640】

実施例 239 : アンチ 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン塩酸塩

【0641】

【化133】



アンチ 8 - プロモ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オンおよびピリジン - 3 - イルボロン酸を原料として実施例 232 において記載の方法に従って、標題化合物を製造した。LC - MS : $m/e = 390 . 1 (M + H) ^ +$ 。

【0642】

アンチ 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オンの分離

アンチ 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン 320 mg について、Chiralpak IC カラム、溶離液 : n - ヘプタン 500 部、DCM 450 部、メタノール 50 部およびトリエチルアミン 1 部でのクロマトグラフィーを行って、化合物 239 a 105 mg (R_t : 4 . 74 分)、98 . 8 % ee および化合物 239 b 120 mg (R_t : 4 . 68 分)、97 . 6 % ee を得た。

【0643】

化合物 239 a : (+) アンチ 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン

[] = + 108 . 5 ° (メタノール)。

【0644】

化合物 239 b : (-) アンチ 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン

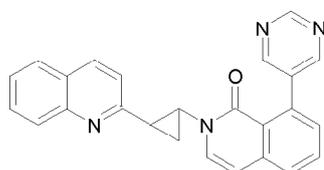
[] = - 94 . 8 ° (メタノール)。

【0645】

実施例 240 : アンチ 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン

【0646】

【化134】



アンチ 8 - プロモ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オンおよびピリミジン - 5 - イルボロン酸を原料として、実施例 232 に

10

20

30

40

50

において記載の方法に従って、標題化合物を製造した。

LC-MS: $m/e = 391.1 (M+H)^+$ 。

【0647】

アンチ 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オンの分離

アンチ 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン 330 mg について、Chiralpak IC カラム、溶離液: n-ヘプタン 500 部、DCM 450 部、メタノール 50 部およびトリエチルアミン 1 部でのクロマトグラフィーを行って、化合物 240a 112 mg (R_t : 9.80)、95.6% ee および化合物 240b 98 mg (R_t : 5.52)、81.2% ee を得た。

【0648】

化合物 240a: アンチ (+) 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン

[] = +118.3° (メタノール)。

【0649】

化合物 240b: アンチ (-) 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン

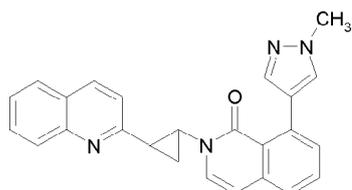
[] = -120.4° (メタノール)。

【0650】

実施例 241: アンチ 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン

【0651】

【化135】



アンチ 8 - プロモ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン および 1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールを原料として、実施例 232 において記載の方法に従って、標題化合物を製造した。

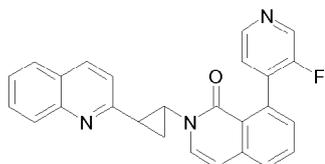
LC-MS: $m/e = 393.1 (M+H)^+$ 。

【0652】

実施例 242: アンチ 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン

【0653】

【化136】



アンチ 8 - プロモ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン および 3 - 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)ピリジンを原料として、実施例 232 において記載の方法に従って、標題化合物を製造した。

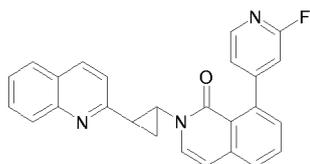
LC-MS: $m/e = 408.1 (M+H)^+$ 。

【0654】

実施例 243：アンチ 8 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン

【0655】

【化137】



10

アンチ 8 - プロモ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オンおよび 2 - フルオロピリジン - 4 - イルボロン酸を原料として、実施例 232 において記載の方法に従って、標題化合物を製造した。LC - MS : $m/e = 408.1 (M+H)^+$ 。

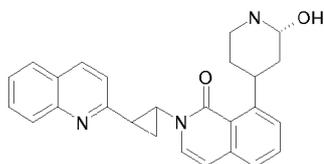
【0656】

実施例 244：アンチ 8 - ((3S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン (2E) - ブタ - 2 - エンジオエート

【0657】

【化138】

20



アンチ 8 - プロモ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オンおよび (S) - ピペリジン - 3 - オールを原料として、実施例 173 において記載の方法に従って、標題化合物を製造した。標題化合物をフマル酸塩に変換した。LC - MS : $m/e = 412.2$ 。

【0658】

30

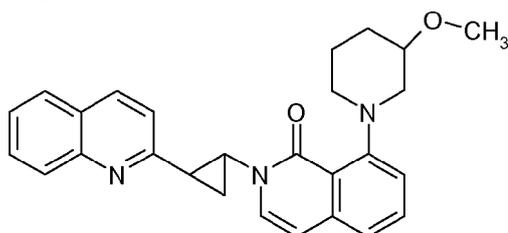
実施例 244 に記載の方法と同様にして、実施例 245 から 253 を製造した。

【0659】

実施例 245：アンチ 8 - (3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン (2E) - ブタ - 2 - エンジオエート

【0660】

【化139】



40

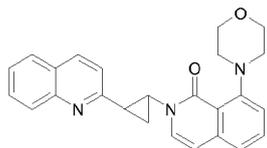
LC - MS : $m/e = 426.2$ 。

【0661】

実施例 246：アンチ 8 - モルホリノ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン

【0662】

【化140】



LC-MS : $m/e = 398.2 (M+H)^+$ 。

【0663】

アンチ8-モルホリノ-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オンの分離

アンチ8-モルホリノ-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン246mgについて、Chiralpak ICカラム、溶離液：n-ヘプタン500部、DCM450部、メタノール50部およびトリエチルアミン1部でのクロマトグラフィーを行って、化合物246a 95mg ($R_t : 8.1$)、90.2% eeおよび化合物246b 74mg ($R_t : 9.4$)、90.2% eeを得た。

【0664】

化合物246a : アンチ(+)8-モルホリノ-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン

[] = +141.4° (メタノール)。

【0665】

化合物246b : アンチ(-)8-モルホリノ-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン

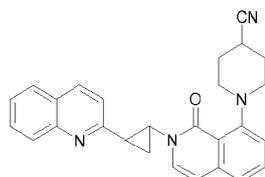
[] = -142.0° (メタノール)。

【0666】

実施例247 : アンチ1-(1-オキソ-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-8-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

【0667】

【化141】



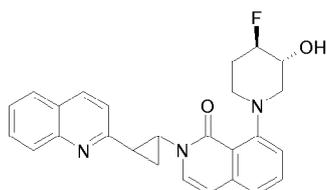
LC-MS : $m/e = 421.2 (M+H)^+$ 。

【0668】

実施例248 : アンチ8-((3R,4R)-4-フルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン

【0669】

【化142】



LC-MS : $m/e = 430.2 (M+H)^+$ 。

【0670】

実施例249 : アンチ8-((3S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オンジ [(

10

20

30

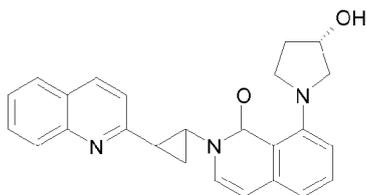
40

50

2 E) - ブタ - 2 - エンジオエート]

【0671】

【化143】



LC-MS : $m/e = 398.2 (M+H)^+$ 。

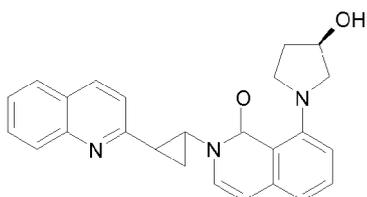
10

【0672】

実施例 250 : アンチ 8 - ((3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン (2 E) - ブタ - 2 - エンジオエート

【0673】

【化144】



20

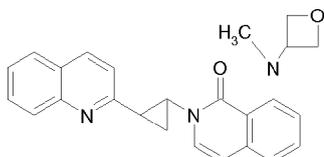
LC-MS : $m/e = 398.2 (M+H)^+$ 。

【0674】

実施例 251 : アンチ 8 - (メチル (オキシタン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン

【0675】

【化145】



30

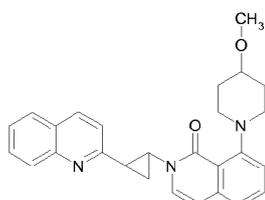
LC-MS : $m/e = 398.1 (M+H)^+$ 。

【0676】

実施例 252 : アンチ 8 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン (2 E) - ブタ - 2 - エンジオエート

【0677】

【化146】



40

LC-MS : $m/e = 426.2 (M+H)^+$ 。

【0678】

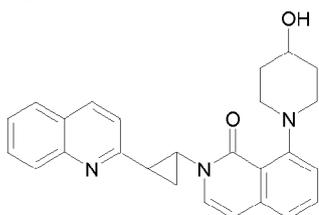
実施例 253 : アンチ 8 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン (2 E) - ブタ -

50

2 - エンジオエート

【0679】

【化147】

LC - MS : m / e = 412 . 2 (M + H) ⁺ .

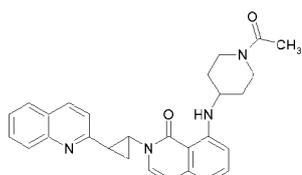
10

【0680】

実施例 254 : アンチ 8 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 - キノリン - 2 - シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン

【0681】

【化148】



実施例 235 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。

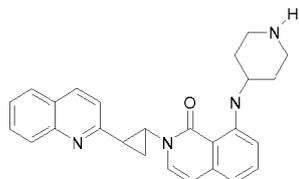
20

【0682】

実施例 255 : アンチ 8 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン塩酸塩

【0683】

【化149】



30

還流下に 3 時間加熱し、使用した溶媒がエタノールであった以外は、実施例 213 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。

LC - MS : m / e = 411 . 2 (M + H) ⁺ .

【0684】

実施例 256 : シン 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン塩酸塩

256 . 1 : 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン

実施例 222 に記載の方法に従って、標題化合物を製造した。

40

LC - MS : 390 . 1 (M + H) ⁺ .

【0685】

256 . 2 : 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オンの分離

8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン 2 . 8 g を EA 50 mL に溶かし、カラムクロマトグラフィー、順相、溶離液 : DCM / メタノールによって分離して、化合物 222 および化合物 256 を得た。

化合物 222 : アンチ 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン、収率 : 80 % ; LC - MS : 39

50

0.1 (M+H)⁺、R_t : 1.128分。

化合物256 : シン8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン、収率 : 4.3% ; LC - MS : 39

0.1 (M+H)⁺、R_t : 1.127分。

【0686】

上記の方法と同様にして、実施例257から275を製造した。

【0687】

【表 6】

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) + / [α] |
|-----|---|------------------------------|
| 257 | アンチ 2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン | 397.1 |
| 258 | アンチ (-) 2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)イソキノリン-1(2H)-オン | 424.2/[α]=-194° |
| 259 | アンチ (-) 8-(ジヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H,6H,6aH)-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン | 424.2/[α]=-193° |
| 260 | アンチ (-) 8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン | 432.2/[α]=-162° |
| 261 | アンチ 8-モルホリノ-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン・ジメタンスルホン酸塩 | 398.1 |
| 262 | アンチ 8-(3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン・トリフルオロ酢酸塩 | 432.2 |
| 263 | アンチ 8-((1R,5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン | 424.2 |
| 264 | アンチ 8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン、 | 411.2 |
| 265 | アンチ 8-(3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン・トリフルオロ酢酸塩 | 414.2 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) + / [α] |
|-----|---|------------------------------|
| 266 | 8 - ((1R, 5S) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン、 | 424. 2 |
| 267 | アンチ 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン、 | 407. 2 |
| 268 | アンチ 8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン | 379. 1 |
| 269 | アンチ 8 - (4, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン | 381. 2 |
| 270 | アンチ (-) 8 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン | 419. 2 / [α] = -68° |
| 271 | アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - モルホリノイソキノリン - 1 (2H) - オン | 416. 2 |
| 272 | アンチ 2 - ((2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 (2H) - オン | 408. 1 |
| 273 | アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) イソキノリン - 1 (2H) - オン | 409. 1 |
| 274 | アンチ 2 - ((2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2H) - オン | 408. 1 |
| 275 | アンチ 4 - フルオロ - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン | 408. 1 |

10

20

30

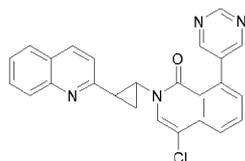
40

【0688】

実施例 276 : アンチ (-) - 4 - クロロ - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2H) - オン

【0689】

【化 1 5 0】



実施例 240 b からのアンチ (-) - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン塩酸塩を炭酸水素ナトリウム溶液および DCM と混合した。相を分離し、有機相を脱水した。カラムクロマトグラフィー (DCM / メタノール) による精製によって、標題化合物 (収率 7.89%) を白色固体として得た。LC - MS : m / e = 425.1。

10

【0690】

実施例 276 a : アンチ (-) - 4 - クロロ - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン塩酸塩 [] = +217.7° (メタノール)。

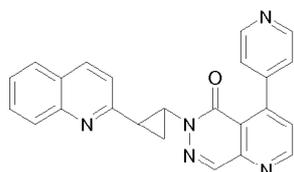
【0691】

実施例 277 : アンチ 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)ピリド [2, 3 - d]ピリダジン - 5 (6 H) - オン

【0692】

【化 1 5 1】

20



アルゴン下に、4 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド [2, 3 - d]ピリダジン - 5 (6 H) - オン (19 mg、0.085 mmol) を DMF 1 mL に懸濁させた。次に、炭酸セシウムカーボネート (55.2 mg、0.169 mmol) および実施例 c 1 からのシン 2 - (2 - プロモシクロプロピル)キノリン (22.08 mg、0.089 mmol) を加えた。反応混合物を 110 °C で 3 時間加熱した。水および EA を加えた。水相を EA で 2 回抽出した。有機相を合わせ、HCl で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、溶媒除去した。残留物をクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 12 mg (収率 : 36.2%) を明るいベージュ固体として得た。LC - MS : m / e 392.1 (M + H)⁺。

30

【0693】

上記の方法と同様にして、実施例 278 から 300 を製造した。

【0694】

【表 7】

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) + / R _t [分 / [α]] |
|-------|---|---|
| 278 | アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2H) - オン | 409. 1 |
| 279 | アンチ 7 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン | 414. 1 |
| 280 | アンチ 3 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン | 432. 1 |
| 281 | アンチ 5 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン | 414 |
| 282 | アンチ 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン | 397. 1 |
| 282 a | アンチ 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン、塩酸塩、エナンチオマー 1 | 397. 1 |
| 282 b | アンチ 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン、塩酸塩、エナンチオマー 2 | 397. 1 |
| 283 | アンチ 3 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン 塩酸塩 | 414. 1 |
| 284 | アンチ 3 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン | 411. 1 |
| 285 | アンチ 3 - (ピリダジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オン | 397. 1 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) + / R _t [分 / [α]] |
|------|---|---|
| 286 | アンチ3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-5-[(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 414.1 |
| 287 | アンチ3-(モルホリン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 404.1 |
| 288 | アンチ3-(ピリジン-3-イル)-5-[2-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 401.5 |
| 289 | アンチ3-(ピリジン-3-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 396.1 |
| 290 | アンチ3-(ピリミジン-5-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン、塩酸塩 | 398.1 |
| 291 | アンチ3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)シクロプロピル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | |
| 292 | アンチ3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 402.0 |
| 293 | アンチ3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 396.1 |
| 293a | アンチ(+)-3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 396.1 |
| 293b | アンチ(-)-3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 396.1 / [α] = -301.7° (メタノール) |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) + / R _t [分 / [α]] |
|-----|--|---|
| 294 | アンチ3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン塩酸塩 | 397.1 / R _t = 1.084 |
| 295 | シン3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 397.4 / R _t = 0.998 |
| 296 | アンチ5-(ピリミジン-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]イソキノリン-1(2H)-オン | 391.1 |
| 297 | アンチ5-(ピリジン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]イソキノリン-1(2H)-オン | 390.1 |
| 298 | アンチ5-(ピリジン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]イソキノリン-1(2H)-オン | 390.2 |
| 299 | アンチ5-(モルホリン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]イソキノリン-1(2H)-オン | 398.2 |
| 300 | アンチ(-)4-フルオロ-8-(ピリミジン-5-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル)イソキノリン-1(2H)-オン | 396.1 |

10

20

30

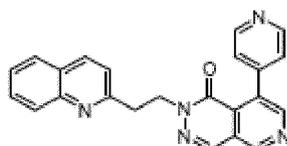
【0695】

II.20 : AがA¹であり、Y¹-Cyc¹であり、X³がN=C(R⁹)である式Iの化合物の製造

実施例301 : 8-(ピリジン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン

【0696】

【化152】



40

【0697】

301.1 : 3-クロロ-5-ホルミルイソニコチン酸エチル

5-クロロピリジン-3,4-ジカルボン酸ジエチル(2.43g、9.43mmol)のトルエン(100mL)中溶液に、-70℃でヘキサン中の水素化アルミニウムジイソブチル(2.68g、18.86mL、1mol)を加えた。反応混合物をこの温度で2時間攪拌した。反応混合物を5%酢酸水溶液に投入し、次にEAを加えた。相を分離し、有機相をNaHCO₃水溶液で洗浄した。有機相を脱水し、濃縮して、標題化合物2.02g(100%)を褐色油状物として得た。

50

【0698】

301.2 : (E) - 3 - ((2 - アセチルヒドラゾノ) メチル) - 5 - クロロイソニコチン酸エチル

エタノール 60 mL 中の 3 - クロロ - 5 - ホルミルイソニコチン酸エチル (2 g、9.36 mmol) に、アセトヒドラジド (0.832 g、11.24 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 2 時間攪拌した。次に、反応混合物を DCM および水と混合した。有機相をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮した。粗標題化合物を、クロマトグラフィー (溶離液 : DCM / メタノール) によって精製して、標題化合物 220 mg (8.7%) を橙赤色油状物として得た。

【0699】

301.3 : 8 - クロロピリド [4 , 3 - d] ピリダジン - 1 (2 H) - オン

マイクロ波装置においてジオキササン 5 mL 中の (E) - 3 - ((2 - アセチルヒドラゾノ) メチル) - 5 - クロロイソニコチン酸エチル (220 mg、0.816 mmol) および NaOH 水溶液 (3.26 mg、0.082 mmol、2 mol) を 165 で 60 分間攪拌した。次に、NaHCO₃ 水溶液を加えることで反応混合物を塩基性とし、DCM で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮した。粗標題化合物を、クロマトグラフィー (溶離液 : DCM / メタノール) によって精製して、標題化合物 25 mg (16.88%) をベージュ固体として得た。

10

【0700】

301.4 : 8 - クロロ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) ピリド [4 , 3 - d] ピリダジン - 1 (2 H) - オン

氷冷下および窒素下に、THF 中の 69.3 mg (0.264 mmol) に、THF 中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート (94 mg、0.463 mmol) を加えた。次に、得られた溶液を室温で 30 分間攪拌して、懸濁液を得た。THF 中の 8 - クロロピリド [4 , 3 - d] ピリダジン - 1 (2 H) - オン (24 mg、0.132 mmol)、次に THF 中の 2 - (キノリン - 2 - イル) エタノール (22.89 mg、0.132 mmol) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。THF の総量は 60 mL であった。次に、反応混合物を DCM および水と混合した。有機相を 1 N HCl で洗浄し、有機相を廃棄した。水相を 1 N NaOH によって塩基性とし、DCM で抽出した。有機相を脱水し、濃縮して、標題化合物 34 mg (76%) を明るいベージュ固体として得た。LC - MS : m / e 337.1 (M + H)⁺。

20

30

【0701】

301.5 : 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] ピリド [3 , 4 - d] ピリダジン - 1 (2 H) - オン

アルゴン下に、8 - クロロ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) ピリド [4 , 3 - d] ピリダジン - 1 (2 H) - オン (34 mg、0.101 mmol) をトルエン 2 mL およびメタノール 2 mL に懸濁させた。次に、炭酸ナトリウム水溶液 (16.5 mg、0.15 mmol、2 M) を加えた。その懸濁液に、ピリジン - 4 - ボロン酸 (13.79 mg、0.101 mmol) と次にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (11.67 mg、10.10 μmol) を加えた。CEM マイクロ波装置において、反応混合物を 130 で 30 分間加熱した。水および EA を加えた。有機相を水で抽出し、脱水し (MgSO₄)、溶媒留去した。残留物を、クロマトグラフィー (溶離液 : DCM / メタノール) によって精製し、次に EA / ジイソプロピルエーテル (1 : 1) から再結晶して、標題化合物 2.6 mg (収率 : 6.79%) をオフホワイト固体として得た。LC - MS : m / e 380.1 (M + H)⁺。

40

【0702】

II. 2.1 : A が A¹ である式 I の化合物の製造

上記の方法と同様にして、実施例 302 から 409 の化合物を製造した。

【0703】

【表 8】

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) + / R _t [分] |
|-----|--|---|
| 302 | 5-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-7-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 454.0 / 1.69 |
| 303 | 5-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | |
| 304 | 5-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-7-(ピリジン-3-イル)-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 451.2 / 1.74 |
| 305 | 5-[2-(6-クロロキノリン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 418.1 |
| 306 | 5-[2-(3-メチルキノリン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 398.1 |
| 307 | 5-[2-(8-フルオロキノリン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 402.1 |
| 308 | 5-[2-(6-フルオロキノリン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-3-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン塩酸塩 | 402.1 |
| 309 | 5-[2-(6-フルオロキノリン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 402.1 |
| 310 | 5-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-3-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 373.3 |
| 311 | 3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノキサリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン塩酸塩 | 386.1 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) + / R _t [分] |
|-----|---|---|
| 312 | 5-[2-(1,5-ナフチリジン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 386.1 |
| 313 | 5-[2-(1H-インダゾール-1-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 374.1 |
| 314 | 3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン塩酸塩 | 388.1 |
| 315 | 3-(1H-ピラゾール-3-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 374.1 |
| 316 | 5-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 374.1 |
| 317 | 5-[2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン塩酸塩 | 374.1 |
| 318 | 5-[2-(6-クロロキノリン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン塩酸塩 | 419.1 |
| 319 | 3-(ピリジン-3-イルエチニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン塩酸塩 | 409.1 |
| 320 | 3-(ピリジン-4-イルエチニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン塩酸塩 | 409.1 |
| 321 | 5-[2-(3,5-ジメチルピリジン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 363.1 |
| 322 | 5-[2-(7-フルオロキノリン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 403.1 |
| 323 | 5-[2-(ピラジン-2-イル)エチル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン | 336.1 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) +/R _t [分] |
|-----|--|---|
| 324 | 2-[2-(1,6-ナフチリジン-2-イル)エチル]-8-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン | 379.1 |
| 325 | 2-[2-(8-フルオロキノリン-2-イル)エチル]-8-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン | 396.1 |
| 326 | 8-(ピリジン-4-イル)-2-[1-(キノリン-2-イル)プロパン-2-イル]イソキノリン-1(2H)-オン | 392.1 |
| 327 | 2-[2-(3-メチルキノリン-2-イル)エチル]-8-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン | 392.2 |
| 328 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(1H-ピラゾール-3-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 357.1 |
| 329 | 8-(モルホリン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 387.1 |
| 330 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.6]ドデカ-9-イル)フタラジン-1(2H)-オン・2塩酸塩 | 459.2 |
| 331 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナ-7-イル)フタラジン-1(2H)-オン(2E)-ブタ-2-エンジオエート | |
| 332 | 8-[(3R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン(2E)-ブタ-2-エンジオエート(塩) | 390.2 |
| 333 | 8-[(3S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン(2E)-ブタ-2-エンジオエート(塩) | 390.2 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/c (M+H) +/R _t [分] |
|-----|---|---|
| 334 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 388.1 |
| 335 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(1,2-オキサゾリジン-2-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 362.1 |
| 336 | 8-(ヘキサヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-4(4aH)-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 416.2 |
| 337 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(テトラヒドロフラン-3-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 361.2 |
| 338 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 402.2 |
| 339 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタ-6-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 402.2 |
| 340 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(2,2,6,6-テトラフルオロモルホリン-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 448.1 |
| 341 | 8-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 390.1 |
| 342 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(2-メチルピリミジン-5-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 383.2 |
| 343 | 8-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 409.1 |
| 344 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(ピリダジン-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 369.1 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) +/R _t [分] |
|-----|---|---|
| 345 | 8-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 386.2 |
| 346 | 8-[2-(3-フルオロフェニル)モルホリン-4-イル]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 470.2 |
| 347 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 399.1 |
| 348 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]フタラジン-1(2H)-オン | 436.1 |
| 349 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 402.2 |
| 350 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-[2-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 444.2 |
| 351 | 8-(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 404.2 |
| 352 | 8-[2-(4-クロロフェニル)モルホリン-4-イル]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 486.2 |
| 353 | 8-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)モルホリン-4-イル]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 488.2 |
| 354 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(ピペリジン-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 374.2 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) +/R _t [分] |
|-----|--|---|
| 355 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 375.2 |
| 356 | 8-(2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン・2塩酸塩 | 401.2 |
| 357 | 8-[(1S,5S)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 387.2 |
| 358 | 8-(フラン-2-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 357.1 |
| 359 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 371.2 |
| 360 | 8-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン・2塩酸塩 | 401.2 |
| 361 | 8-(2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン・2塩酸塩 | 415.2 |
| 362 | 8-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン・トリフルオロ酢酸塩 | 387.2 |
| 363 | 8-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-7-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 415.2 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) +/R _t [分] |
|-----|---|---|
| 364 | 8-(2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナ-6-イル)-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 415.2 |
| 365 | 8-(ピペリジン-4-イル)-2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 378.2 |
| 366 | 8-[2-(アミノメチル)-4-クロロピロリジン-1-イル]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン・トリフルオロ酢酸塩 | 423.2 |
| 367 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-4,8-ジ(ピリジン-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 445.2 |
| 368 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-[(3aR,4S,7R,7aS)-オクタヒドロ-1H-4,7-エピミノイソインドール-8-イル]フタラジン-1(2H)-オン・2塩酸塩 | 427.2 |
| 369 | 8-[5-(4-クロロフェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 497.2 |
| 370 | 4-ブromo-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(ピリジン-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 448 |
| 371 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-[(3aS,8aS)-オクタヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-2(1H)-イル]フタラジン-1(2H)-オン・2塩酸塩 | 429.2 |
| 372 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-[(3aS,8aR)-オクタヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-2(1H)-イル]フタラジン-1(2H)-オン・2塩酸塩 | 429.2 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) +/R _t [分] |
|-----|---|---|
| 373 | (3aR, 4S, 7R, 7aS) - 8 - {3 - [2 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル] - 4 - オキソ-3, 4-ジヒドロフタラジン-5-イル} オクタヒドロ-2H-4, 7-エピミノイソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル | 527.3 |
| 374 | 8 - (ヘキサヒドロ-5H-フロ [2, 3-c] ピロール-5-イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル] フタラジン-1 (2H) - オン塩酸塩 | 402.2 |
| 375 | 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル] - 8 - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) フタラジン-1 (2H) - オン塩酸塩 | 372.2 |
| 376 | 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル] - 8 - [(3S) - テトラヒドロフラン-3-イルアミノ] フタラジン-1 (2H) - オン | |
| 377 | 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル] - 8 - [(3R) - テトラヒドロフラン-3-イルアミノ] フタラジン-1 (2H) - オン | |
| 378 | 8 - {[5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4-ジオキササン-2-イル] メトキシ} - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル] フタラジン-1 (2H) - オン | 437.1 |
| 379 | 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル] - 8 - (オキセタン-3-イルオキシ) フタラジン-1 (2H) - オン | 363.1 |
| 380 | 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル] - 8 - (ピリジン-4-イルメトキシ) フタラジン-1 (2H) - オン | 398.1 |
| 381 | 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル] - 8 - (モルホリン-4-イルメチル) フタラジン-1 (2H) - オン | 390.2 |
| 382 | 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル] - 8 - (ピリジン-3-イルオキシ) フタラジン-1 (2H) - オン | 384.1 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) +/R _t [分] |
|-----|--|---|
| 383 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-[(オキセタン-3-イルメチル)アミノ]フタラジン-1(2H)-オン | 376.2 |
| 384 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)フタラジン-1(2H)-オン | 390.2 |
| 385 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ]フタラジン-1(2H)-オン | 375.2 |
| 386 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(1,3-オキサゾール-2-イルアミノ)フタラジン-1(2H)-オン | 372.3 |
| 387 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-[メチル(オキセタン-3-イル)アミノ]フタラジン-1(2H)-オン | 376.2 |
| 388 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(ピペリジン-4-イルアミノ)フタラジン-1(2H)-オン・2塩酸塩 | 389.2 |
| 389 | 8-[(1-アセチルピペリジン-3-イル)アミノ]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 431.2 |
| 390 | 8-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 431.2 |
| 391 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)フタラジン-1(2H)-オン | 376.2 |
| 392 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアミノ)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 390.2 |
| 393 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(ピペリジン-3-イルアミノ)フタラジン-1(2H)-オン・2塩酸塩 | 389.2 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) + / R _t [分] |
|-----|--|---|
| 394 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-{メチル[(3-メチルオキサタン-3-イル)メチル]アミノ}フタラジン-1(2H)-オン | 404.2 |
| 395 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-(オキサタン-3-イルアミノ)フタラジン-1(2H)-オン | 362.2 |
| 396 | 8-{[(3aS,4S,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イルメチル]アミノ}-2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 433.3 |
| 397 | 5-(モルホリン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 | 387.2 |
| 398 | 2-[2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)エチル]-5-(ピリジン-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 368.1 |
| 399 | 4-(ピリジン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 379.1 |
| 400 | 5-(1,4-ジヒドロピリミジン-5-イル)-2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン・2塩酸塩 | 375.2 |
| 401 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-5-(ピリジン-4-イル)フタラジン-1(2H)-オン | 368.1 |
| 402 | 5-(ピリジン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)エチル]フタラジン-1(2H)-オン | 379.2 |
| 403 | 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-8-{[(3-メチルオキサタン-3-イル)メチル]アミノ}フタラジン-1(2H)-オン | 390.2 |
| 404 | 4-(ピリジン-4-イル)-6-[2-(キノリン-2-イル)エチル]ピリド[2,3-d]ピリダジン-5(6H)-オン | 380.1 |

10

20

30

40

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) + / R _t [分] |
|-----|--|---|
| 405 | 4-(モルホリン-4-イル)-6-[2-(キノリン-2-イル)エチル]ピリド[2,3-d]ピリダジン-5(6H)-オン | 388.2 |
| 406 | 4-(オキセタン-3-イルアミノ)-6-[2-(キノリン-2-イル)エチル]ピリド[2,3-d]ピリダジン-5(6H)-オン | 374.1 |
| 407 | 2-[2-(6-メトキシピリジン-2-イル)エチル]-8-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン | 358.1 |
| 408 | 2-[2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)エチル]-8-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン | 384.1 |
| 409 | 2-[2-(5-メチルピリジン-2-イル)エチル]-8-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-1(2H)-オン | 342.1 |

10

20

【0704】

II.22 : AがA³である式Iの化合物の製造

上記の方法と同様にして、実施例410から415の化合物を製造した。

【0705】

【表 9】

| 実施例 | 名称 | LC-MS : m/e (M+H) + |
|-----|--|------------------------|
| 410 | 5-[(E)-2-(6-メトキシキノリン-2-イル)エテニル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 412.8 |
| 411 | 8-(ピリジン-4-イル)-2-[(E)-2-(キノゾリン-2-イル)エテニル]イソキノリン-1(2H)-オン | 377.1 |
| 412 | 5-[(E)-2-(6-クロロキノリン-2-イル)エテニル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 416.1 |
| 413 | 5-[(E)-2-(3-メチルキノリン-2-イル)エテニル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 396.1 |
| 414 | 8-(ピリジン-4-イル)-2-[(E)-2-(キノリン-2-イル)エテニル]イソキノリン-1(2H)-オン | 376.1 |
| 415 | 5-[(E)-2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)エテニル]-3-(ピリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 388 |
| 416 | 3-(ピリジン-4-イル)-5-[(E)-2-(キノリン-2-イル)エテニル]チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン | 382.1 |

10

20

30

【0706】

生物試験

a) PDE 活性の測定

組換え PDE タンパク質を、PDE 活性の測定のためのイン・ビトロ酵素反応で用いる。PDE 10A (ヒト、ラットおよびマウス PDE 10) などのこれらの組換えタンパク質ならびに PDE 1、3、4 および 5 のイソ型を商業的製造元 BPS Bioscience から購入した。HTRF 技術を用いて CisBio (IBA) からの cAMP 測定キットによって、PDE の酵素活性を測定した。

【0707】

PDE 酵素反応を、酵素および基質を含むアッセイ緩衝液 (20 mM トリス-HCl pH 7.5、10 mM MgCl₂、0.1% ウシ血清アルブミン) 中で行った。PDE 酵素濃度は 10 pM から 250 pM の範囲であり、それは各酵素の特異的活性によって決まる。アッセイで用いた基質の環状ヌクレオチド (cAMP または cGMP) 濃度は、PDE 10 について 20 nM であり、他の PDE については 100 nM であった。各種濃度の阻害剤を酵素活性でインキュベートすることで、化合物の阻害効果を求めた。代表的には、化合物を DMSO で連続希釈し、さらにアッセイ緩衝液で希釈した。次に、各種濃度の化合物を PDE 酵素と混和した。環状ヌクレオチド基質を加えることで反応開始し、29 で 60 分間インキュベートした。アッセイキットからの溶解緩衝液によって反応を停止した。溶解緩衝液中の cAMP-d2 および抗 cAMP クリプテートによって、PDE

40

50

加水分解反応から残った c A M P のレベルを検出した。P D E 活性は、反応で残った c A M P の量と逆相関しており、阻害されていない対照の活性 (1 0 0 %) のパーセントに変換することができる。従って、阻害剤濃度をその濃度での P D E 活性に対してプロットすることで、阻害剤の $I C_{50}$ 値を得ることができる。結果を表 1 に示してある。

【 0 7 0 8 】

【 表 1 0 】

表 1 :

| 実施例 | $IC_{50}^{1)}$ |
|-----|----------------|
| 1 | +++ |
| 2 | +++ |
| 3 | +++ |
| 5 | +++ |
| 7 | + |
| 8 | +++ |
| 10 | +++ |
| 11 | ++ |
| 12 | +++ |
| 15 | + |
| 16 | +++ |
| 17 | ++ |
| 18 | + |
| 20 | +++ |
| 23 | +++ |
| 26 | + |
| 29 | +++ |
| 30 | ++ |
| 31 | ++ |
| 32 | + |
| 34 | ++ |
| 36 | +++ |
| 37 | +++ |

| 実施例 | $IC_{50}^{1)}$ |
|-----|----------------|
| 38 | + |
| 39 | +++ |
| 41 | +++ |
| 44 | + |
| 45 | ++ |
| 46 | +++ |
| 47 | ++ |
| 48 | +++ |
| 49 | ++ |
| 50 | + |
| 51 | +++ |
| 52 | ++ |
| 54 | ++ |
| 55 | +++ |
| 56 | +++ |
| 57 | + |
| 59 | +++ |
| 60 | + |
| 62 | + |
| 64 | + |
| 67 | ++ |
| 70 | ++ |
| 71 | + |

| 実施例 | $IC_{50}^{1)}$ |
|-----|----------------|
| 72 | ++ |
| 76 | ++ |
| 78 | + |
| 79 | + |
| 80 | ++ |
| 85 | ++ |
| 87 | +++ |
| 88 | +++ |
| 90 | + |
| 91 | ++ |
| 93 | +++ |
| 94 | +++ |
| 95 | +++ |
| 96 | +++ |
| 97 | +++ |
| 98 | +++ |
| 100 | + |
| 103 | +++ |
| 104 | ++ |
| 105 | ++ |
| 106 | +++ |
| 107 | +++ |
| 108 | + |

10

20

30

| 実施例 | IC ₅₀ ¹⁾ |
|-----|--------------------------------|
| 109 | + |
| 111 | +++ |
| 113 | ++ |
| 114 | ++ |
| 115 | +++ |
| 116 | +++ |
| 117 | ++ |
| 119 | + |
| 121 | ++ |
| 122 | + |
| 123 | + |
| 124 | +++ |
| 125 | + |
| 126 | +++ |
| 127 | +++ |
| 130 | + |
| 133 | +++ |
| 135 | +++ |
| 136 | +++ |
| 137 | +++ |
| 138 | + |
| 139 | +++ |
| 140 | + |
| 143 | + |
| 147 | +++ |
| 148 | ++ |
| 149 | + |
| 152 | + |
| 153 | ++ |
| 154 | + |
| 156 | ++ |
| 157 | + |
| 159 | +++ |
| 161 | +++ |
| 163 | + |
| 164 | ++ |
| 165 | + |
| 166 | +++ |
| 167 | + |
| 168 | +++ |
| 169 | + |
| 170 | +++ |
| 171 | +++ |
| 173 | +++ |
| 174 | +++ |
| 175 | ++ |

| 実施例 | IC ₅₀ ¹⁾ |
|------|--------------------------------|
| 176 | +++ |
| 179 | ++ |
| 181 | + |
| 190 | ++ |
| 191 | + |
| 192 | +++ |
| 193 | +++ |
| 194 | +++ |
| 195 | ++ |
| 196 | +++ |
| 197 | +++ |
| 198 | +++ |
| 199 | +++ |
| 200 | +++ |
| 201 | + |
| 203 | + |
| 204 | +++ |
| 205 | +++ |
| 206 | +++ |
| 207 | +++ |
| 208 | +++ |
| 209 | + |
| 210 | +++ |
| 211 | + |
| 213 | + |
| 215 | ++ |
| 216 | +++ |
| 219 | +++ |
| 220 | +++ |
| 221 | +++ |
| 222 | +++ |
| 222a | +++ |
| 222b | +++ |
| 223 | +++ |
| 224 | +++ |
| 225 | +++ |
| 226 | +++ |
| 228 | +++ |
| 229 | +++ |
| 230 | ++ |
| 231 | +++ |
| 232 | +++ |
| 233 | +++ |
| 234 | +++ |
| 235 | +++ |
| 235a | +++ |

| 実施例 | IC ₅₀ ¹⁾ |
|------|--------------------------------|
| 235b | +++ |
| 236 | +++ |
| 237 | +++ |
| 238 | +++ |
| 239 | +++ |
| 239a | ++ |
| 239b | +++ |
| 240 | +++ |
| 240a | +++ |
| 240b | +++ |
| 241 | +++ |
| 242 | +++ |
| 243 | +++ |
| 244 | +++ |
| 246 | +++ |
| 246a | +++ |
| 246b | +++ |
| 247 | +++ |
| 249 | + |
| 250 | ++ |
| 252 | +++ |
| 253 | +++ |
| 256 | +++ |
| 257 | +++ |
| 258 | +++ |
| 259 | +++ |
| 260 | +++ |
| 262 | ++ |
| 263 | +++ |
| 266 | +++ |
| 267 | +++ |
| 268 | +++ |
| 269 | +++ |
| 270 | +++ |
| 271 | +++ |
| 272 | +++ |
| 273 | +++ |
| 274 | +++ |
| 275 | +++ |
| 276 | +++ |
| 277 | +++ |
| 278 | +++ |
| 279 | +++ |
| 280 | +++ |
| 281 | +++ |
| 282 | +++ |

10

20

30

40

| 実施例 | IC ₅₀ ¹⁾ |
|------|--------------------------------|
| 282a | +++ |
| 282b | +++ |
| 283 | +++ |
| 284 | +++ |
| 285 | +++ |
| 286 | +++ |
| 287 | +++ |
| 288 | +++ |
| 289 | +++ |
| 290 | +++ |
| 291 | +++ |
| 292 | +++ |
| 293 | +++ |
| 293a | +++ |
| 293b | +++ |
| 295 | +++ |
| 296 | ++ |
| 297 | +++ |
| 298 | ++ |
| 299 | +++ |
| 300 | +++ |
| 301 | +++ |
| 302 | +++ |
| 303 | +++ |
| 304 | +++ |
| 306 | +++ |
| 307 | + |
| 308 | +++ |
| 309 | +++ |
| 310 | +++ |
| 311 | ++ |
| 312 | +++ |
| 315 | +++ |
| 317 | +++ |

| 実施例 | IC ₅₀ ¹⁾ |
|-----|--------------------------------|
| 318 | + |
| 319 | +++ |
| 320 | + |
| 321 | ++ |
| 322 | + |
| 327 | +++ |
| 328 | + |
| 329 | +++ |
| 330 | + |
| 332 | + |
| 333 | +++ |
| 334 | ++ |
| 337 | +++ |
| 338 | +++ |
| 339 | +++ |
| 341 | +++ |
| 342 | ++ |
| 343 | + |
| 344 | ++ |
| 345 | ++ |
| 347 | ++ |
| 348 | ++ |
| 349 | +++ |
| 354 | +++ |
| 355 | +++ |
| 358 | ++ |
| 359 | +++ |
| 365 | +++ |
| 366 | +++ |
| 367 | +++ |
| 370 | +++ |
| 374 | + |
| 375 | +++ |
| 376 | +++ |

| 実施例 | IC ₅₀ ¹⁾ |
|-----|--------------------------------|
| 377 | +++ |
| 378 | + |
| 380 | ++ |
| 382 | +++ |
| 383 | +++ |
| 384 | ++ |
| 385 | + |
| 387 | +++ |
| 388 | +++ |
| 389 | ++ |
| 390 | + |
| 391 | +++ |
| 392 | +++ |
| 393 | +++ |
| 394 | + |
| 395 | +++ |
| 397 | +++ |
| 398 | ++ |
| 399 | +++ |
| 401 | +++ |
| 402 | +++ |
| 403 | +++ |
| 404 | +++ |
| 405 | +++ |
| 406 | +++ |
| 410 | +++ |
| 411 | ++ |
| 412 | +++ |
| 413 | +++ |
| 414 | +++ |
| 415 | +++ |
| 416 | +++ |

10

20

30

- 1) +++: IC₅₀ < 100 nM
 ++: 100 nM ≤ IC₅₀ ≤ 200 nM
 +: 200 nM < IC₅₀ < 500 nM

40

【手続補正書】

【提出日】平成25年12月24日(2013.12.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

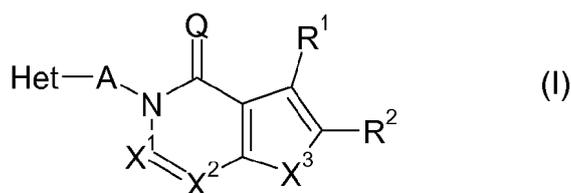
【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 I の化合物ならびに該化合物の N - オキサイド、プロドラッグ、互変異性体およ

び水和物、ならびにそれらの医薬として許容される塩。

【化 1】



[式中、

Q は O または S であり；

X¹ は N または CH であり；

X² は N または C - R⁷ であり；

X³ は O、S、-X⁴ = C(R⁸) - (C(R⁸) は R² を有する炭素原子に結合している。)、または

-X⁵ = C(R⁹) - (X⁵ は R² を有する炭素原子に結合している。) であり；

X⁴ は N または C - R⁹ であり；

X⁵ は N であり；

H e t は、

i . 置換されていないか、1、2、3 もしくは 4 個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良い環員として 1 個もしくは 2 個の窒素原子を有する単環式 C - 結合 6 員ヘタリール、

i i . 環員として 1 個もしくは 2 個の窒素原子および適宜に O、S および N から選択される別のヘテロ原子を有する縮合二環式ヘタリール、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル (二環式ヘタリール、ベンゾチエニルおよびベンゾフリルは互いに独立に、置換されていないか、1、2、3 もしくは 4 個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良い。)、および

i i i . 環員として 1 個もしくは 2 個の窒素原子および適宜に O、S および N から選択される別のヘテロ原子を有する単環式ヘタリール基を有し、単環式ヘタリールに加えて、1、2 もしくは 3 個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良いフェニルから選択され、

R^x は、H、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、OH、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、O - C₃ - C₆ - シクロアルキル、ベンジルオキシ、C(O)O - (C₁ - C₄ - アルキル)、O - (C₁ - C₄ - アルキル) - CO₂H、N(R^{x1})(R^{x2})、C(O)N(R^{x1})(R^{x2})、C₁ - C₄ - アルキル - N(R^{x1})(R^{x2})、-NR^{x3} - C(O) - N(R^{x1})(R^{x2})、NR^{x3} - C(O)O - (C₁ - C₄ - アルキル)、-N(R^{x3}) - SO₂ - R^{x4}、フェニル、CN、-SF₅、-OSF₅、-SO₂R^{x4}、-SR^{x4} およびトリメチルシリルからなる群から選択され、R^{x1}、R^{x2}、R^{x3} および R^{x4} は互いに独立に水素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルキルおよび C₃ - C₆ - シクロアルキルからなる群から選択され、または R^{x1} および R^{x2} がそれらが結合している N 原子とともに 3 から 7 員の窒素複素環を形成しており、それは環員として O、N、S、SO および SO₂ の群から選択される 1、2 もしくは 3 個の別の異なるもしくは同一のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を有していても良く、C₁ - C₄ - アルキルから選択される 1、2、3、4、5 もしくは 6 個の置換基を有していても良く；

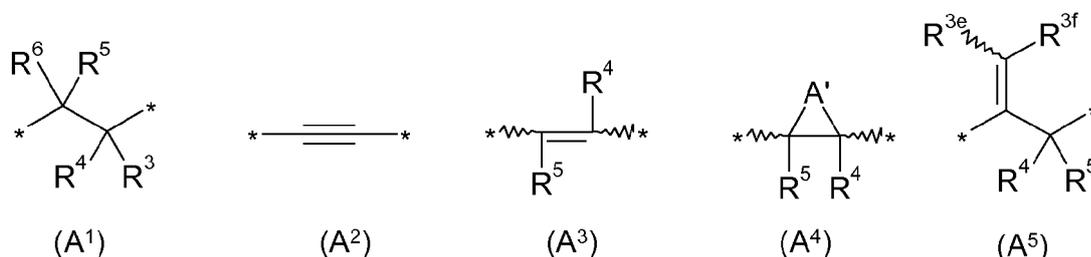
または隣接する炭素原子で結合している 2 個の基 R^x が縮合した 5 員もしくは 6 員の飽和炭素環基または O、S および N から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を環員として有する縮合した 5 員もしくは 6 員の複素環基を形成していても良く；

R¹ は、部分 Y¹ - C_yc¹ であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CNおよび $NR^{x1}R^{x2}$ からなる群から選択され；

A は、下記の基 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 または A^5 ：

【化2】



(式中、*は、それぞれH e tおよび窒素原子への結合箇所を示す。)のうちの一つを表し；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は互いに独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルからなる群から選択され、または基がそれらが結合している炭素原子とともに、環員として1個もしくは2個の隣接しないヘテロ原子を有する飽和3から6員炭素環もしくは飽和3から6員複素環を形成しており、前記炭素環および前記複素環は置換されていないか、フッ素およびメチルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基を有していても良く、または基 R^3 、 R^4 または基 R^5 、 R^6 がそれらが結合している炭素原子とともに、環員として1個もしくは2個の隣接しないヘテロ原子を有する飽和3から6員炭素環もしくは飽和3から6員複素環を形成しており、前記炭素環および前記複素環は置換されていないか、フッ素およびメチルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基を有していても良く；

A は、O、 NR^{3a} 、 $CR^{3b}R^{3c}$ または直鎖 $C_2 - C_3$ -アルカンジイルであり、 $C_2 - C_3$ -アルカンジイルの CH_2 -部分の一つが酸素または NR^{3a} によって置き換わっていても良く、 $C_2 - C_3$ -アルカンジイルの水素原子のうち1、2、3もしくは4個が基 R^{3d} によって置き換わっていても良く、

R^{3a} は水素または $C_1 - C_4$ -アルキルであり、

R^{3b} 、 R^{3c} は互いに独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され、または R^{3b} および R^{3c} が一体となって $C_2 - C_3$ -アルカンジイルを形成しており；

R^{3d} は、ハロゲンおよび $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され；

R^{3e} 、 R^{3f} は互いに独立に、水素および $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され；

R^7 は、水素、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルファニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CN、 $NR^{x1}R^{x2}$ 、 $NR^{x1}R^{x2} - C_1 - C_4$ -アルコキシおよび部分 $Y^2 - Cy^c^2$ からなる群から選択され；

R^8 は、水素、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、トリメチルシリル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CN、 $NR^{x1}R^{x2}$ 、 $NR^{x1}R^{x2} - C_1 - C_4$ -アルコキシおよび部分 $Y^2 - Cy^c^2$ からなる群から選択され；

キシ - C₁ - C₄ - アルコキシ、C₂ - C₄ - アルケニルオキシ、C₁ - C₄ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CNおよびNR^x1R^x2からなる群から選択され；

R⁹は、水素、ハロゲン、OH、C₁ - C₄ - アルキル、トリメチルシリル、C₁ - C₄ - アルキルスルファニル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - アルキルスルファニル - C₁ - C₄ - アルコキシ、C₂ - C₄ - アルケニルオキシ、C₁ - C₄ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CN、NR^x1R^x2、NR^x1R^x2 - C₁ - C₄ - アルコキシおよび部分Y³ - Cy c³からなる群から選択され；

Y¹、Y²、Y³は互いに独立に、化学結合、CH₂、O、O - CH₂、NR^y、NR^y - CH₂、NR^y - S(O)₂、S、S(O)、S(O)₂、1, 2 - エタンジイル、1, 2 - エテンジイルまたは1, 2 - エチンジイルであり、R^yは、水素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルキルカルボニル、C₁ - C₄ - アルキルスルホニル、C₁ - C₄ - フルオロアルキルスルホニルからなる群から選択され；

Cy c¹、Cy c²、Cy c³は互いに独立に、フェニル、ナフチル、4から8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環基、飽和もしくは部分不飽和の7から10員の二環式複素環基、5員もしくは6員の単環式ヘタリール、および8から10員の二環式ヘタリールからなる群から選択される基であり、前記飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環基および二環式複素環基は環員としてO、S、SO、SO₂およびNから選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子もしくはヘテロ原子含有基を有しており、前記5員もしくは6員の単環式ヘタリールおよび前記8から10員の二環式ヘタリールは環員としてO、SおよびNから選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子を有しており、

フェニル、ナフチル、前記飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環基および二環式複素環基ならびに前記単環および芳香族二環式複素環基は置換されていないか、1、2、3、4もしくは5個の基R^c1または1個の基Y - R^c2および0、1、2、3もしくは4個の基R^c1を有しており；

R^c1は、水素、ハロゲン、OH、CN、NO₂、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - アルキルスルファニル、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルコキシ、シアノ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルコキシ、C₁ - C₄ - アルキルスルホニル、C(O)R^a、Z - C(O)OR^b、Z - C(O)NR^cR^d、S(O)₂NR^cR^dおよびZ - NR^eR^fから選択され、

R^aは、C₁ - C₄ - アルキルおよびC₁ - C₄ - フルオロアルキルからなる群から選択され、

R^bは、水素、C₁ - C₄ - アルキル、C₂ - C₄ - アルケニルおよびC₁ - C₄ - フルオロアルキルからなる群から選択され、

R^c、R^dは、水素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシおよびC₁ - C₄ - フルオロアルコキシからなる群から選択され、

R^e、R^fは、水素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシおよびC₁ - C₄ - フルオロアルコキシからなる群から選択され、

Zは共有結合またはC₁ - C₄ - アルカンジイルであり、

または隣接する炭素原子に結合している2個の基R^c1が、環員としてO、SおよびNから選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する縮合した5員もしくは6員の炭素環基または縮合した5員もしくは6員の複素環基を形成していても良く；

または同一の炭素原子に結合した2個の基R^c1が、環員としてO、SおよびNから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有するスピロ5員もしくは6員の炭素環基ま

たはスピロ5員もしくは6員の複素環基を形成していても良く、

または同一の炭素原子に結合した2個の基 $R^C 1$ が酸素原子を形成していても良く、
前記縮合基および前記スピロ基は置換されていないか、1、2、3もしくは4個の基 $R^C 3$ を有しており；

Y は、化学結合、 CH_2 、 O 、 $O-CH_2$ 、 $S(O)_2$ 、 NR^y 、 NR^y-CH_2 または $NR^y-S(O)_2$ であり、 R^y は、水素、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルキルカルボニル、 C_1-C_4 -アルキルスルホニル、 C_1-C_4 -フルオロアルキルスルホニルからなる群から選択され；

$R^C 2$ は、フェニル、3から7員の飽和もしくは部分不飽和の単環炭素環基、環員として O 、 S および N から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する3から7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環基、および環員として O 、 S および N から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員のヘテロ芳香族基からなる群から選択される炭素環もしくは複素環基であり、前記炭素環基および前記複素環基は置換されていないか、1、2、3、4もしくは5個の基 $R^C 3$ を有しており；

$R^C 3$ は、水素、ハロゲン、 OH 、 CN 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、シアノ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -フルオロアルキル、 C_1-C_4 -フルオロアルコキシ、 C_2-C_6 -アルケニル、 $C(O)R^a$ 、ベンジル、 $Z-C(O)OR^b$ 、 $Z-C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ および $Z-NR^eR^f$ から選択され、 Z 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e および R^f は上記で定義の通りであるか、同一原子で結合している2個の基 $R^C 3$ が酸素原子を形成していても良く；

ただし、 X^3 が $X^4=C(R^8)$ である場合、基 R^1 、 R^7 および R^9 のうちの一つまたは二つが、それぞれ部分 Y^1-Cyc^1 、 Y^2-Cyc^2 または Y^3-Cyc^3 であり；

ただし、 X^3 が $X^5=C(R^9)$ である場合、基 R^1 、 R^7 および R^9 のうちの一つまたは二つが、それぞれ部分 Y^1-Cyc^1 、 Y^2-Cyc^2 または Y^3-Cyc^3 であり；

次の化合物：

6-メチル-5-フェニル-3-[2-(2-ピリジニル)エチル]-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-(3H)-オン、

5-フェニル-3-[2-(4-ピリジニル)エチル]-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-(3H)-オン、

5-(4-メチルフェニル)-3-[2-(2-ピリジニル)エチル]-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-(3H)-オン、

5-(2-フラニル)-3-[1-メチル-2-(3-ピリジニル)エチル]-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-(3H)-オン、

5-(2-チエニル)-3-[1-メチル-2-(3-ピリジニル)エチル]-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-(3H)-オン、

5-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(2-ピリジニル)エチル]-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-(3H)-オン、

5-(4-メチルフェニル)-3-[2-(4-ピリジニル)エチル]-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-(3H)-オン、

5-フェニル-3-[2-(2-ピリジニル)エチル]-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-(3H)-オンおよび

5-フェニル-3-[2-(4-オキソ-5-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-(3H)-3-イル)エチル]-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-(3H)-オンは除く。]

【請求項2】

X^3 が O 、 S または $-X^4=C(R^8)-$ であり、 $C(R^8)$ が R^2 を有する炭素原子に結合しており；

X^4 が N または C - R⁹ であり ;

H e t が、

i . 置換されていないか、1、2、3もしくは4個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良い環員として1個もしくは2個の窒素原子を有する単環式 C - 結合 6 員ヘタリール、

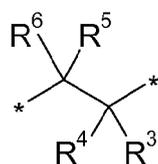
i i . 環員として1個もしくは2個の窒素原子および適宜に O、S および N から選択される別のヘテロ原子を有する縮合二環式ヘタリール、ベンゾチエニルまたはベンゾフリル (二環式ヘタリール、ベンゾチエニルおよびベンゾフリルは互いに独立に、置換されていないか、1、2、3もしくは4個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良い。)、および

i i i . 環員として1個もしくは2個の窒素原子および適宜に O、S および N から選択される別のヘテロ原子を有する単環式ヘタリール基を有し、単環式ヘタリールに加えて、1、2もしくは3個の同一もしくは異なる置換基 R^x を有していても良いフェニルから選択され、

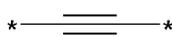
R^x が、H、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、OH、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、O - C₃ - C₆ - シクロアルキル、ベンジルオキシ、C(O)O - (C₁ - C₄ - アルキル)、O - (C₁ - C₄ - アルキル) - CO₂H、N(R^{x1})(R^{x2})、C(O)N(R^{x1})(R^{x2})、C₁ - C₄ - アルキル - N(R^{x1})(R^{x2})、-NR^{x3} - C(O) - N(R^{x1})(R^{x2})、NR^{x3} - C(O)O - (C₁ - C₄ - アルキル)、-N(R^{x3}) - SO₂ - R^{x4}、フェニル、CN、-SF₅、-OSF₅、-SO₂R^{x4}、-SR^{x4} およびトリメチルシリルからなる群から選択され、R^{x1}、R^{x2}、R^{x3} および R^{x4} は互いに独立に、水素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルキルおよび C₃ - C₆ - シクロアルキルからなる群から選択され、または R^{x1} および R^{x2} がそれらが結合している N 原子とともに、3 から 7 員の窒素複素環を形成しており、それは O、N、S、S O および S O₂ の群から選択される 1、2 もしくは 3 個のさらに別の異なるもしくは同一のヘテロ原子もしくはヘテロ原子含有基を環員として有していても良く、C₁ - C₄ - アルキルから選択される 1、2、3、4、5 もしくは 6 個の置換基を有していても良く ;

A が、下記の基 A¹、A²、A³ または A⁴ :

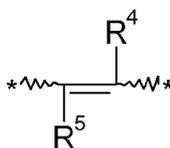
【化 3】



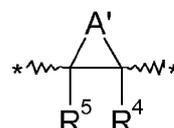
(A¹)



(A²)



(A³)



(A⁴)

(式中、* は、それぞれ H e t および窒素原子への結合箇所を示す。) のうちの一つを表し ;

R³、R⁴、R⁵、R⁶ が互いに独立に、水素、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、トリメチルシリル、C₁ - C₄ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - フルオロアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキルからなる群から選択され、または基がそれらが結合している炭素原子とともに、環員として1個もしくは2個の隣接しないヘテロ原子を有する飽和 3 から 6 員炭素環もしくは飽和 3 から 6 員複素環を形成しており、前記炭素環および前記複素環は置換されていないか、フッ素およびメチルから選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基を有していても良く、または基 R³、R⁴ または基 R⁵、R⁶ がそれらが結合している炭素原子とともに、環員として1個もしくは2個の隣接しないヘテロ原子を有する飽和 3 から 6 員炭素環もしくは飽和 3 から 6 員複素環を形成しており、前記炭素環および前

記複素環は置換されていないか、フッ素およびメチルから選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基を有していても良く；

A が、O、 NR^{3a} 、 $\text{CR}^{3b}\text{R}^{3c}$ または直鎖 $\text{C}_2 - \text{C}_3$ - アルカンジイルであり、 $\text{C}_2 - \text{C}_3$ - アルカンジイルの CH_2 - 部分のうちの一つが酸素または NR^{3a} によって置き換わっていても良く、 $\text{C}_2 - \text{C}_3$ - アルカンジイルの水素原子のうち 1、2、3 もしくは 4 個が基 R^{3d} によって置き換わっていても良く、

R^{3a} が水素または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキルであり、

R^{3b} 、 R^{3c} が互いに独立に、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキルからなる群から選択され、または R^{3b} および R^{3c} が一体となって $\text{C}_2 - \text{C}_3$ - アルカンジイルを形成しており；

R^{3d} が、ハロゲンおよび $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキルからなる群から選択され；

R^8 が、水素、ハロゲン、OH、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、トリメチルシリル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ - アルケニルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - フルオロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - フルオロアルコキシ、1、2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CN および $\text{NR}^{\times 1}\text{R}^{\times 2}$ からなる群から選択され；

R^9 が、水素、ハロゲン、OH、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、トリメチルシリル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキルスルファニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキルスルファニル - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ - アルケニルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - フルオロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - フルオロアルコキシ、1、2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピル、CN、 $\text{NR}^{\times 1}\text{R}^{\times 2}$ 、 $\text{NR}^{\times 1}\text{R}^{\times 2} - \text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシおよび部分 $\text{Y}^3 - \text{C}_y\text{c}^3$ からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X^3 が、O、S、 $-\text{X}^4 = \text{C}(\text{R}^8) -$ から選択され、 $\text{C}(\text{R}^8)$ が R^2 を有する炭素原子に結合している、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

A が、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 から選択される、請求項 1 から 3 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

X^2 が、 $\text{C} - \text{R}^7$ である、請求項 1 から 4 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^7 が、水素または $\text{Y}^2 - \text{C}_y\text{c}^2$ である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

X^1 が、N である、請求項 1 から 6 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

X^1 が、CH である、請求項 1 から 6 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

X^3 が、S である、請求項 1 から 8 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

X^3 が、O である、請求項 1 から 8 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

X^3 が、 $\text{C}(\text{R}^9) = \text{C}(\text{R}^8)$ である、請求項 1 から 8 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

X^3 が、 $\text{N} = (\text{C}\text{R}^9)$ である、請求項 1 から 8 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R⁹ が、水素または Y³ - C y c³ である、請求項 11 または 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

X³ が、N = C (R⁸) である、請求項 1 から 8 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

R⁸ が、水素である請求項 11 または 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R² が、水素、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、1、2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択される、請求項 1 から 15 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

R² が、水素である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

A が、A¹ である、請求項 1 から 17 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

R³、R⁴ が水素およびフッ素から選択される、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R⁵ および R⁶ が、互いに独立に、水素、フッ素およびメチルからなる群から選択される請求項 18 または 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

A が、A² である、請求項 1 から 17 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

A が、A³ である、請求項 1 から 17 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

R⁴、R⁵ が、水素およびフッ素から選択される、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

A が、A⁴ である、請求項 1 から 17 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 25】

A が、C R^{3 b} R^{3 c} であり、R^{3 b} および R^{3 c} が互いに独立に水素、フッ素およびメチルからなる群から選択され、またはそれらが一緒に C H₂ C H₂ を形成している、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R^{3 b} および R^{3 c} が、水素である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

A が、A⁵ である、請求項 1 から 17 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 28】

R^{3 e}、R^{3 f}、R⁴ および R⁵ が、それぞれ水素である請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

H e t が、環員として 1 個もしくは 2 個の窒素原子を有する C - 結合 6 員単環式ヘタリール、ベンゾフリルおよび環員として 1 個もしくは 2 個の窒素原子を有しており、環員として O、S および N からのさらなるヘテロ原子を有していても良い C - 結合縮合二環式ヘタリールからなる群から選択され；

単環式ヘタリール、ベンゾフリルおよび二環式ヘタリールが置換されていなくても良く、1、2、3 もしくは 4 個の置換基 R^x を有していても良い、請求項 1 から 28 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 30】

H e t が、A に結合している炭素原子に隣接する位置にある少なくとも 1 個のイミノ - 窒素を環員として有する、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

H e t が、2 - ピリジル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、2 - ピラジニル、3 - ピリダジニル、2 - キノリニル、3 - イソキノリニル、2 - キナゾリニル、2 - キノキサリニル、1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル、1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 1 - イル、ベンゾオキサゾール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル、チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル、イミダゾ - [2, 1 - b] - チアゾール - 6 - イルおよび 1, 2, 4 - トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルからなる群から選択され、前記基がフッ素、塩素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1, 2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されているも良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルから選択される 1, 2 もしくは 3 個の基を有しているも良い請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

Y¹、Y² および Y³ が、互いに独立に、化学結合、O および NH からなる群から選択される請求項 1 から 31 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 33】

Y¹、Y² および Y³ が、それぞれ化学結合である、請求項 1 から 32 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

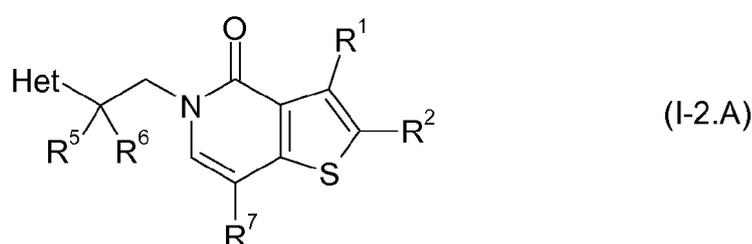
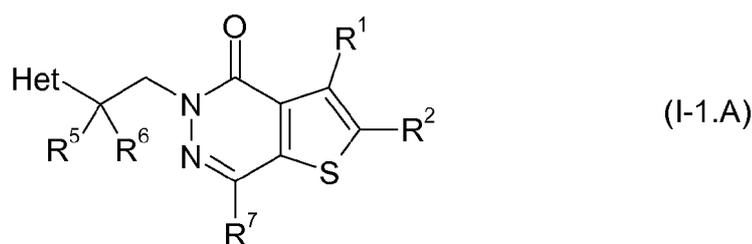
【請求項 34】

Q が、O である、請求項 1 から 33 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 35】

下記式 I - 1 . A または I - 2 . A のものである、請求項 1 から 34 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【化 4】

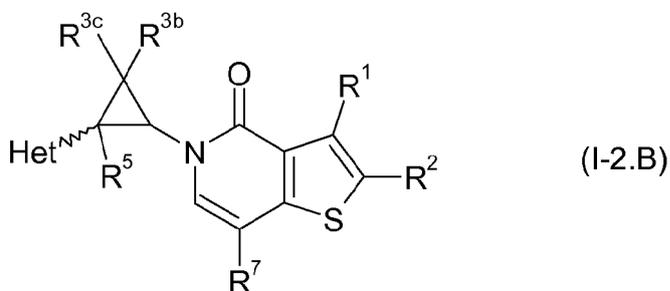
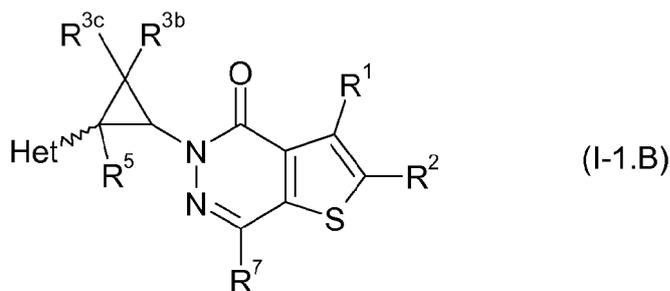


(式中、H e t、R¹、R²、R⁵、R⁶ および R⁷ は、請求項 1 から 34 のうちのいずれか 1 項で定義の通りである。)

【請求項 36】

下記式 I - 1 . B または I - 2 . B のものである、請求項 1 から 34 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【化5】

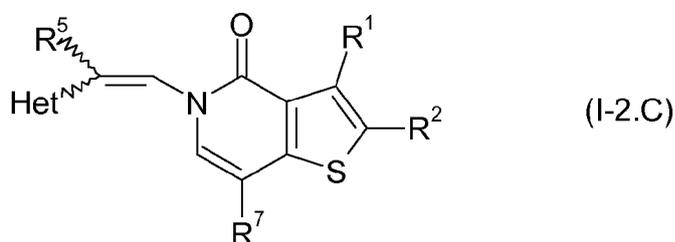
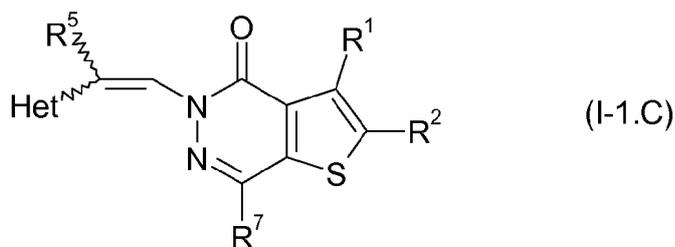


(式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^7 は、請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りであり、 R^5 は水素である。)

【請求項37】

下記式I-1.CまたはI-2.Cのものである、請求項1から34のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【化6】



(式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^5 および R^7 は、請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

【請求項38】

R^1 が、基 $Y^1 - Cyc^1$ であり、 R^7 が、水素、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよび $Y^2 - Cyc^2$ からなる群から選択される、請求項35、36または37のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項39】

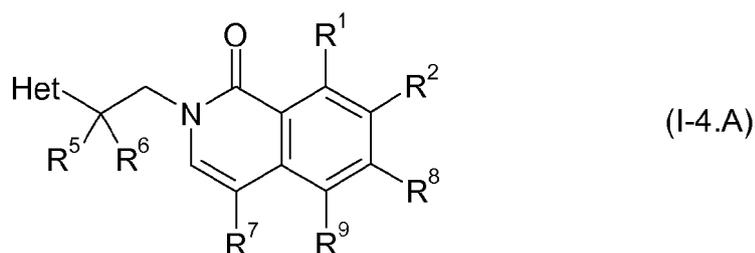
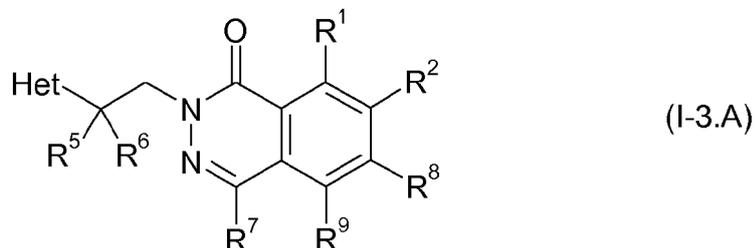
R^1 が、水素、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 C_1

- C₄-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択され、R⁷が部分Y²-Cyc²である、請求項35、36または37のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項40】

下記式I-3・AまたはI-4・Aのものである、請求項1から34のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【化7】

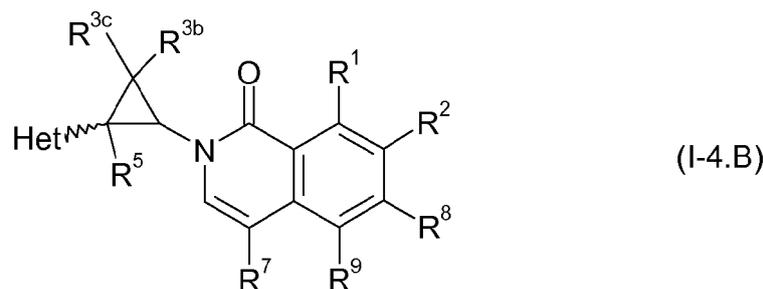
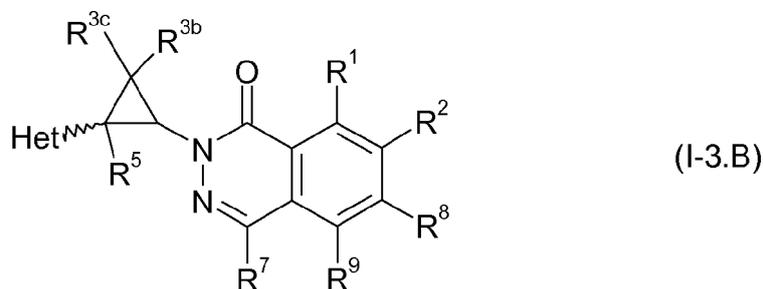


(式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は、請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

【請求項41】

下記式I-3・BまたはI-4・Bのものである、請求項1から34のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【化8】

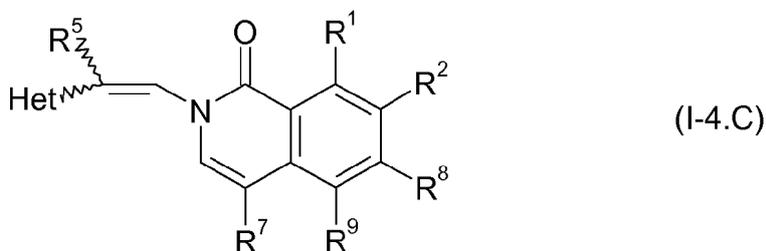
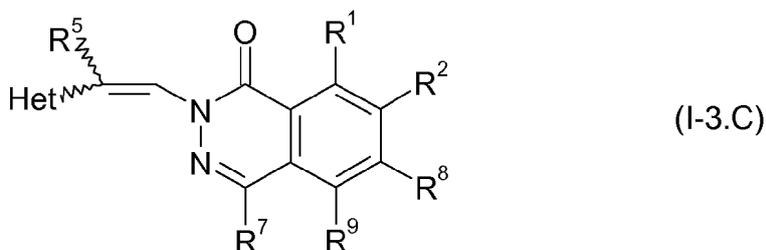


(式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁷、R⁸およびR⁹は、請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りであり、R⁵は水素である。)

【請求項42】

下記式 I - 3 . C または I - 4 . C のものである、請求項 1 から 3 4 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【化 9】



(式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁷、R⁸ および R⁹ は、請求項 1 から 3 5 のうちのいずれか 1 項で定義の通りである。)

【請求項 4 3】

R¹ が、基 Y¹ - Cyc¹ であり、R⁷ および R⁹ が互いに独立に、水素、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、1、2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびそれぞれ Y² - Cyc² または Y³ - Cyc³ からなる群から選択される、請求項 4 0、4 1 または 4 2 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

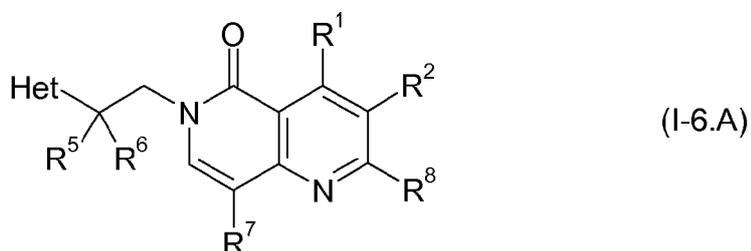
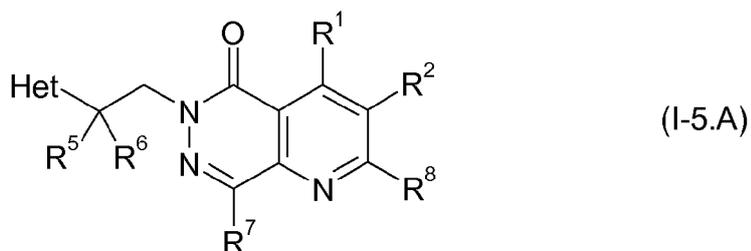
【請求項 4 4】

R¹ が、水素、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、1、2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択され、R⁷ および R⁹ が互いに独立に、水素、フッ素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₂ - フルオロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₂ - フルオロアルコキシ、1、2 もしくは 3 個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびそれぞれ Y² - Cyc² または Y³ - Cyc³ からなる群から選択され、ただし R⁷ が Y² - Cyc² であるか、R⁹ が Y³ - Cyc³ である、請求項 4 0、4 1 または 4 2 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 5】

下記式 I - 5 . A または I - 6 . A のものである、請求項 1 から 3 4 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【化 1 0】

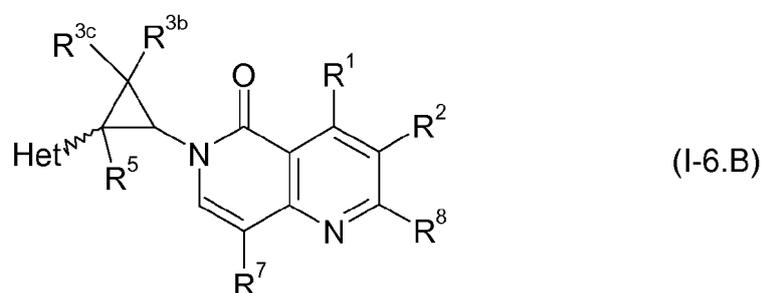
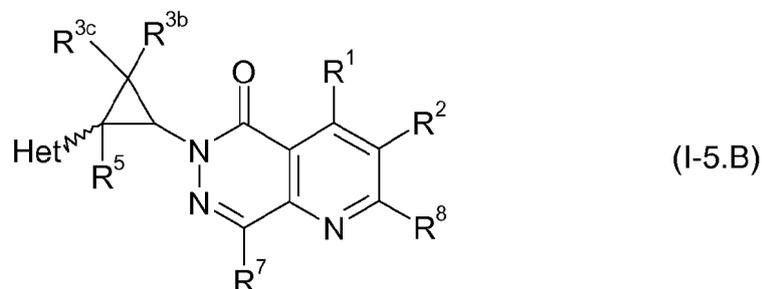


(式中、Het、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、請求項1から34のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

【請求項46】

下記式I-5.BまたはI-6.Bのものである、請求項1から34のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【化 1 1】

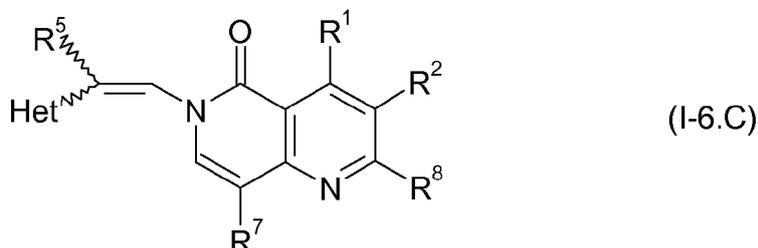
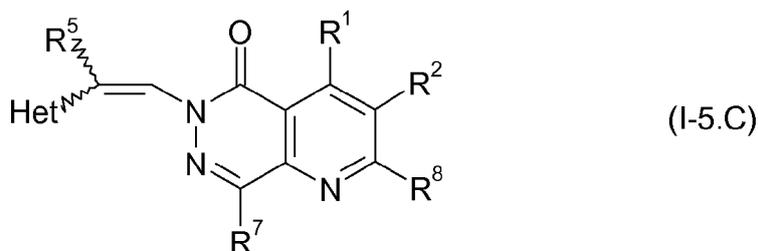


(式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁷およびR⁸は、請求項1から34のうちのいずれか1項で定義の通りであり、R⁵は水素である、)

【請求項47】

下記式I-5.CまたはI-6.Cのものである、請求項1から34のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【化 1 2】



(式中、Het、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^7 および R^8 は、請求項1から34のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

【請求項48】

R^1 が、基 $Y^1 - Cyc^1$ であり、 R^7 が水素、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されているも良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよび $Y^2 - Cyc^2$ からなる群から選択される、請求項45、46または47のうちのいずれか1項に記載の化合物。

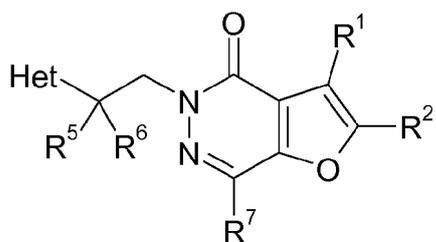
【請求項49】

R^1 が、水素、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されているも良いシクロプロピルおよびフッ素化シクロプロピルからなる群から選択され、 R^7 が $Y^2 - Cyc^2$ である、請求項45、46または47のうちのいずれか1項に記載の化合物。

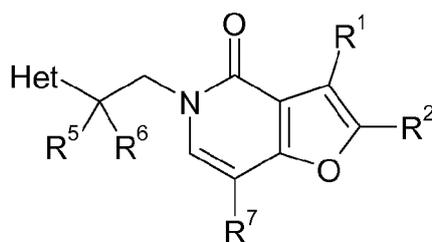
【請求項50】

下記式I-7.A、I-8.A、I-7.B、I-8.B、I-7.C、I-8.Cのものである、請求項1から34のうちのいずれか1項に記載の化合物。

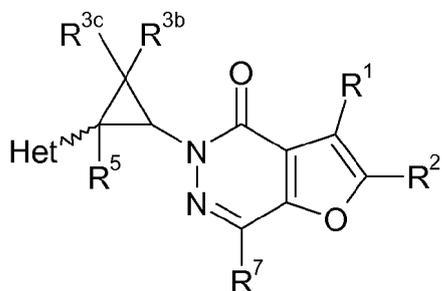
【化 1 3】



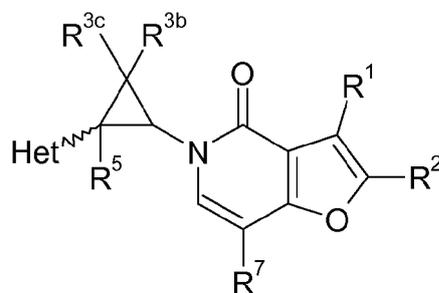
(I-7.A)



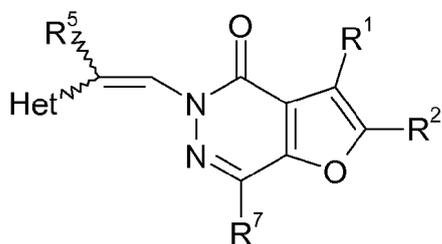
(I-8.A)



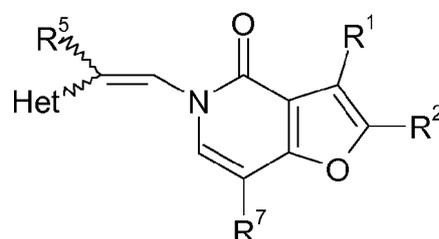
(I-7.B)



(I-8.B)



(I-7.C)



(I-8.C)

(式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、請求項1から35のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

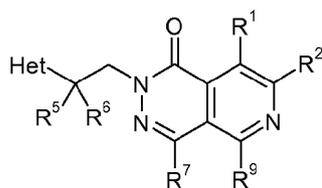
【請求項51】

R¹が、基Y¹-Cyc¹であり、R⁷が水素、フッ素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびY²-Cyc²からなる群から選択される、請求項50に記載の化合物。

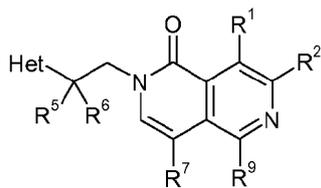
【請求項52】

下記式のものである請求項1から34のうちのいずれか1項に記載の化合物。

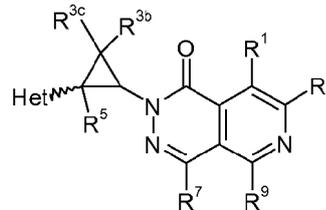
【化 1 4】



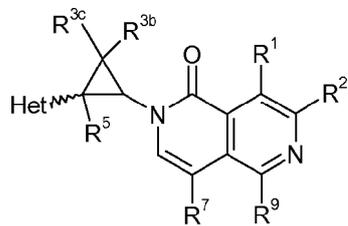
(I-9.A)



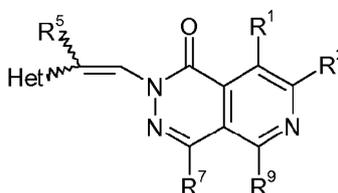
(I-10.A)



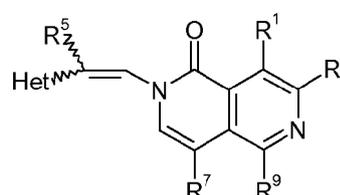
(I-9.B)



(I-10.B)



(I-9.C)



(I-10.C)

(式中、Het、R¹、R²、R^{3b}、R^{3c}、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁹は請求項1から34のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

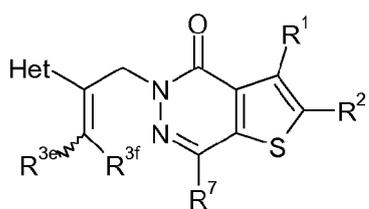
【請求項53】

R¹が、基Y¹-Cyc¹であり、R⁷およびR⁹が互いに独立に、水素、フッ素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよびそれぞれY²-Cyc²またはY³-Cyc³からなる群から選択される、請求項52に記載の化合物。

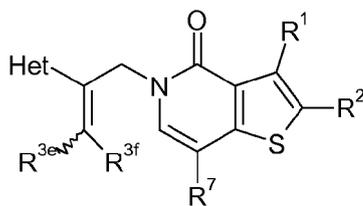
【請求項54】

下記式I-1.D、I-2.D、I-3.D、I-4.D、I-5.D、I-6.D、I-7.D、I-8.D、I-9.D、I-10.Dのものである、請求項1から34のうちのいずれか1項に記載の化合物。

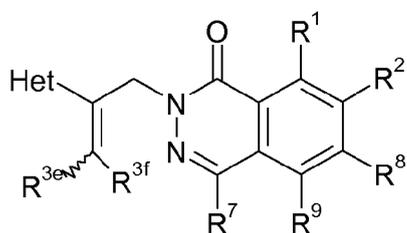
【化 1 5】



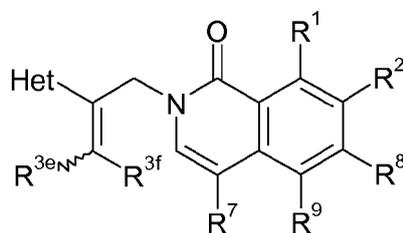
(I-1.D)



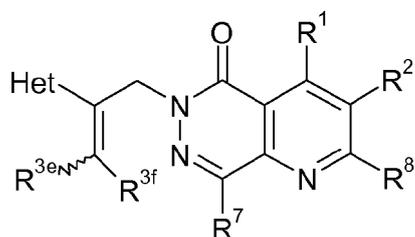
(I-2.D)



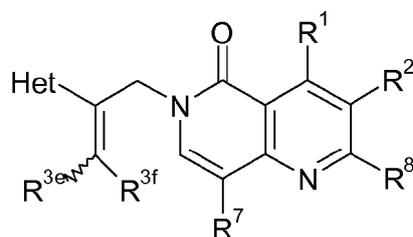
(I-3.D)



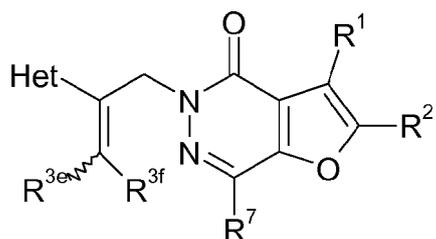
(I-4.D)



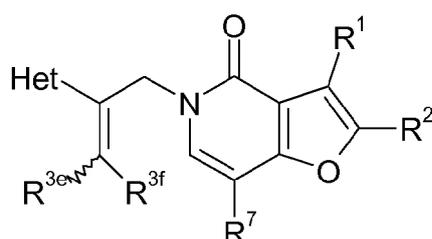
(I-5.D)



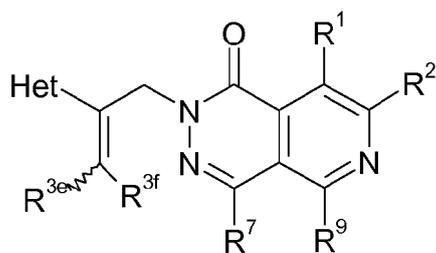
(I-6.D)



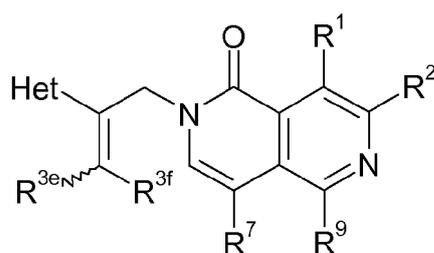
(I-7.D)



(I-8.D)



(I-9.D)



(I-10.D)

(式中、Het、R¹、R²、R^{3e}、R^{3f}、R⁷、R⁸およびR⁹は請求項1から34のうちのいずれか1項で定義の通りである。)

【請求項55】

R^1 が、基 $Y^1 - Cyc^1$ であり、 R^7 が水素、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_2$ -フルオロアルコキシ、1、2もしくは3個のメチル基によって置換されていても良いシクロプロピル、フッ素化シクロプロピルおよび $Y^2 - Cyc^2$ からなる群から選択される、請求項54に記載の化合物。

【請求項56】

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^6 が存在する場合、それらが水素である、請求項35から55のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項57】

Cyc^1 が飽和の4、5、6、7もしくは8員単環式複素環および飽和の7、8、9もしくは10員二環式複素環からなる群から選択され、前記単環式複素環および前記二環式複素環が1個の窒素もしくは酸素原子を環員として有し、O、S、S(=O)、S(=O)₂ およびNからなる群から選択される1個のさらなるヘテロ原子もしくはヘテロ原子基を環員として有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環が置換されていないか1、2、3、4もしくは5個の基 R^{C1} または1個の基 $Y - R^{C2}$ および0、1、2、3もしくは4個の基 R^{C1} を有しており、 R^{C1} 、 R^{C2} およびY が請求項1で定義の通りである、請求項1から56のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項58】

$Y^1 - Cyc^1$ が、1-ピペリジニル、4,4-ジフルオロ-1-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-メチル-4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、モルホリン-4-イル、アゼパン-1-イル、1,4-オキシアゼパン-4-イル、ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピロール-5-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、チオモルホリン-4-イル、1-オキシチオモルホリン-4-イル、N-(オキセタン-3-イル)アミノ、1,1-ジオキシチオモルホリン-4-イルおよびオキセタン-3-イルアミノからなる群から選択される、請求項1から57のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項59】

Cyc^1 が、フェニル、5員もしくは6員の単環式ヘタリールおよび9員もしくは10員の二環式ヘタリールからなる群から選択され、ヘタリールがO、SおよびNから選択される1個のヘテロ原子を環員として有し、1個もしくは2個のさらなる窒素原子を環員として有していても良く、フェニルおよび前記ヘタリール基が置換されていないか、互いに独立に1、2、3、4もしくは5個の基 R^{C1} を有している、請求項1から56のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項60】

Y^1 が、化学結合であり、 Cyc^1 がフェニル；ピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される5員もしくは6員の単環式ヘタリール；インドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラゾリルおよびベンゾフリルからなる群から選択される9員もしくは10員の二環式ヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよびヘタリールは置換されていないかフッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよびNH₂ からなる群から選択される1、2もしくは3個の基 R^{C1} を有しており、または Cyc^1 がフェニルである場合、隣接する炭素原子に結合している2個の基 R^{C1} が、それらが結合しているフェニル環とともに、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-5-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-6-イル、ベンゾ-1,3-ジオキサラン-5-イル、ベンゾ-1,3-ジオキサラン-6-イル、ベンゾ-1,4-ジオキサン-5-イル、ベンゾ-1,4-ジオキサン-6-イル、ベンゾ-1,5-ジオキセパン-6-イルおよびベンゾ-1,4-ジオキセパン-7-イルから選択される二環式複素環基を形成している

、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 61】

Cyc² および Cyc³ が、互いに独立に、飽和の 4、5、6、7 もしくは 8 員単環式複素環および飽和の 7、8、9 もしくは 10 員二環式複素環からなる群から選択され、前記単環式複素環および前記二環式複素環が 1 個の窒素もしくは酸素原子を環員として有し、O、S、S(=O)、S(=O)₂ および N からなる群から選択される 1 個のさらなるヘテロ原子もしくはヘテロ原子基を環員として有していても良く、前記飽和単環式複素環および前記飽和二環式複素環が置換されていないか 1、2、3、4 もしくは 5 個の基 R^{C1} または 1 個の基 Y - R^{C2} および 0、1、2、3 もしくは 4 個の基 R^{C1} を有しており、R^{C1}、R^{C2} および Y が請求項 1 で定義の通りである、請求項 1 から 60 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 62】

Y² - Cyc² および Y³ - Cyc³ が、互いに独立に、フェニル；ピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される 5 員もしくは 6 員の単環式ヘタリール；インドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラゾリルおよびベンゾフリルからなる群から選択される 9 員もしくは 10 員の二環式ヘタリールからなる群から選択され、フェニルおよびヘタリールは置換されていないかフッ素、塩素、CN、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよび NH₂ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の基 R^{C1} を有しており、または Cyc² もしくは Cyc³ がフェニルである場合、隣接する炭素原子に結合している 2 個の基 R^{C1} が、それらが結合しているフェニル環とともに、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-5-イル、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-6-イル、ベンゾ-1,3-ジオキサラン-5-イル、ベンゾ-1,3-ジオキサラン-6-イル、ベンゾ-1,4-ジオキサラン-5-イル、ベンゾ-1,4-ジオキサラン-6-イル、ベンゾ-1,5-ジオキサセパン-6-イルおよびベンゾ-1,4-ジオキサセパン-7-イルから選択される二環式複素環基を形成している、請求項 60 に記載の化合物。

【請求項 63】

3,7-ジ(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 7-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 3,7-ジ(ピリジン-4-イル)-5-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 3-(4-メチルフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 3-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 3-(4-エチルフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン；
 4-{4-オキソ-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリダジン-3-イル}ベンゾニトリル；
 3-(4-メトキシフェニル)-5-[2-(キノリン-2-イル)エチル]チエノ[

- 2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (4 - エトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 (4 - { 4 - オキソ - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 4, 5 - ジヒドロ } フェニル) アセトニトリル ;
 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - メチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - エチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - エトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [3 - (メトキシメチル) フェニル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 - エトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [3 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [4 - オキソ - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) - 4, 5 - ジヒドロ - } チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 3 - イル } - ベンゾニトリル ;
 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 N, N - ジメチル - 3 - { 4 - オキソ - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 4, 5 - ジヒドロ } チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 3 - イル } ベンズアミド ;
 3 - (3 - メチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (チオフェン - 2 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) - 5 H - チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 - オン ;
 3 - (1 H - インドール - 6 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チ

エノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (4 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (フラン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (キノリン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (イソキノリン - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) - 5 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 - オン ;
 3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) - 5 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 - オン ;
 3 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [6 - (モルホリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (キノリン - 6 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - [1 - (2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 2 - { 4 - オキソ - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 3 - イル } - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;
 3 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

- 3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 3 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 3 - (4, 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 3 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 3 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 3 - メチル - 4 - {4 - オキソ - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 3 - イル} ベンゾニトリル;
- 5 - [2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2, 2 - ジフルオロ - 2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) エチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 5 - [2 - (7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン;
- 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 8 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (4 - メチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - [4 - (プロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (4 - エチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 4 - {4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル} ベンゾニトリル;
- 8 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- (4 - {4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル} フェニル) アセトニトリル;
- 8 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (2 - クロロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (2 - メチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (2 - エチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン;

- 8 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 3 - {4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル} ベンゾニトリル ;
- 8 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- N , N - ジメチル - 3 - {4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル} ベンズアミド ;
- 8 - (3 - メチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 8 - (チオフェン - 2 - イル) フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (3 , 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (1H - インドール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (1H - インドール - 6 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (キノリン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (1H - インドール - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2H - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 7 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;
- 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2H) - オン ;

- 8 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - [1 - (2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - { 4 - オキソ - 3 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル } - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;
- 8 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (ナフタレン - 2 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - フェニル - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

- 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (4, 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピリジン - 3 - イル)フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル)フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル)フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピリミジン - 5 - イル)フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル)フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (モルホリン - 4 - イル)フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル)フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (5, 5 - ジフルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピペラジン - 1 - イル)フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - [4 - (クロロメチル) - 4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピペリジン - 1 - イル)フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- 8 - (2, 3 - ジヒドロ - 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン;
- ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - [4 - (トリフルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル]フタラジン - 1 (2 H) - オン;

- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (7 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - ({ [(3 a R , 4 S , 6 a S) - 2 - ベンジルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 4 - イル] メチル } アミノ) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- (3 R) - 3 - ({ 3 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル } アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;
- 8 - (2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 , 4 - オキシアゼパン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 4 - { 3 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル } - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル ;
- 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - (1 , 1 - ジオキシドチオ - モルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (ピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (モルホリン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - (モルホリン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 3 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (3 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル) エチル) チエノ [3

- , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (2 - オキソインドリン - 6 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 5 - [2 - (5 - エチルピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 5 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 4 - (4 - オキソ - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル) エチル) - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) カルボン酸 tert - ブチル ;
- 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) - 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 4 - (4 - オキソ - 5 - (2 - キノリン - 2 - イル) エチル) - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 カルボン酸 tert - ブチル ;
- 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - メチル - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) エチル] チエノ [2 , 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
- (R) - 3 - (3 - (2 - (イミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- (E) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) ビニル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ (ラセミ) 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ (+) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ (-) - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- アンチ (ラセミ) 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- アンチ (+) 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- アンチ (-) 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
- (E) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - ビニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;
- アンチ (ラセミ) 8 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - シクロプロ

ロピル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

アンチ (+) 8 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - シクロプロピル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

アンチ (-) 8 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (2 - キノリン - 2 - イル - シクロプロピル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン

からなる群から選択される化合物、ならびに該化合物の N - オキサイド、プロドラッグ、互変異性体および水和物、ならびにそれらの医薬として許容される塩。

【請求項 64】

7 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - (2 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) エチル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

5 - (2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (キノリン - 2 - イル) アリル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン ;

シン 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

アンチ 3 - (ピリダジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

シン 3 - (ピリダジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

アンチ 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

シン 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;

アンチ 8 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 8 - (ピリダジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (ピリダジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 8 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 8 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

アンチ 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

シン 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)
)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロ
 ピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピ
 ル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2
 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 -
 イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シ
 クロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シ
 クロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - ((3 S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリ
 ン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - ((3 S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン
 - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル
)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - モルホリノ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノ
 リン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - モルホリノ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノ
 リン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 1 - (1 - オキソ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 1 ,
 2 - ジヒドロイソキノリン - 8 - イル)ピペリジン - 4 - カルボニトリル ;
 シン 1 - (1 - オキソ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 1 , 2
 - ジヒドロイソキノリン - 8 - イル)ピペリジン - 4 - カルボニトリル ;
 アンチ 8 - ((3 R , 4 R) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)
 - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン
 ;
 シン 8 - ((3 R , 4 R) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) -
 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - ((3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリ
 ン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - ((3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン
 - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - ((3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリ
 ン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - ((3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン
 - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (メチル(オキセタン - 3 - イル)アミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 -
 イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (メチル(オキセタン - 3 - イル)アミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イ

ル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イ
 ル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 - キノリン - 2 -
 シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 - キノリン - 2 - シ
 クロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シク
 ロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シク
 ロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (テトラヒドロ - 2
 H - ピラン - 4 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (テトラヒドロ - 2 H
 - ピラン - 4 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (2 - オキサ - 6 -
 アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (2 - オキサ - 6 - ア
 ザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (ジヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H , 6 H , 6 a H
) - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2
 H) - オン ;
 シン 8 - (ジヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H , 6 H , 6 a H)
 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H
) - オン ;
 アンチ 8 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2
 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 -
 イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - モルホリノ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノ
 リン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - モルホリノ - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノ
 リン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - (3 - (ジフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリ
 ン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 8 - (3 - (ジフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン
 - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 8 - ((1 R , 5 S) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン
 - 8 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2
 H) - オン ;
 シン 8 - ((1 R , 5 S) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン -
 8 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2
 H) - オン ;
 アンチ 8 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)

シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シ
 クロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - (3 - (フルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン
 - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - (3 - (フルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (キノリン -
 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - ((1R, 5S) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン
 - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (
 2H) - オン ;
 シン 8 - ((1R, 5S) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン -
 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2
 H) - オン ;
 アンチ 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロ
 ピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピ
 ル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル
)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - (フラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピル)
 イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - (4, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル
)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - (4, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 8 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロ
 ピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 8 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)シクロプロピ
 ル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - モルホ
 リノイソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - モルホ
 リノイソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (ピリ
 ジン - 3 - イル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (ピリジ
 ン - 3 - イル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (ピリ
 ミジン - 5 - イル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (ピリミ
 ジン - 5 - イル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (ピリ
 ジン - 4 - イル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 8 - (ピリジ
 ン - 4 - イル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 4 - フルオロ - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル
)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 シン 4 - フルオロ - 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 アンチ 4 - クロロ - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル

-) シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 4 - クロロ - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピ
 ル) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン ;
 シン 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピル
) ピリド [2 , 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン ;
 アンチ 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリ
 ジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 シン 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 8 - (ピリジ
 ン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 アンチ 7 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル
) シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 シン 7 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 アンチ 3 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (6 - フルオロキノリン
 - 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 シン 3 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (6 - フルオロキノリン -
 2 - イル) シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 アンチ 5 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 3 - (ピリ
 ジン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 シン 5 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) シクロプロピル) - 3 - (ピリジ
 ン - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 アンチ 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロ
 ピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 シン 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピ
 ル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 アンチ 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロ
 ピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 シン 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピ
 ル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 アンチ 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロ
 ピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 シン 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピ
 ル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 アンチ 3 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 シン 3 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シ
 クロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 アンチ 3 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 シン 3 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シ
 クロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 アンチ 3 - (ピリダジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロ
 ピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 シン 3 - (ピリダジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シクロプロピ
 ル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 アンチ 3 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
 シクロプロピル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 シン 3 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (キノリン - 2 - イル) シ

クロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 アンチ3-(モルホリン-4-イル)-5[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 シン3-(モルホリン-4-イル)-5[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 アンチ3-(ピリジン-3-イル)-5-[2-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 シン3-(ピリジン-3-イル)-5-[2-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 アンチ3-(ピリジン-3-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 シン3-(ピリジン-3-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 アンチ3-(ピリミジン-5-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 シン3-(ピリミジン-5-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 アンチ3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)シクロプロピル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 シン-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)シクロプロピル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 アンチ3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 シン3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 アンチ3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 シン3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オン;
 アンチ3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 シン3-(ピリジン-4-イル)-5-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン;
 アンチ5-(ピリミジン-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 シン5-(ピリミジン-5-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 アンチ5-(ピリジン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 シン5-(ピリジン-4-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 アンチ5-(ピリジン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 シン5-(ピリジン-3-イル)-2-[2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 アンチ5-(モルホリン-4-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 シン5-(モルホリン-4-イル)-2-(2-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]イソキノリン-1(2H)-オン;
 アンチ4-フルオロ-8-(ピリミジン-5-イル)-2-(2-(キノリン-2-イ

ル)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 シン4 - フルオロ - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2 - (キノリン - 2 - イル)
)シクロプロピル)イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]ピリド [3
 , 4 - d]ピリダジン - 1 (2 H) - オン ;
 5 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 7 - (1 - メチ
 ル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [2, 3 - d
]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 7 - (1 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [2, 3 - d]
 ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 7 - (ピリジン
 - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H
) - オン ;
 5 - [2 - (6 - クロロキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)
 チエノ [3, 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (3 - メチルキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)
 チエノ [3, 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (8 - フルオロキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)
)チエノ [3, 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル)
)チエノ [3, 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)
)チエノ [3, 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン
 - 3 - イル)チエノ [3, 2 - c]ピリジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [2 - (キノキサリン - 2 - イル)エチル]チエノ
 [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)
)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (1 H - インダゾール - 1 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)
 チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル)
)エチル]チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]チ
 エノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 -
 イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 -
 イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (6 - クロロキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)
 チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (ピリジン - 3 - イルエチニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]チ
 エノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 3 - (ピリジン - 4 - イルエチニル) - 5 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]チ
 エノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (3, 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 -
 イル)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
 5 - [2 - (7 - フルオロキノリン - 2 - イル)エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル)
)チエノ [2, 3 - d]ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;

- 5 - [2 - (ピラジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン ;
- 2 - [2 - (1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (8 - フルオロキノリン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [1 - (キノリン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル] イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (3 - メチルキノリン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 6] ドデカ - 9 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 6 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 , 2 - オキサゾリジン - 2 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (ヘキサヒドロシクロペンタ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (4 a H) - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラフルオロモルホリン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリダジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - [2 - (3 - フルオロフェニル) モルホリン - 4 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ

[1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (2 - メト
 キシピリミジン - 5 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [2 - (ト
 リフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (8 - オキ
 サ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン
 ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [2 - (ト
 リフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - (2 , 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a
] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - [2 - (4 - クロロフェニル) モルホリン - 4 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1
 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - [2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) モルホリン - 4 - イル] - 2 - [2 - (イ
 ミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピペリジ
 ン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒ
 ドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - (2 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 6 - イル) - 2 - [2 - (イミ
 ダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - [(1 S , 5 S) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] -
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2
 H) - オン ;
 8 - (フラン - 2 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル
) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - (ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 2 - [2 -
 (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン
 ;
 8 - (2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1
 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - [(1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル] -
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2
 H) - オン ;
 8 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1
 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - (2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナ - 6 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1
 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ
 [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 8 - [2 - (アミノメチル) - 4 - クロロピロリジン - 1 - イル] - 2 - [2 - (イミ
 ダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 , 8 - ジ (ピ
 リジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 a R
 , 4 S , 7 R , 7 a S) - オクタヒドロ - 1 H - 4 , 7 - エピミノイソインドール - 8 -
 イル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;

- 8 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル] - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 4 - プロモ - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 a S , 8 a S) - オクタヒドロピロロ [3 , 4 - c] アゼピン - 2 (1 H) - イル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 a S , 8 a R) - オクタヒドロピロロ [3 , 4 - c] アゼピン - 2 (1 H) - イル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- (3 a R , 4 S , 7 R , 7 a S) - 8 - { 3 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 5 - イル } オクタヒドロ - 2 H - 4 , 7 - エピミノイソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ;
- 8 - (ヘキサヒドロ - 5 H - フロ [2 , 3 - c] ピロール - 5 - イル) - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - { [5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル] メトキシ } - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(オキセタン - 3 - イルメチル) アミノ] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [(1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - [メチル (オキセタン - 3 - イル) アミノ] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - [(1 - アセチルピペリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 8 - [(1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] フタラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル] - 8 - (テトラヒ

ドロフラン - 3 - イルアミノ)フタラジン - 1 (2H) - オン ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (テトラヒ
 ドロ - 2H - ピラン - 3 - イルアミノ)フタラジン - 1 (2H) - オン ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピペリジ
 ン - 3 - イルアミノ)フタラジン - 1 (2H) - オン ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - {メチル [(3 -
 メチルオキセタン - 3 - イル)メチル]アミノ}フタラジン - 1 (2H) - オン ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (オキセタ
 ン - 3 - イルアミノ)フタラジン - 1 (2H) - オン ;
 8 - { [(3 a S , 4 S , 6 a S) - オクタヒドロシクロペンタ [c]ピロール - 4 -
 イルメチル]アミノ} - 2 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 -
 a]ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2H) - オン ;
 5 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]フタラジ
 ン - 1 (2H) - オン ;
 2 - [2 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル)エチル] - 5 - (ピリジン - 4 -
 イル)フタラジン - 1 (2H) - オン ;
 4 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]フタラジン
 - 1 (2H) - オン ;
 5 - (1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル) - 2 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テト
 ラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル]フタラジン - 1 (2H)
 - オン 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 5 - (ピリ
 ジン - 4 - イル)フタラジン - 1 (2H) - オン ;
 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]フタラジン
 - 1 (2H) - オン ;
 2 - [2 - (イミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - { [(3 -
 メチルオキセタン - 3 - イル)メチル]アミノ}フタラジン - 1 (2H) - オン ;
 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]ピリド [2
 , 3 - d]ピリダジン - 5 (6H) - オン ;
 4 - (モルホリン - 4 - イル) - 6 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]ピリド [2
 , 3 - d]ピリダジン - 5 (6H) - オン ;
 4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 6 - [2 - (キノリン - 2 - イル)エチル]ピ
 リド [2 , 3 - d]ピリダジン - 5 (6H) - オン ;
 2 - [2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル
)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 2 - [2 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピリジン - 4 -
 イル)イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 2 - [2 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル)エチル] - 8 - (ピリジン - 4 - イル)
 イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 5 - [(E) - 2 - (6 - メトキシキノリン - 2 - イル)エテニル] - 3 - (ピリジン
 - 4 - イル)チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5H) - オン ;
 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [(E) - 2 - (キナゾリン - 2 - イル)エテニル
]イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 5 - [(E) - 2 - (6 - クロロキノリン - 2 - イル)エテニル] - 3 - (ピリジン -
 4 - イル)チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5H) - オン ;
 5 - [(E) - 2 - (3 - メチルキノリン - 2 - イル)エテニル] - 3 - (ピリジン -
 4 - イル)チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5H) - オン ;
 8 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - [(E) - 2 - (キノリン - 2 - イル)エテニル]
 イソキノリン - 1 (2H) - オン ;
 5 - [(E) - 2 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル)エテニル] - 3 - (ピリ
 ジン - 4 - イル)チエノ [3 , 2 - c]ピリジン - 4 (5H) - オン ;

3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - [(E) - 2 - (キノリン - 2 - イル) エテニル]
チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン

からなる群から選択される化合物ならびに該化合物のエナンチオマー、N - オキサイド、
プロドラッグ、互変異性体および水和物、ならびにそれらの医薬として許容される塩。

【請求項 6 5】

治療法で使用される、請求項 1 から 6 4 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 6】

少なくとも一つの請求項 1 から 6 4 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物および少なく
とも一つの賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 6 7】

ホスホジエステラーゼ 1 0 A 型の阻害によって治療可能である神経障害および精神障害
から選択される医学的障害を治療するための、請求項 1 から 6 4 のうちのいずれか 1 項に
記載の化合物。

【請求項 6 8】

哺乳動物における CNS 障害を治療するための、請求項 1 から 6 4 のうちのいずれか 1
項に記載の化合物。

【請求項 6 9】

哺乳動物における統合失調症を治療するための、請求項 1 から 6 4 のうちのいずれか 1
項に記載の化合物。

【請求項 7 0】

哺乳動物における統合失調症関連の認知障害を治療するための、請求項 1 から 6 4 のう
ちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 1】

哺乳動物における双極性障害を治療するための、請求項 1 から 6 4 のうちのいずれか 1
項に記載の化合物。

【請求項 7 2】

哺乳動物における抑鬱を治療するための、請求項 1 から 6 4 のうちのいずれか 1 項に記
載の化合物。

【請求項 7 3】

哺乳動物におけるアルツハイマー病関連の認知障害を治療するための、請求項 1 から 6
4 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 4】

哺乳動物における食事誘発性肥満を治療するための、請求項 1 から 6 4 のうちのいづ
れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 5】

哺乳動物におけるハンチントン舞蹈病を治療するための、請求項 1 から 6 4 のうちのい
ずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 6】

哺乳動物における不安を治療するための、請求項 1 から 6 4 のうちのいずれか 1 項に記
載の化合物。

【請求項 7 7】

処置を必要とする対象者に、請求項 1 から 6 4 のうちのいずれか 1 項に記載の少なくと
も一つの有効量の化合物を投与することを含む、ホスホジエステラーゼ 1 0 A 型の阻害に
よって治療可能な神経障害および精神障害から選択される医学的障害の治療方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | | |
|--|---|--|
| | | International application No PCT/EP2012/072150 |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
| INV. | C07D401/14 C07D413/14 C07D417/14 C07D471/04 C07D491/048 C07D495/04 C07D519/00 A61K31/519 A61P25/00 | |
| ADD. | | |
| 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 | | |
| 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) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2008, XP002688528, retrieved from STN Database accession no. 1050783-15-7 compounds 1050783-15-7 | 1-4,7,9, 16,17, 19-21, 30-36, 60,61,67 |
| X | DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2007, XP002688529, retrieved from STN Database accession no. 930535-75-4 compounds 930535-75-4 ----- -/-- | 1-4,7,9, 16-21, 30-36, 60,61,67 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. |
| * Special categories of cited documents : | | |
| "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 | | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search 6 December 2012 | | Date of mailing of the international search report 04/01/2013 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Grassi, Damian |

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/EP2012/072150 |
|---|

| X(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|--|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2008, XP002688530, retrieved from STN Database accession no. 1030804-14-8 compounds 1030804-14-8 ----- | 1-4,7,9, 16-21, 30-36, 60,61,67 |
| X | DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2009, XP002688531, retrieved from STN Database accession no. 1185320-37-9 compounds 1185320-37-9 ----- | 1-4,7,9, 16-21, 30-36, 60,61,67 |
| X | DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2009, XP002688532, retrieved from STN Database accession no. 1125421-79-5 compounds 125421-79-5 ----- | 1-4,7,9, 16-21, 30-36, 60,61,67 |
| X | DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2008, XP002688533, retrieved from STN Database accession no. 1030169-89-1 compounds 1030169-89-1 ----- | 1-4,7,9, 16-21, 30-36, 60,61,67 |
| X | DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2008, XP002688534, retrieved from STN Database accession no. 1007801-38-8 compounds 1007801-38-8 ----- | 1-4,7,9, 16-21, 30-36, 60,61,67 |
| X | DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2007, XP002688535, retrieved from STN Database accession no. 931628-46-5 compounds 931628-46-5 ----- ----- -/-- | 1-4,7,9, 16-21, 30-36, 60,61,67 |

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/072150

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|--|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2007, XP002688536, retrieved from STN Database accession no. 296792-07-9 compounds 296792-07-9 ----- | 1-7,11, 13,15, 17-21, 30-35, 41,60, 61,67 |
| X | DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2004, XP002688537, retrieved from STN Database accession no. 692742-15-7 compounds 692742-15-7 ----- | 1-4,7,9, 16-21, 30-36, 60,61,67 |
| X | YAMAGUCHI M ET AL: "NOVEL ANTI-ASTHMATIC AGENTS WITH DUAL ACTIVITIES OF THROMBOXANE A2 SYNTHETASE INHIBITION AND BRONCHODILATION. 2. 4-(3-PYRIDYL)-1(2H)-PHTHALAZINONES", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 36, no. 25, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 4061-4068, XP001151968, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00077A009 scheme 2, compound 7a ----- | 1-4,7,9, 16-21, 30-36, 60,61,67 |
| X | DE 692 29 874 T2 (SYNTEX INC [US]) 9 December 1999 (1999-12-09) page 53, last compound; claim 1 ----- | 1 |
| X | EP 0 597 540 A1 (STERLING WINTHROP INC [US]) 18 May 1994 (1994-05-18) page 12, formula VIII; page 70; compound 335 ----- | 1 |
| X | WO 2009/029214 A1 (AMGEN INC [US]; MEMORY PHARM CORP [US]; HU ESSA [US]; KUNZ ROXANNE [US]) 5 March 2009 (2009-03-05) cited in the application claim 1; examples 1-7 ----- | 1-78 |
| | -/-- | |

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/EP2012/072150 |
|---|

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | <p>YAMAGUCHI M ET AL: "NOVEL ANTI-ASTHMATIC AGENTS WITH DUAL ACTIVITIES OF THROMBOXANE A2 SYNTHETASE INHIBITION AND BRONCHODILATION. 1. 2-[2-(1-IMIDAZOLYL)ALKYL]-1(2H)-PHTHALAZINONES", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 36, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 4052-4060, XP002062716, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00077A008 compounds 12a-1, 15a-h,18a-c,33a-c -----</p> | 1 |

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/072150

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|-----------------------------|
| DE 69229874 | T2 | 09-12-1999 | AT 183745 T 15-09-1999 |
| | | | AU 670544 B2 25-07-1996 |
| | | | CA 2117059 A1 15-04-1993 |
| | | | DE 69229874 D1 30-09-1999 |
| | | | DE 69229874 T2 09-12-1999 |
| | | | DK 0612321 T3 13-12-1999 |
| | | | EP 0612321 A1 31-08-1994 |
| | | | ES 2105920 A1 16-10-1997 |
| | | | ES 2135416 T3 01-11-1999 |
| | | | FJ 941567 A 06-04-1994 |
| | | | GR 3030969 T3 30-11-1999 |
| | | | HU 210814 A9 28-08-1995 |
| | | | IL 103388 A 30-09-1997 |
| | | | JP 3245165 B2 07-01-2002 |
| | | | JP H07500321 A 12-01-1995 |
| | | | KR 100263494 B1 01-08-2000 |
| | | | NO 941210 A 05-04-1994 |
| | | | NZ 244660 A 26-05-1995 |
| | | | PT 100938 A 29-10-1993 |
| | | | WO 9307146 A1 15-04-1993 |
| | | | ZA 9207755 A 08-04-1994 |
| ----- | | | |
| EP 0597540 | A1 | 18-05-1994 | AT 138916 T 15-06-1996 |
| | | | AU 4472093 A 26-05-1994 |
| | | | CA 2104060 A1 11-05-1994 |
| | | | CZ 9302373 A3 14-08-1996 |
| | | | DE 69302991 D1 11-07-1996 |
| | | | EP 0597540 A1 18-05-1994 |
| | | | FI 934895 A 11-05-1994 |
| | | | JP 6220025 A 09-08-1994 |
| | | | NO 934058 A 11-05-1994 |
| | | | NZ 248414 A 24-02-1995 |
| | | | SK 124593 A3 10-08-1994 |
| ----- | | | |
| WO 2009029214 | A1 | 05-03-2009 | US 2009054434 A1 26-02-2009 |
| | | | WO 2009029214 A1 05-03-2009 |
| ----- | | | |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | | F I | | テーマコード (参考) |
|-----------------|-----------|-----------------|---------|-------------|
| C 0 7 D 417/14 | (2006.01) | C 0 7 D 519/00 | 3 1 1 | 4 C 0 8 6 |
| C 0 7 D 471/04 | (2006.01) | C 0 7 D 417/14 | | |
| C 0 7 D 491/048 | (2006.01) | C 0 7 D 471/04 | 1 0 8 A | |
| C 0 7 D 405/14 | (2006.01) | C 0 7 D 495/04 | 1 0 5 A | |
| A 6 1 K 31/506 | (2006.01) | C 0 7 D 491/048 | | |
| A 6 1 P 3/04 | (2006.01) | C 0 7 D 405/14 | | |
| A 6 1 P 25/00 | (2006.01) | A 6 1 K 31/506 | | |
| A 6 1 P 25/04 | (2006.01) | A 6 1 P 3/04 | | |
| A 6 1 P 25/14 | (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | | |
| A 6 1 P 25/22 | (2006.01) | A 6 1 P 25/04 | | |
| A 6 1 P 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P 25/14 | | |
| A 6 1 P 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P 25/22 | | |
| | | A 6 1 P 25/28 | | |
| | | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 | |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

- (72) 発明者 ジュネスト, エルベ
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アッヴィ・ドイ
チュラント・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- (72) 発明者 オクセ, ミヒャエル
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アッヴィ・ドイ
チュラント・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- (72) 発明者 ドレシャー, カルラ
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アッヴィ・ドイ
チュラント・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- (72) 発明者 ターナー, ショーン
ドイツ国、6 7 0 7 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アッヴィ・ドイ
チュラント・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- (72) 発明者 ベール, ベルトルト
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アッヴィ・ドイ
チュラント・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- (72) 発明者 ラプランシュ, ロイク
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アッヴィ・ドイ
チュラント・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- (72) 発明者 ディングス, ユルゲン
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 4、ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロード・1、ア
ッヴィ・インコーポレイテッド気付
- (72) 発明者 ジェイコブ, クラリッサ
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 4、ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロード・1、ア
ッヴィ・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 ブラック, ローレンス・エイ
 アメリカ合衆国、イリノイ・60064、ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロード・1、ア
 ヴィ・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 ヤントス, カトヤ
 ドイツ国、67061・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・50、アヴィ・ドイ
 チュラント・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB07 CC16 EE01 FF10 GG03 HH04
 4C063 AA03 BB01 BB09 CC10 CC15 CC28 CC64 CC72 DD03 DD12
 DD15 DD22 DD28
 4C065 AA01 AA03 BB04 CC01 DD02 EE02 HH05 JJ01 KK01 LL01
 PP08 PP12
 4C071 AA01 BB01 CC01 CC02 CC21 DD14 DD15 EE13 FF05 GG05
 HH08 JJ05 LL01
 4C072 MM02 MM10 UU01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 BC38 BC77 CB09 CB22 CB26 GA07
 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA12 ZA15
 ZA18 ZA70 ZC20

【要約の続き】

キシ、部分Y¹-Cyc¹から選択され；R²は特に、水素、ハロゲン、OH、C¹-C⁴-アルキル、トリメチ
 ルシリル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルコキシ-
 C₁-C₄-アルコキシ、C₂-C₄-アルケニルオキシなどから選択され；Aは、次の基A¹、A²、A³、A⁴
 またはA⁵のうちの一つを表し；*は、それぞれHetおよび窒素原子への結合箇所を示し；およびR³からR⁹、
 R^{3e}、R^{3f}、A、Y¹およびCyc¹は特許請求の範囲で定義されている。

