

(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2021-533125

(P2021-533125A)

(43) 公表日 令和3年12月2日(2021.12.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/04 CSP	4C063
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C065
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00 101	4C071
A61P 19/02 (2006.01)	A61P 19/02	4C086
A61P 13/12 (2006.01)	A61P 13/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 330 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2021-505638 (P2021-505638)	(71) 出願人	591032596
(86) (22) 出願日	令和1年7月29日 (2019.7.29)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミツト ベシュレンクテル ハフツング
(85) 翻訳文提出日	令和3年4月1日 (2021.4.1)		Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung
(86) 国際出願番号	PCT/EP2019/070312		ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダルムシュタット フランクフルター シュトラッセ 250
(87) 国際公開番号	W02020/025517		Frankfurter Str. 250, D-64293 Darmstadt, Federal Republic of Germany
(87) 国際公開日	令和2年2月6日 (2020.2.6)		
(31) 優先権主張番号	62/712, 439	(74) 代理人	100102842
(32) 優先日	平成30年7月31日 (2018.7.31)		弁理士 葛和 清司
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 TLR7/8アンタゴニストおよびそれらの使用

(57) 【要約】

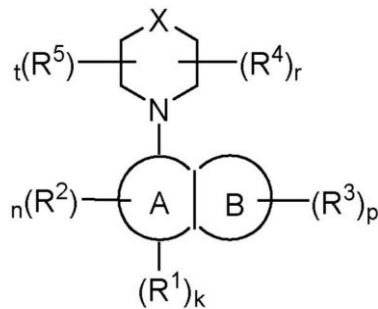
本発明は、TLR7/8アンタゴニストとして有用な、式Iで表される化合物およびその薬学的に許容し得る組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I、

【化 1】



I

10

で表される化合物であって、式中：

環 A は、アリール、または 1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有するヘテロアリールである；それらの各々は、任意に置換されていてもよい；

20

環 B は、アリール、または 1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有するヘテロアリールである；それらの各々は、任意に置換されていてもよい；

R^1 は、- Me、- CF_3 、- OMe、- OEt、または - CN である；

各 R^2 は、独立して、- H、- R、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO_2 、- SO_2R 、- SOR 、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $C(O)N(R)_2$ 、- $NRC(O)R$ 、- $NRC(O)N(R)_2$ 、- $NRSO_2R$ 、または - $N(R)_2$ である；

各 R^3 は、独立して、- H、- R、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO_2 、- SO_2R 、- SOR 、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $C(O)N(R)_2$ 、- $NRC(O)R$ 、- $NRC(O)N(R)_2$ 、- $NRSO_2R$ 、または - $N(R)_2$ である；

30

X は、 $C(R^4)_2$ 、O、 NR^4 、S、 $S(R^4)$ 、または $S(R^4)_2$ である；

各 R^4 は、独立して、- H、- R、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO_2 、- SO_2R 、- SOR 、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $C(O)N(R)_2$ 、- $NRC(O)R$ 、- $NRC(O)N(R)_2$ 、- $NRSO_2R$ 、または - $N(R)_2$ である；

各 R^5 は、独立して、- H、- R、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO_2 、- SO_2R 、- SOR 、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $C(O)N(R)_2$ 、- $NRC(O)R$ 、- $NRC(O)N(R)_2$ 、- $NRSO_2R$ 、または - $N(R)_2$ である；

40

各 R は、独立して、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} アリール、3 ~ 8 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する 3 ~ 7 員のヘテロ環、または 1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい；または

同じ原子上の 2 個の R 基は、それらが付着されている原子と一緒に、 C_{3-10} アリール、3 ~ 8 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する 3 ~ 7 員のヘテロ環、または 1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する 5 ~

50

6員の単環式ヘテロアリアル環を形成する；それらの各々は、任意に置換されていてもよい；

kは、0または1である；

nは、0、1、または2である；

pは、0、1、または2である；

rは、0、1、または2である；および

tは、0、1、または2である、前記化合物、

またはその誘導体、溶媒和物、水和物、互変異性体または立体異性体、および/または上記の各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項2】

環Aが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである；それらの各々は、任意に置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物、またはその誘導体、溶媒和物、水和物、互変異性体または立体異性体、および/または上記の各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

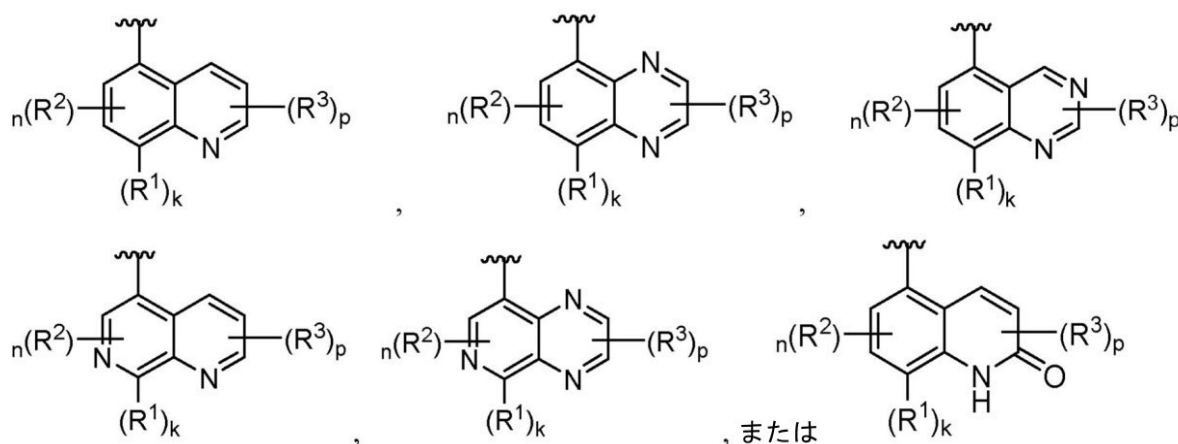
【請求項3】

環Bが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピロール、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、またはチアゾールである；それらの各々は、任意に置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物、またはその誘導体、溶媒和物、水和物、互変異性体または立体異性体、および/または上記の各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項4】

環Aおよび環Bが、

【化2】



である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、またはその誘導体、溶媒和物、水和物、互変異性体または立体異性体、および/または上記の各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項5】

Xが、 $C(R^4)_2$ またはOである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、またはその誘導体、溶媒和物、水和物、互変異性体または立体異性体、および/または上記の各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項6】

各 R^4 が、独立して、

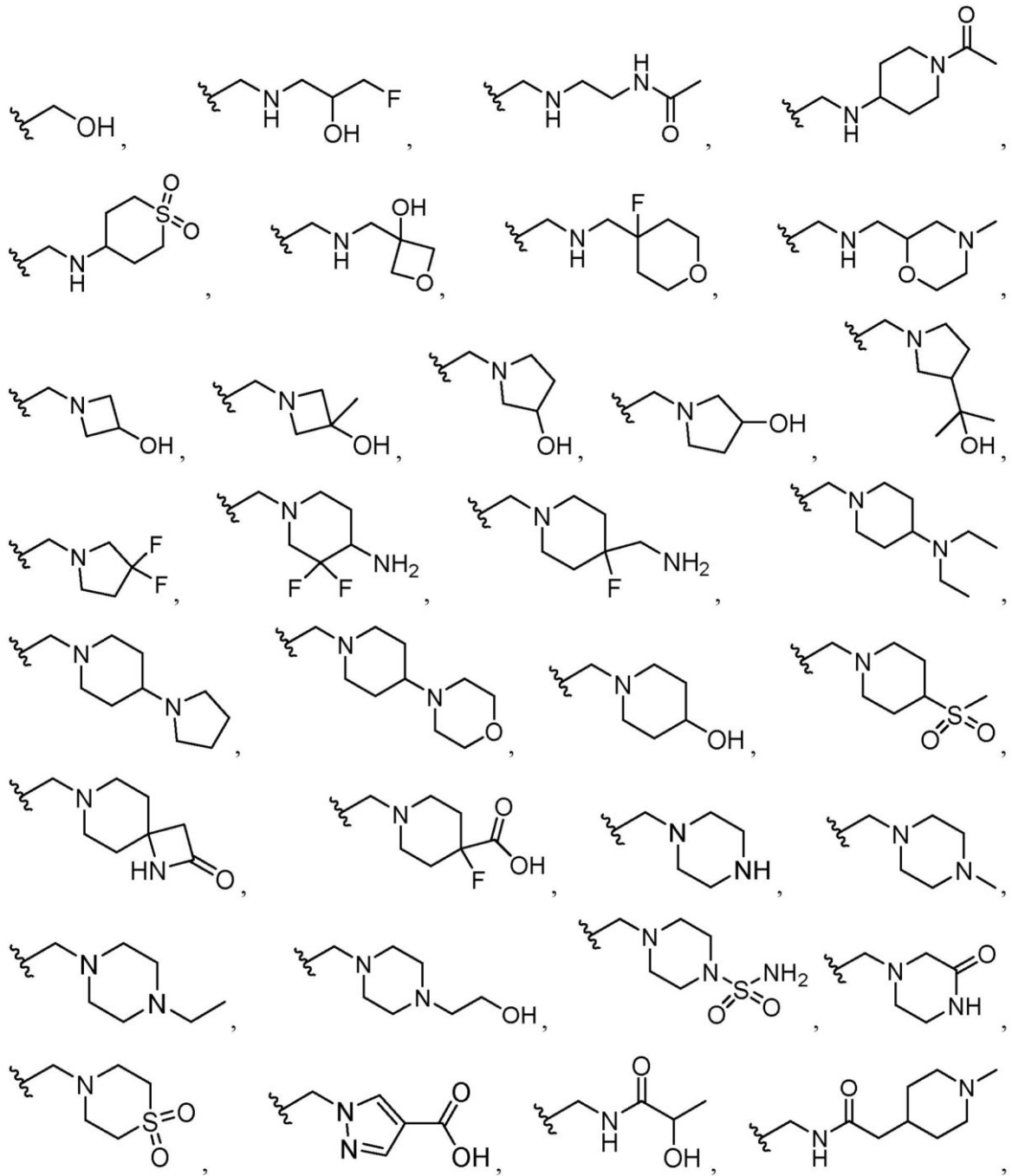
10

20

30

40

【化 3】

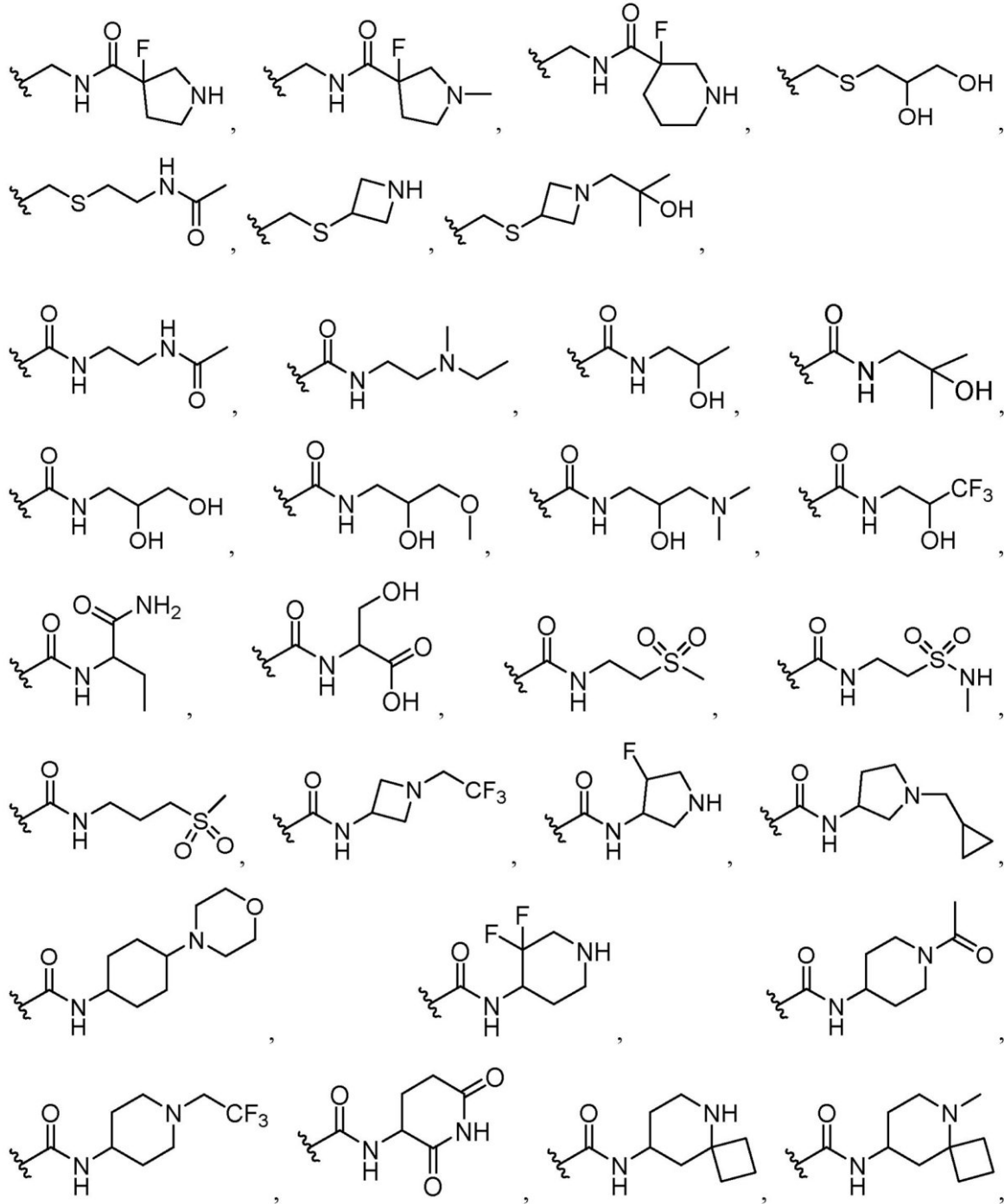


10

20

30

【化 4】

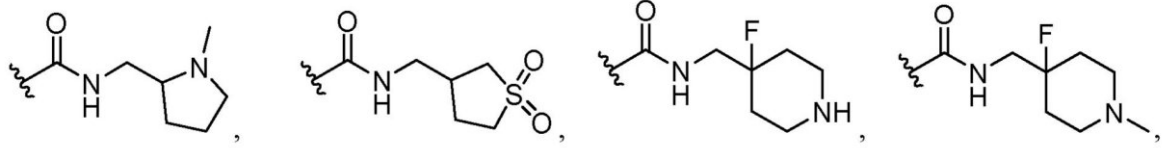
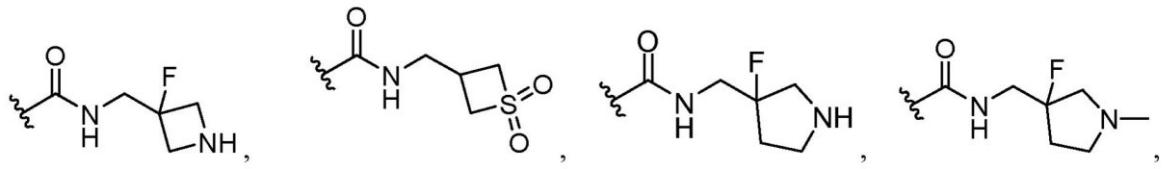


10

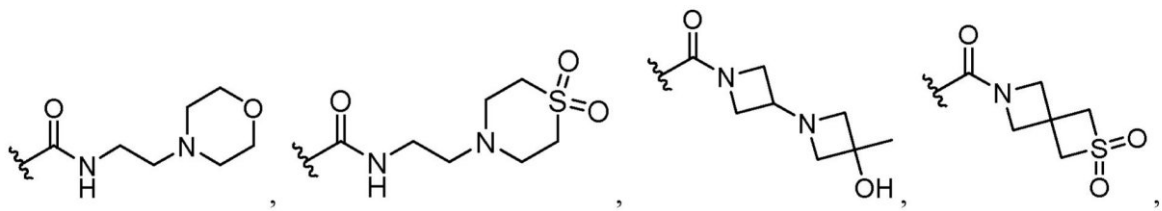
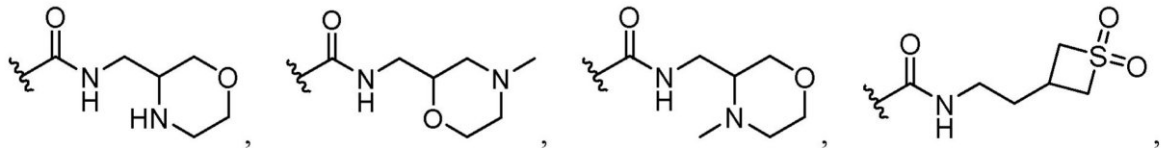
20

30

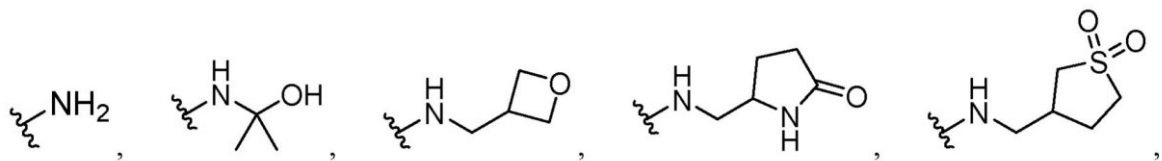
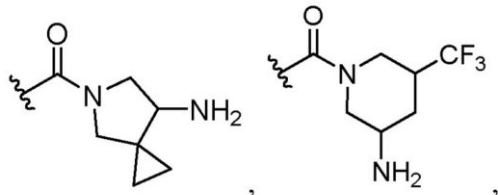
【化 5】



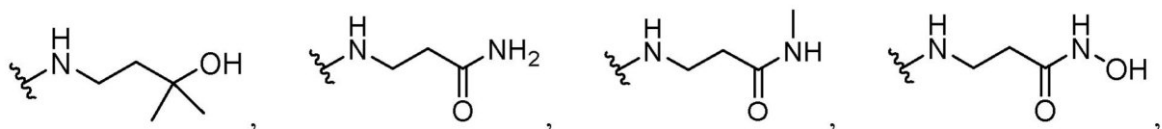
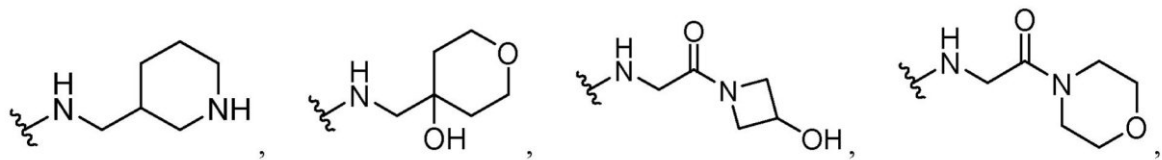
10



20

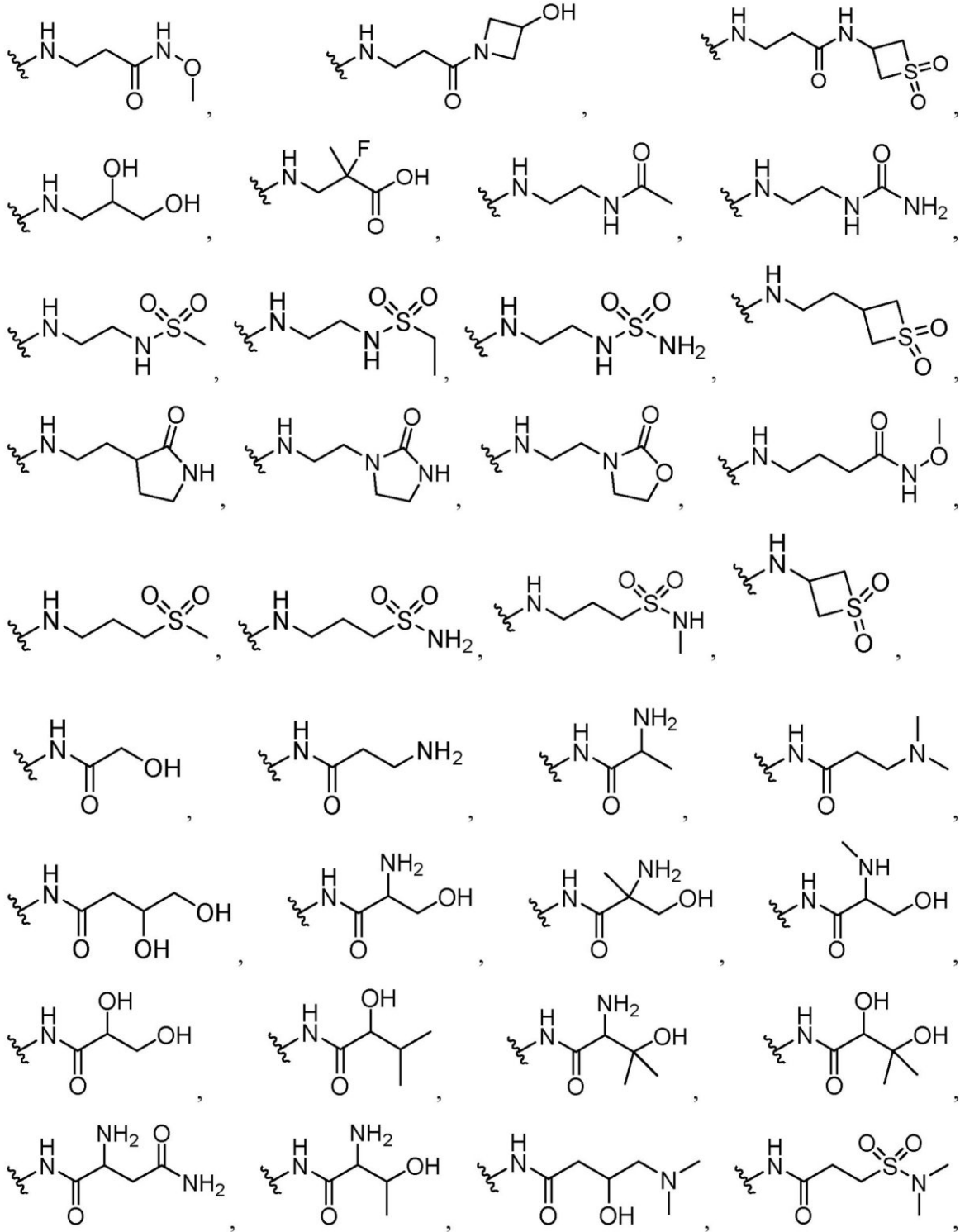


30



40

【化 6】



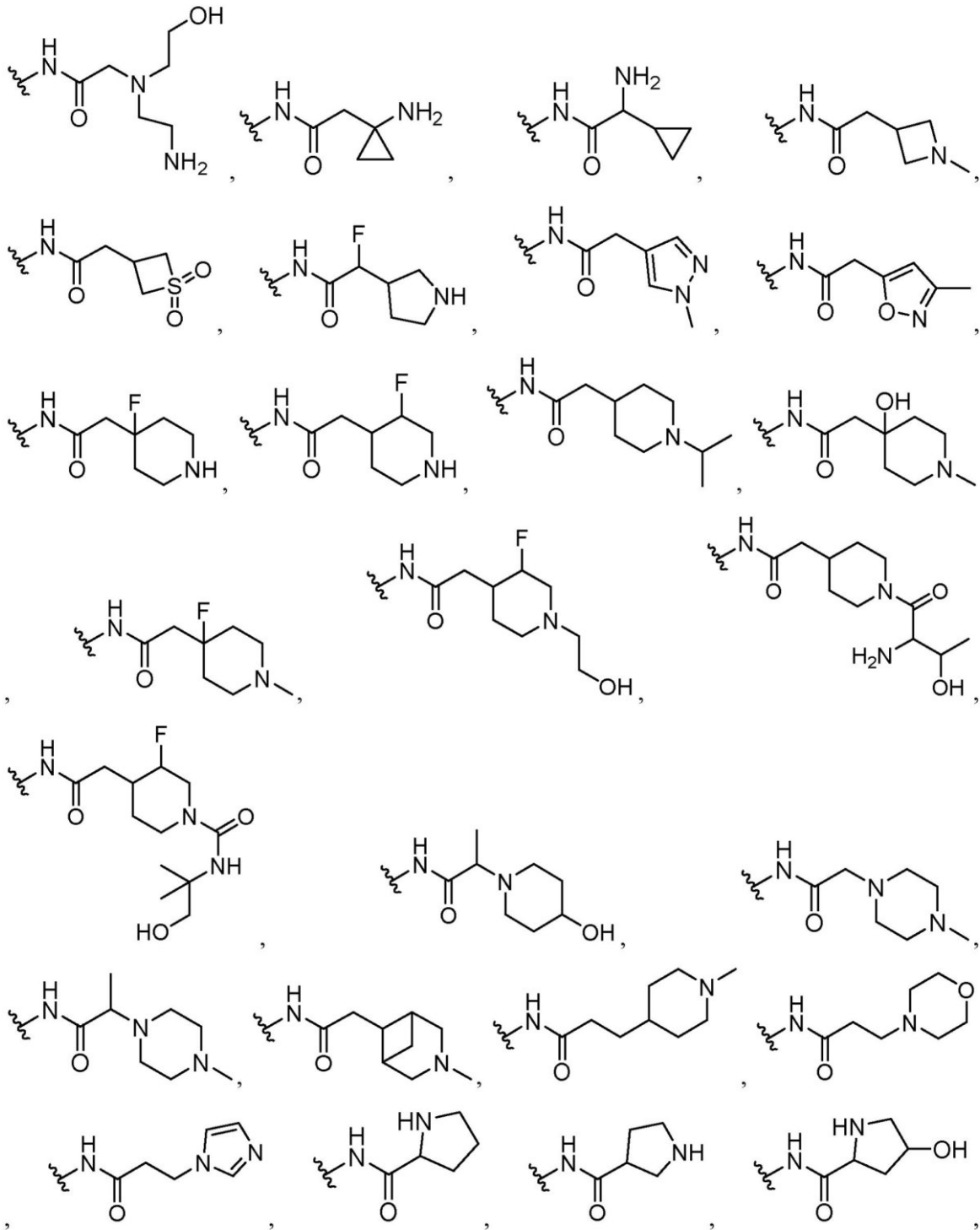
10

20

30

40

【化 7】



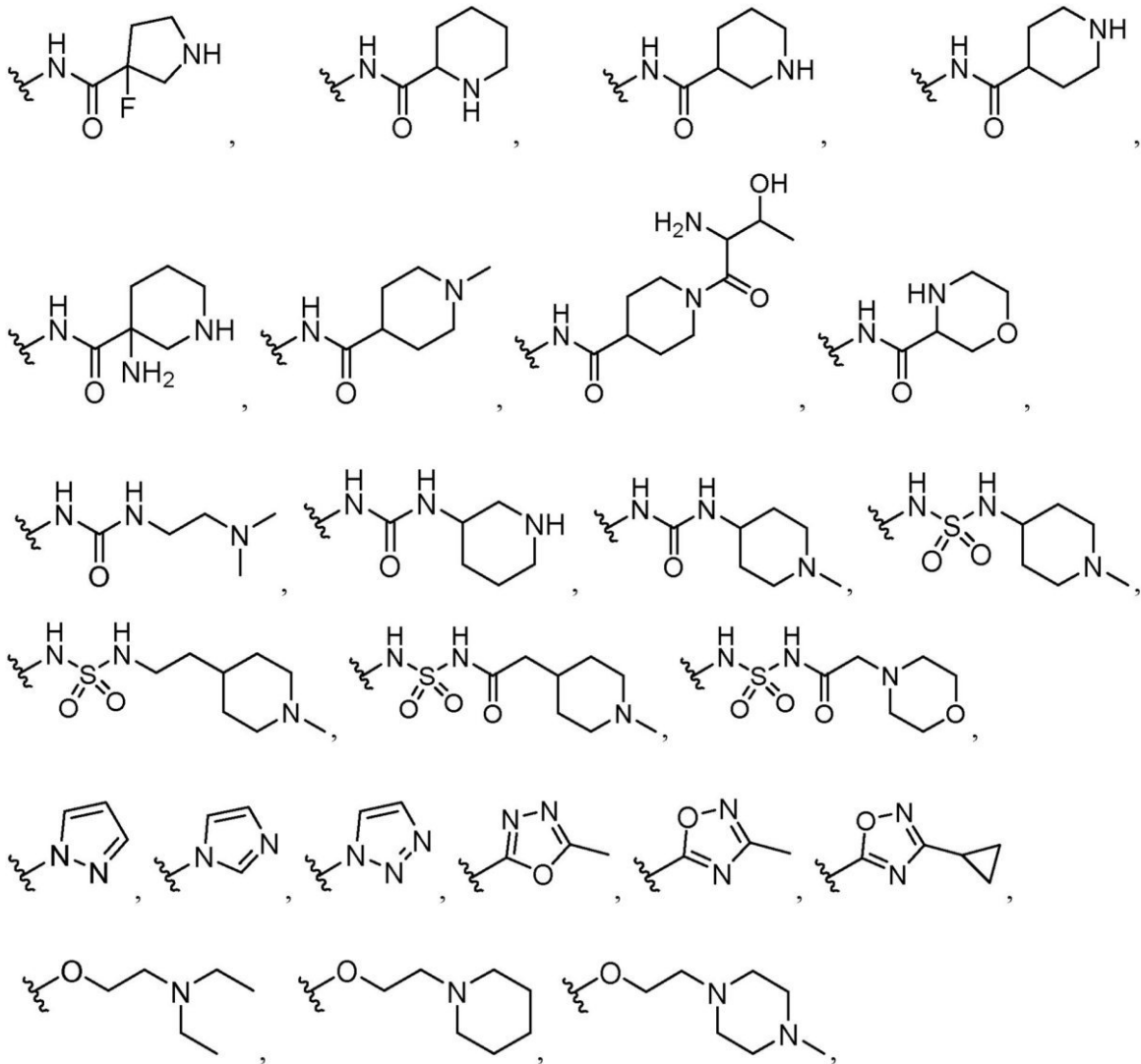
10

20

30

40

【化 8】



10

20

30

である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその誘導体、溶媒和物、水和物、互変異性体または立体異性体、および / または上記の各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項 7】

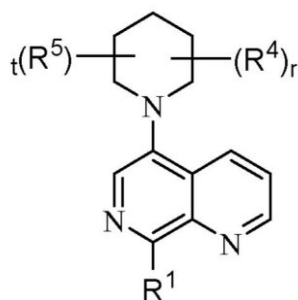
各 R⁵ が、独立して、メチル、シクロプロピル、-F、または -CF₃ である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその誘導体、溶媒和物、水和物、互変異性体または立体異性体、および / または上記の各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

40

【請求項 8】

式 I - a、

【化 9】



I-a;

10

で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 9】

R¹ が、-CF₃、または -OMe である、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 10】

各 R⁴ が、独立して、-H、C₁-₆ 脂肪族、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、または -N(R)₂ である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

20

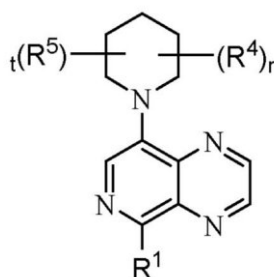
【請求項 11】

各 R⁵ が、独立して、メチル、-F、または -CF₃ である、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 12】

式 I - b、

【化 10】



I-b;

30

で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 13】

R¹ が、-OMe である、請求項 12 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

40

【請求項 14】

各 R⁴ が、独立して、-H、C₁-₆ 脂肪族、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、または -N(R)₂ である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい、請求項 12 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

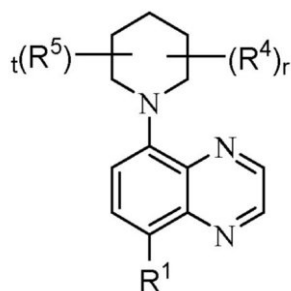
【請求項 15】

各 R⁵ が、独立して、メチル、-F、または -CF₃ である、請求項 12 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 16】

50

式 I - c、
【化 1 1】



I-c;

10

で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 7】

R¹ が、-CN である、請求項 1 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 8】

各 R⁴ が、独立して、-NRC(O)R、または -N(R)₂ である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい、請求項 1 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

20

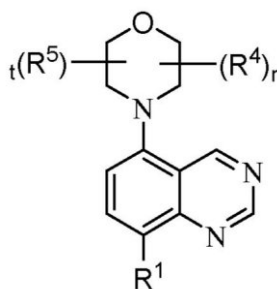
【請求項 1 9】

各 R⁵ が、独立して、メチル、-F、または -CF₃ である、請求項 1 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2 0】

式 I - d、

【化 1 2】



I-d;

30

で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2 1】

R¹ が、-CN である、請求項 2 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2 2】

各 R⁴ が、独立して、-H、C₁-₆ 脂肪族、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、または -N(R)₂ である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい、請求項 2 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

40

【請求項 2 3】

各 R⁵ が、独立して、メチル、-F、または -CF₃ である、請求項 2 0 に記載の化合

50

物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 24】

例 1 ~ 388 から選択される、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 25】

請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物、および薬学的に許容し得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む、医薬組成物。

【請求項 26】

患者におけるまたは生体試料における TLR7/8 (またはその突然変異体) 活性を阻害するための方法であって、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物またはその生理学的に許容し得る塩を該患者へ投与するステップ、または該生体試料をそれに接触させるステップを含む、前記方法。

10

【請求項 27】

TLR7/8 媒介障害の処置を、これを必要とする患者において行う方法であって、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物またはその生理学的に許容し得る塩を該患者へ投与するステップを含む、前記方法。

【請求項 28】

障害が、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強直性脊椎炎、骨粗鬆症、全身性硬化症、多発性硬化症、乾癬、I 型糖尿病、II 型糖尿病、炎症性腸疾患 (クローン病および潰瘍性大腸炎)、高 IgD 血症および周期熱症候群、クリオピリン関連周期性症候群、シュニッツラー症候群、全身性若年性特発性関節炎、成人発症スチル病、痛風、偽痛風、SAPHO 症候群、キャスルマン病、敗血症、脳卒中、アテローム性動脈硬化、セリアック病、DIRA (IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症)、アルツハイマー病、パーキンソン病、およびがんから選択される、請求項 27 に記載の方法。

20

【請求項 29】

対象におけるがんを処置するための方法であって、請求項 1 に記載の化合物またはその生理学的に許容し得る塩を該対象へ投与するステップを含む、前記方法。

【請求項 30】

TLR7/8 媒介障害の処置における使用のための化合物であって、該化合物は、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩から選択され、障害は、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強直性脊椎炎、骨粗鬆症、全身性硬化症、多発性硬化症、乾癬、I 型糖尿病、II 型糖尿病、炎症性腸疾患 (クローン病および潰瘍性大腸炎)、高 IgD 血症および周期熱症候群、クリオピリン関連周期性症候群、シュニッツラー症候群、全身性若年性特発性関節炎、成人発症スチル病、痛風、偽痛風、SAPHO 症候群、キャスルマン病、敗血症、脳卒中、アテローム性動脈硬化、セリアック病、DIRA (IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症)、アルツハイマー病、パーキンソン病、およびがんから選択される、前記化合物。

30

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明の技術分野

本発明は、トール様受容体 7/8 (TLR7/8) アンタゴニストとしての式 (I) で表される化合物と、免疫障害、および TLR7/8 過剰発現に関する他の疾患の処置におけるそれらの使用とを提供する。

【背景技術】

【0002】

本発明の背景

異なる特異性をもつ 10 種の受容体の遺伝子ファミリーを目下含むトール様受容体 (T

50

L R) は、細胞の病原体パターン認識系の一部であるが、これは、様々な感染症(細菌、ウイルス、真菌類)に対して防御するために進化してきた。T L Rの活性化によって、サイトカイン応答、例としてインターフェロンの放出および特異的免疫細胞の活性化を伴う前記応答に繋がる。組織において選択されたT L Rの機能発現は、極めて異なるものである。受容体の一部は、T L R 4 (E. coliリポ多糖L P Sによって刺激される(stimulated)) など、細胞表面に、例として上皮細胞上に、位置しているか、またはT L R 3、7、8および9は、特異的免疫細胞中、エンドソーム膜に位置している。後者はすべて、核酸によって活性化されるが、様々なタイプの核酸を認識する。実例として、T L R 9は、C p G配列を含有する一本鎖D N Aによって活性化され、T L R 7および8は、一本鎖R N Aによって活性化され、T L R 3は、二本鎖R N Aによって活性化される。

10

【0003】

T L Rは、様々な自己免疫および炎症性疾患に関係しており、全身性エリテマトーデスの発症機序における役割がT L R 7によって果たされるのが最も明白な例としてある(Barrat and Coffman, Immunol Rev, 223:271-283, 2008)。加えて、T L R 8多形は、リウマチ性関節炎に関連する(Enevold et al., J Rheumatol, 37:905-10, 2010)。T L R 7、T L R 8およびT L R 9の様々なインヒビターが記載されてきたが、さらなるT L Rインヒビターが所望されている。とりわけ、T L R 7、T L R 8およびT L R 9の1種以上のための阻害性モチーフを有するポリヌクレオチドが、対象(例として、自己免疫疾患または炎症性障害を有する患者)における免疫応答を厳密に阻害するのに必要とされている。

20

【0004】

T L R 7、8または9のアゴニストによって誘導される強力な免疫活性化をがんの処置のために利用するという大奮闘(strong efforts)が、ここ数年、世界的な試みとして続いている。しかしながら、がん免疫治療は、失敗という長い歴史を経験してきた。だが近年、がん免疫監視と、それによる免疫細胞サブセットの機能とに対する知識が、劇的に向上した。T L R 7またはT L R 9のアゴニストは、がん単独治療または併用治療のため、またはワクチンアジュバントとして、臨床開発中である。がん免疫治療のためのT L Rアゴニストアプローチは、例としてサイトカイン、インターフェロンまたは単価ワクチン接種を使用するこれまでの奮闘とは異なる。T L Rアゴニストを媒介する免疫活性化は、特異的免疫細胞(主として樹状細胞およびB細胞、続いて他の細胞)を介し多面的であり、前記免疫活性化によって自然免疫応答および適応免疫応答がもたらされる。その上、1種のインターフェロンのみならず、むしろ多くの異なるアイソフォームが一斉に誘導され、I型(アルファ、ベータ)のみならず、II型(ガンマ、NK細胞)もまた(間接的に)誘導される。

30

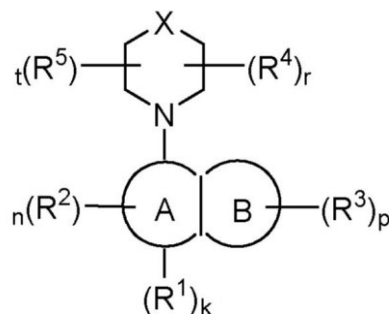
【発明の概要】

【0005】

本発明の概要

一側面において、本発明は、式(I)：

【化1】



I

40

50

で表される化合物、およびそれらの薬学的に許容し得る誘導体、溶媒和物、塩、水和物および立体異性体を提供する。

【0006】

別の側面において、本発明は、TLR7およびTLR8の二重(dual)アンタゴニストである式(I)で表される化合物を提供する。別の側面において、本発明は、TLR7/8に関する障害の処置および/または予防に好適な式(I)で表される化合物を提供する。別の側面において、本発明は、哺乳動物の、とくにヒトの病態におけるTLR7/8の活性または機能をモジュレートする、とくに阻害することができる化合物を提供する。ある態様において、化合物は、非脳浸透性(non-brain penetrant)化合物である。ある態様において、化合物は、本発明の化合物の構造に起因して、脳浸透性化合物である。

10

【0007】

本発明の別の側面に従うと、自己免疫障害の処置および/または予防のための方法が提供される。

【0008】

別の側面に従うと、本発明は、TLR7またはTLR8に選択的な式(I)で表される化合物を提供する。

【0009】

別の側面に従うと、本発明は、TLR7およびTLR8に選択的な式(I)で表される化合物を提供する。

20

【発明を実施するための形態】

【0010】

ある態様の詳細な記載

1. 本発明の化合物の一般記載

ある側面において、本発明は、TLR7/8のアンタゴニストを提供する。いくつかの態様において、かかる化合物は、本明細書に記載の式で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩を包含するが、ここで各異型(variable)は、本明細書に定義されおよび記載されるとおりである。

【0011】

2. 化合物および定義

本発明の化合物は、上に一般に記載されるものを包含し、本明細書に開示のクラス、サブクラス、および種によってさらに説明される。本明細書に使用されるとき、以下の定義が、別様の表示がなされない限り、適用され得る。本発明の目的上、化学元素は、Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edの周期表に従い同定される。加えて、有機化学の一般原則は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、および“March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、これらの内容の全体は参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0012】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書に使用されるとき、完全に飽和しているか、または1以上の不飽和単位を含有する、直鎖(straight-chain) (すなわち、非分枝)または分枝の、置換または非置換の炭化水素鎖、あるいは完全に飽和しているか、または1以上の不飽和単位を含有する、単環式炭化水素または二環式炭化水素を意味するが、これらは、芳香族ではなく(また本明細書中、「炭素環」、「脂環」または「シクロアルキル」とも言及される)、当該分子のその他の部分(the rest of the molecule)に対して単一の付着点を有する。別様に特定されない限り、脂肪族基は、1~6個の脂肪族炭素原子を包含する。いくつかの態様において、脂肪族基は、1~5個の脂肪族炭素原子を包含する。他の態様において、脂肪族基は、1~4個の脂肪族炭素原子を包含する。なおかつ他の態様において、脂肪族基は、1~3個の脂肪族炭素原子を包含し、さらに他の態様において、脂肪族基は、1~2個の脂肪族炭素原子を包含する。いくつかの態様において、

40

50

「脂環式」(または「炭素環」または「シクロアルキル」)は、完全に飽和しているか、または1以上の不飽和単位を包含する単環式 $C_3 \sim C_6$ 炭化水素を指すが、これは、芳香族ではなく、当該分子のその他の部分に対して単一の付着点を有する。例示の脂肪族基は、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニルなどの、線状の(linear)または分枝の、置換または非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル基、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル基およびそれらのハイブリッドである。

【0013】

用語「低級アルキル」は、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝のアルキル基を指す。例示の低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。

10

【0014】

用語「低級ハロアルキル」は、1以上のハロゲン原子で置換されている $C_1 \sim 4$ 直鎖または分枝のアルキル基を指す。

【0015】

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、窒素、またはリンのうち1以上(窒素、硫黄、またはリンのいずれの酸化形態;いずれの塩基性窒素の四級化形態、または;ヘテロ環の置換可能な窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリル中に見られる)、NH(ピロリジニル中に見られる)または NR^+ (N-置換ピロリジニル中に見られる)を包含する)を意味する。

20

【0016】

用語「不飽和(の)」は、本明細書に使用されるとき、ある部分(a moiety)が1以上の不飽和単位を有することを意味する。

【0017】

本明細書に使用されるとき、用語「二価の $C_1 \sim 8$ (または $C_1 \sim 6$)飽和または不飽和の、直鎖状の(straight)または分枝の、炭化水素鎖」は、本明細書に定義されるとおり直鎖または分枝の、二価のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、およびアルキニレン鎖を指す。

【0018】

用語「アルキレン」は、二価のアルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$ であり、式中nは、正の整数であって、好ましくは1から6まで、1から4まで、1から3まで、1から2まで、または2から3までである。置換アルキレン鎖は、1以上のメチレン水素原子が置換基で置き換えられるポリメチレン基である。好適な置換基は、置換脂肪族基について下に記載されるものを包含する。

30

【0019】

用語「アルケニレン」は、二価のアルケニル基を指す。置換アルケニレン鎖は、1以上の水素原子が置換基で置き換えられている、少なくとも1つの二重結合を包含するポリメチレン基である。好適な置換基は、置換脂肪族基について下に記載されるものを包含する。

【0020】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

40

【0021】

単独で使用されるか、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリーロキシアルキル」中に見られるより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、総勢5~14個の環員(ring members)を有する単環式および二環式の環系を指すが、ここで前記系中少なくとも1個の環は、芳香族であり、およびここで前記系中各環は、3~7個の環員を包含する。用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用される。本発明のある態様において、「アリール」は、芳香族環系を指す。例示のアリール基は、フェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラシル等であるが、これらは任意に、1以上の置換基を包含する。用語「アリール」の範囲内に包含されるのにはまた、それが本明

50

細書に使用されるとき、芳香族環が、インダニル、フタルイミジル、ナフチミジル(naphtimidyl)、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチル等の、1以上の非芳香族環と縮合されているところの基もある。

【0022】

単独で使用されるか、またはより大きな部分の一部、例として「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」として使用される、用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ-(heteroar-)」は、5～10個の環原子、好ましくは5、6、または9個の環原子を有する；環状アレイ中に共有される6、10、または14個の電子を有する；および炭素原子に加えて、1個から5個までのヘテロ原子を有する、基を指す。用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素、または硫黄を指し、窒素または硫黄のいずれの酸化形態、および塩基性窒素の四級化形態を包含する。ヘテロアリール基は、限定せずに、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルを包含する。用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ-」はまた、本明細書に使用されるとき、ヘテロ芳香族環が、1以上のアリール、脂環、またはヘテロシクリル環と縮合されているところの基をも包含するが、ここでそのラジカルまたは付着点は、ヘテロ芳香族環上にある。非限定例は、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンを包含する。ヘテロアリール基は任意に、単-または二環式である。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用されるが、これら用語のいずれも、任意に置換されていてもよい環を包含する。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリールによって置換されているアルキル基を指し、ここでアルキル部分およびヘテロアリール部分は、独立して、任意に置換されていてもよい。

10

20

【0023】

本明細書に使用されるとき、用語「ヘテロ環(heterocycle)」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環式(cyclic)ラジカル」、および「ヘテロ環(heterocyclic ring)」は、交換可能に使用され、安定した5～7員の単環式または7～10員の二環式のヘテロ環部分を指すが、前記ヘテロ環部分は、飽和または部分的に不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、1個以上の、好ましくは1～4個の、上に定義されたとおりのヘテロ原子を有する。ヘテロ環の環原子に関して使用されるとき、用語「窒素」は、置換された窒素を包含する。例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和の環中、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリル中に見られる)、NH(ピロリジニル中に見られる)、または⁺NR(N-置換ピロリジニル中に見られる)である。

30

40

【0024】

ヘテロ環が、そのペンダント基にヘテロ原子または炭素原子にて付着され得、安定した構造体をもたらす、環原子のいずれも任意に置換されていてもよい。かかる飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式ラジカルの例は、限定せずに、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニルピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルを包含する。用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「ヘテロ環基」、「ヘテロ環部分」、および「ヘテロ環式ラジカル」は、本明細書中交換可能に使用され、これらはまた、ヘテロシクリル環が、インド

50

リニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルなどの、1以上のアリール、ヘテロアリール、または脂環と縮合されているところの基をも包含するが、ここでラジカルまたは付着点は、ヘテロシクリル環上にある。ヘテロシクリル基は任意に、単-または二環式である。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルによって置換されているアルキル基を指すが、ここでアルキル部分およびヘテロシクリル部分は、独立して、任意に置換されていてもよい。

【0025】

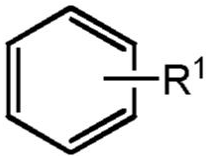
本明細書に使用される時、用語「部分的に不飽和」は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を包含する環部分を指す。用語「部分的に不飽和(の)」は、複数部位の不飽和を有する環を網羅することを意図するが、本明細書に定義されるとおりのアリール部分またはヘテロアリール部分を包含することは意図しない。

10

【0026】

本明細書に記載のとおり、本発明のある化合物は、「任意に置換されていてもよい」部分を包含する。一般に、用語「置換(されている)」は、用語「任意に」が先行するか否かに関わらず、指定部分の1個以上の水素が、好適な置換基で置き換えられていることを意味する。「置換(されている)」は、その構造体(例として、

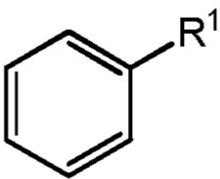
【化2】



20

は、少なくとも

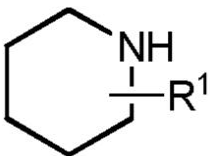
【化3】



30

を指す；および

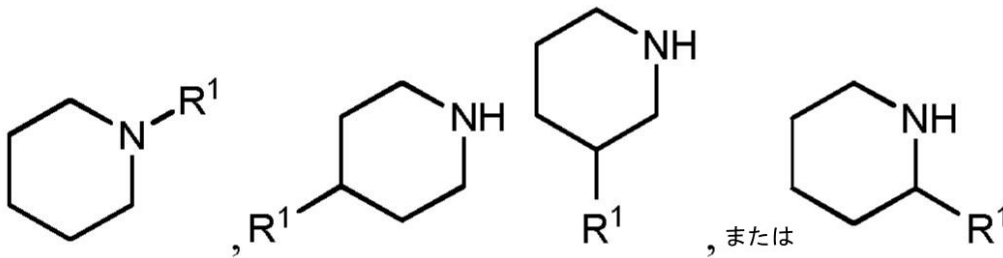
【化4】



40

は、少なくとも

【化5】



を指す) から、明示的または黙示的のいずれかの1個以上の水素に適用される。別様の表示がなされない限り、「任意に置換されていてもよい」基は、その基の置換可能な各位置にて好適な置換基を有し、いずれか所定の構造体中1より多くの位置が、特定の基から選択される1より多くの置換基で置換されているとき、その置換基は、どの位置でも同じかまたは異なるかのいずれかである。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。用語「安定な(した)」は、本明細書に使用されるとき、本明細書に開示される1以上の目的のためにそれらの生成、検出、ある態様においてそれらの回収、精製、および使用を可能にする状態に供されたときに実質的に変わらない化合物を指す。

10

【0027】

「任意に置換されていてもよい」基の置換可能な炭素原子上の好適な一価の置換基は、独立して、重水素；ハロゲン； $-(CH_2)_{0-4}R$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR$ ； R で任意に置換される、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ； R で任意に置換される、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ； R で任意に置換される、 $-CH=CHPh$ ； R で任意に置換される、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)R$ ； $-N(R)C(S)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)NR_2$ ； $-N(R)C(S)NR_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)OR$ ； $-N(R)N(R)C(O)R$ ； $-N(R)N(R)C(O)NR_2$ ； $-N(R)N(R)C(O)OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R$ ； $-C(S)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$ 、 $SC(S)SR$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR_2$ ； $-C(S)NR_2$ ； $-C(S)SR$ ； $-SC(S)SR$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR_2$ ； $-C(O)N(OR)R$ ； $-C(O)C(O)R$ ； $-C(O)CH_2C(O)R$ ； $-C(NOR)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R$ ； $-S(O)_2NR_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)R$ ； $-N(R)S(O)_2NR_2$ ； $-N(R)S(O)_2R$ ； $-N(OR)R$ ； $-C(NH)NR_2$ ； $-P(O)_2R$ ； $-P(O)R_2$ ； $-OP(O)R_2$ ； $-OP(O)(OR)_2$ ； SiR_3 ； $-(C_{1-4}$ 直鎖または分枝のアルキレン) $O-N(R)_2$ ；または $-(C_{1-4}$ 直鎖または分枝のアルキレン) $C(O)O-N(R)_2$ であるが、ここで、各Rは、下に定義されるとおり任意に置換されており、および各Rは、独立して、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2$ - (5~6員のヘテロアリアル環)、または飽和の、部分的に不飽和の、もしくはアリアルルの5~6員環(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される0~4個のヘテロ原子を有する)であるか、あるいは、上の定義にも関わらず、Rのうち独立に存在する2個は、それらの介在原子(単数または複数)と一緒にあって、飽和の、部分的に不飽和の、もしくはアリアルルの3~12員の単環または二環(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される0

20

30

40

50

～ 4 個のヘテロ原子を有する)を形成するが、これらは、下に定義されるとおり、任意に置換されていてもよい。

【0028】

R (または、R のうち独立した存在の 2 個がそれらの介在原子と一緒にすることによって形成された環)上の好適な一価の置換基は、独立して、重水素、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-2}R$ 、 $-(ハロR)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR)_2$; $-O(ハロR)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(OR)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR_3$ 、 $-OSiR_3$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鎖または分枝のアルキレン) $C(O)OR$ 、または $-SSR$ であるが、ここで、各 R は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1 個以上のハロゲンでしか置換されておらず、および各 R は、独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、あるいは 5～6 員の飽和の、部分的に不飽和の、またはアリーの環(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する)から選択される。R の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基は、 $=O$ および $=S$ を包含する。

10

【0029】

「任意に置換されていてもよい」基の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基は、以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 、または $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ を包含するが、ここで R^* のうち各々独立した存在は、水素、下に定義されるとおりに置換されているかあるいは非置換の 5～6 員の飽和の、部分的に不飽和のまたはアリーの環(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する)から選択される。「任意に置換されていてもよい」基の置換可能な近接炭素へ結合されている好適な二価の置換基は： $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ を包含するが、ここで R^* のうち各々独立した存在は、水素、下に定義されるとおりに置換されているかあるいは非置換の 5～6 員の飽和の、部分的に不飽和のまたはアリーの環(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する)から選択される。

20

30

【0030】

R^* の脂肪族基上の好適な置換基は、ハロゲン、 $-R$ 、 $-(ハロR)$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-O(ハロR)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、または $-NO_2$ を包含するが、ここで、各 R は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1 個以上のハロゲンでしか置換されておらず、および各 R は、独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、あるいは 5～6 員の飽和の、部分的に不飽和の、またはアリーの環(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する)である。

【0031】

「任意に置換されていてもよい」基の置換可能な窒素上の好適な置換基は、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ を包含する；ここで、各 R^+ は、独立して、水素、下に定義されるとおり任意に置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族、非置換の $-OPh$ 、または非置換の 5～6 員の飽和の、部分的に不飽和の、もしくはアリーの環(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する)であるか、あるいは、上の定義にも関わらず、 R^+ のうち独立した存在の 2 個が、それらの介在原子(単数または複数)と一緒にあって、非置換の 3～12 員の飽和の、部分的に不飽和の、またはアリーの単環または二環(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する)を形成する。

40

50

【 0 0 3 2 】

R[†]の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、-R、-(ハロR)、-OH、-OR、-O(ハロR)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR、-NH₂、-NHR、-NR₂、または-NO₂であるが、ここで、各Rは、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1個以上のハロゲンでしか置換されておらず、および各Rは、独立して、C₁~₄脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀~₁Ph、あるいは5~6員の飽和の、部分的に不飽和の、またはアリーの環(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される0~4個のヘテロ原子を有する)である。

【 0 0 3 3 】

ある態様において、本明細書に使用されるとき用語「任意に置換されていてもよい(任意置換)」、「任意置換アルキル」、「任意置換アルケニル」、「任意置換アルキニル」、「任意置換炭素環式」、「任意置換アリール」、「任意置換ヘテロアリール」、「任意置換ヘテロ環式」、およびいずれか他の任意に置換されていてもよい基は、その基上の水素原子の1個、2個、または3個以上の、典型的な置換基での独立した置き換えによって、置換された基または非置換の基を指すが、前記典型的な置換基は、これらに限定されないが、以下を包含する：

- F、- Cl、- Br、- I、重水素、
- OH、保護されたヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、チオオキソ、
- NO₂、- CN、CF₃、N₃、
- NH₂、保護されたアミノ、- NHアルキル、- NHアルケニル、- NHアルキニル、
- NHシクロアルキル、- NH-アリール、- NH-ヘテロアリール、- NH-ヘテロ環式、
- ジアルキルアミノ、- ジアリールアミノ、- ジヘテロアリールアミノ、
- O-アルキル、- O-アルケニル、- O-アルキニル、- O-シクロアルキル、- O-アリール、- O-ヘテロアリール、- O-ヘテロ環式、
- C(O)-アルキル、- C(O)-アルケニル、- C(O)-アルキニル、- C(O)-カルボシクリル、- C(O)-アリール、- C(O)-ヘテロアリール、- C(O)-ヘテロシクリル、
- CONH₂、- CONH-アルキル、- CONH-アルケニル、- CONH-アルキニル、- CONH-カルボシクリル、- CONH-アリール、- CONH-ヘテロアリール、- CONH-ヘテロシクリル、
- OCO₂-アルキル、- OCO₂-アルケニル、- OCO₂-アルキニル、- OCO₂-カルボシクリル、- OCO₂-アリール、- OCO₂-ヘテロアリール、- OCO₂-ヘテロシクリル、- OCONH₂、- OCONH-アルキル、- OCONH-アルケニル、- OCONH-アルキニル、- OCONH-カルボシクリル、- OCONH-アリール、- OCONH-ヘテロアリール、- OCONH-ヘテロシクリル、
- NHC(O)-アルキル、- NHC(O)-アルケニル、- NHC(O)-アルキニル、- NHC(O)-カルボシクリル、- NHC(O)-アリール、- NHC(O)-ヘテロアリール、- NHC(O)-ヘテロシクリル、- NHC(O)₂-アルキル、- NHC(O)₂-アルケニル、- NHC(O)₂-アルキニル、- NHC(O)₂-カルボシクリル、- NHC(O)₂-アリール、- NHC(O)₂-ヘテロアリール、- NHC(O)₂-ヘテロシクリル、- NHC(O)NH₂、- NHC(O)NH-アルキル、- NHC(O)NH-アルケニル、- NHC(O)NH-アルケニル、- NHC(O)NH-カルボシクリル、- NHC(O)NH-アリール、- NHC(O)NH-ヘテロアリール、- NHC(O)NH-ヘテロシクリル、NHC(S)NH₂、- NHC(S)NH-アルキル、- NHC(S)NH-アルケニル、- NHC(S)NH-アルキニル、- NHC(S)NH-カルボシクリル、- NHC(S)NH-アリール、- NHC(S)NH-ヘテロアリール、- NHC(S)NH-ヘテロシクリル、- NHC(NH)NH₂、- NHC(NH)NH-アルキル、- NHC(NH)NH-アルケニル、- NHC(NH)NH-アルケニル、- NHC(NH)NH-カルボシクリル、- NHC(NH)NH-アリール、- NHC(NH)NH-ヘテロアリール、- NHC(NH)NH-ヘテロシクリル、- NHC(NH)-アルキ

10

20

30

40

50

ル、 - NHC (NH) - アルケニル、 - NHC (NH) - アルケニル、 - NHC (NH)
 - カルボシクリル、 - NHC (NH) - アリール、 - NHC (NH) - ヘテロアリール、
 - NHC (NH) - ヘテロシクリル、
 - C (NH) NH - アルキル、 - C (NH) NH - アルケニル、 - C (NH) NH - アル
 キニル、 - C (NH) NH - カルボシクリル、 - C (NH) NH - アリール、 - C (NH)
 NH - ヘテロアリール、 - C (NH) NH - ヘテロシクリル、
 - S (O) - アルキル、 - S (O) - アルケニル、 - S (O) - アルキニル、 - S (O)
) - カルボシクリル、 - S (O) - アリール、 - S (O) - ヘテロアリール、 - S (O)
 - ヘテロシクリル - SO₂ NH₂、 - SO₂ NH - アルキル、 - SO₂ NH - アルケニル
 、 - SO₂ NH - アルキニル、 - SO₂ NH - カルボシクリル、 - SO₂ NH - アリール
 、 - SO₂ NH - ヘテロアリール、 - SO₂ NH - ヘテロシクリル、
 - NH SO₂ - アルキル、 - NH SO₂ - アルケニル、 - NH SO₂ - アルキニル、 -
 NH SO₂ - カルボシクリル、 - NH SO₂ - アリール、 - NH SO₂ - ヘテロアリール
 、 - NH SO₂ - ヘテロシクリル、
 - CH₂ NH₂、 - CH₂ SO₂ CH₃、
 - モノ - 、ジ - 、またはトリ - アルキルシリル、
 - アルキル、 - アルケニル、 - アルキニル、 - アリール、 - アリールアルキル、 - ヘテロ
 アリール、 - ヘテロアリールアルキル、 - ヘテロシクロアルキル、 - シクロアルキル、 -
 炭素環式、 - ヘテロ環式、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、 - メトキシメトキ
 シ、 - メトキシエトキシ、 - SH、 - S - アルキル、 - S - アルケニル、 - S - アルキニル
 、 - S - カルボシクリル、 - S - アリール、 - S - ヘテロアリール、 - S - ヘテロシク
 リル、またはメチルチオメチル。

【 0 0 3 4 】

本明細書に使用されるとき、用語「薬学的に許容し得る塩」は、妥当な医学的判断の範
 囲内で、過度の毒性、刺激(irritation)、アレルギー応答等のない、ヒトおよび下等動物
 の組織との接触における使用に好適であって、かつ合理的なリスク対効果比(benefit/ris
 k ratio)に釣り合っている、それらの塩を指す。薬学的に許容し得る塩は、当該技術分野
 において周知である。例えば、S. M. Bergeらは、薬学的に許容し得る塩を、J. Pharmace
 utical Sciences, 1977, 66, 1-19 (参照により本明細書に組み込まれる)において詳細
 に記載する。本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩は、好適な無機酸および無機塩基なら
 びに有機酸および有機塩基に由来するものを包含する。薬学的に許容し得る非毒性の酸
 付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸とともに、
 または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸など
 の有機酸とともに形成されるか、あるいはイオン交換などの当該技術分野において使用さ
 れる他の方法を使用することによって形成される、アミノ基の塩である。他の薬学的に許
 容し得る塩は、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンス
 ルホン酸、安息香酸、重硫酸、ホウ酸、酪酸、ショウノウ酸、カンファ - スルホン酸、ク
 エン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸
 、ギ酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グリセロリン酸、グルコン酸、ヘミ硫酸、ヘプタ
 ン酸、ヘキサン酸、ヨウ化水素酸、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸、ラクトビオン酸
 、乳酸、ラウリン酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、メタンスルホン
 酸、2 - ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン
 酸、パモ酸、ペクチン酸、過硫酸、3 - フェニルプロピオン酸、リン酸、ピバル酸、プロ
 ピオン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホ
 ン酸、ウンデカン酸、吉草酸の塩等を包含する。

【 0 0 3 5 】

適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびN
 + (C₁ - 4 アルキル)₄ の塩を包含する。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類
 金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を包含する。
 薬学的に許容し得るさらなる塩は、適切であるとき、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン

10

20

30

40

50

酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸およびアリアルスルホン酸などの対イオンを使用して形成された非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、およびアミンのカチオンを包含する。

【0036】

別様に言明されない限り、本明細書に描かれる構造体はまた、その構造体の全異性体の（例として、鏡像異性体の、ジアステレオマーの、および幾何異性体の（または立体配座の））形態；例えば、各不斉中心についてRおよびSの立体配置、ZおよびEの二重結合異性体、ならびにZおよびEの配座異性体を包含することも意味する。したがって、単一の立体化学の異性体、ならびに本化合物の鏡像異性体の、ジアステレオマーの、および幾何異性体の（または立体配座の）混合物は、本発明の範囲内である。そのように言明されない限り、本発明の化合物の互変異性体の全形態は、本発明の範囲内である。

10

【0037】

加えて、そのように言明されない限り、本明細書に描かれる構造体はまた、同位体が濃縮された(isotopically enriched) 1個以上の原子の存在でしか異ならない化合物を包含することも意味する。例えば、重水素または三重水素による水素の置き換え、あるいは ^{13}C がまたは ^{14}C が濃縮された炭素により炭素の置き換えを包含する本構造体を有する化合物は、本発明の範囲内である。いくつかの態様において、基は、1以上の重水素原子を含む。

【0038】

式Iで表される化合物が、その同位体標識された形態を包含することも、さらにまた意図する。式Iで表される化合物の同位体標識された形態は、化合物の1個以上の原子が、通常天然に存在する原子の原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子（単数）または原子（複数）によって置き換えられているという事実は別として、本化合物と同一である。商業的に容易に入手可能であって、かつ周知の方法によって式Iで表される化合物中へ組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば夫々、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl を包含する。式Iで表される化合物、そのプロドラッグ、または上述の同位体および/または他の原子の他の同位体の1以上を含有するそのいずれかの薬学的に許容し得る塩は、本発明の一部であることを意図する。同位体標識された式Iで表される化合物は、多数の有益な方法(beneficial ways)において使用され得る。例えば、同位体標識された式Iで表される化合物は、例えば ^3H または ^{14}C などの放射性同位体がその中へ組み込まれているが、医薬および/または基質組織分布アッセイに好適である。これらの放射性同位体、すなわち三重水素(^3H)および炭素14(^{14}C)は、簡易な調製および優れた検出能のため、とりわけ好ましい。より重い同位体、例えば重水素(^2H)を式Iで表される化合物中へ組み込むことは、同位体標識された本化合物のより高い代謝安定性のため、治療的利点を有する。より高い代謝安定性は、増大されたin vivoでの半減期またはより小さい投薬量へ直接変えるが、これらは、ほとんどの状況下で、本発明の好ましい態様を表す。同位体標識された式Iで表される化合物は、本文中の例の部においておよび調製の部において、合成スキームおよび関連記載に開示の手順を実行すること、同位体非標識の反応物を容易に入手可能な同位体標識された反応物によって置き換えることによって通常調製され得る。

20

30

40

【0039】

重水素(^2H)はまた、一次動的同位体効果(the primary kinetic isotope effect)によって化合物の酸化代謝を操るためという目的において、式Iで表される化合物中へも組み込まれ得る。一次動的同位体効果は、同位体核(isotopic nuclei)の交換に起因する化学反応の速度変化であるが、これは順に、この同位体交換後の共有結合形成に要する基底エネルギーの変化によって引き起こされる。より重い同位体の交換は通常、化学結合の基底エネルギーの低下をもたらし、よって律速の結合切断の速度低下を引き起こす。結合切断が、鞍点領域においてまたはその付近において、多重生成(multi-product)反応と同調して(along the coordinate of)生じる場合、生成物の分布比率は実質的に変更され得

50

る。説明のため：重水素が、炭素原子へ交換不可能な位置にて結合した場合、 $k_M / k_D = 2 \sim 7$ の速度の差異は典型的である。この速度の差異が、酸化を受けやすい式Iで表される化合物へ首尾よく適用される場合、この化合物のin vivoでのプロファイルは、劇的に修正され得、改善された薬物動態特性をもたらし得る。

【0040】

治療剤を発見および開発したとき、当業者は、所望のin vitro特性を保持しつつ薬物動態パラメータを最適化することができる薬物動態プロファイルが劣る多くの化合物が、酸化的代謝を受けやすいと推測することは合理的である。目下入手可能なin vitro肝ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過についての貴重な情報を提供するが、これによって次に、かかる酸化的代謝に対する耐性を通して安定性が改善された式Iで表される重水素化化合物の合理的設計が可能になる。式Iで表される化合物の薬物動態プロファイルの有意な改善は、それによって得られ、in vivoでの半減期($t/2$)、最大治療効果での濃度(C_{max})、用量応答曲線下面積(AUC)、およびFにおける増大の観点；および低減されたクリアランス、用量および材料費の観点から、定量的に表現され得る。

10

【0041】

以下は、上を説明することを意図する：酸化的代謝攻撃の潜在的複数部位(例えば、ベンジル水素原子および窒素原子へ結合した水素原子)を有する式Iで表される化合物は、水素原子の様々な組み合わせが(これら水素原子のいくつか、ほとんどまたはすべてが、重水素原子によって置き換えられるように)重水素原子によって置き換えられている一連の類似体として調製される。半減期の決定は、酸化的代謝に対する耐性の改善が改善されている程度の、好ましくかつ正しい決定を可能にする。このように、親化合物の半減期は、このタイプの重水素-水素交換の結果として最大100%まで延長されることが決定される。

20

【0042】

式Iで表される化合物における重水素-水素交換はまた、望ましくない毒性代謝産物を減らすかまたは除くために、出発化合物の代謝産物スペクトルの好ましい改変を達成するためにも使用され得る。例えば、毒性代謝産物が、酸化的炭素-水素(C-H)結合開裂を通して生じる場合、重水素化類似体は、特定の酸化が律速ステップではないとしても、不要な代謝産物の生成を大いに減らすかまたは除くであろうことが合理的に推測され得る。重水素-水素交換に関する技術水準についてのさらなる情報は、例えば、Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985、Gillette et al., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994、およびJarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993から見出され得る。

30

【0043】

本明細書に使用されるとき、用語「モジュレーター」は、測定可能な親和性をもつ標的へ結合するか、および/またはこれを阻害する化合物として定義される。ある態様において、モジュレーターは、約50 μ M未満、約1 μ M未満、約500 nM未満、約100 nM未満、または約10 nM未満のIC₅₀および/または結合定数を有する。

40

【0044】

用語「測定可能な親和性」および「測定可能に阻害する」は、本明細書に使用されるとき、本発明の化合物またはその組成物を含む試料とTLR7/8(および該化合物またはその組成物が存在しないTLR7/8を含む同等の試料)との間のTLR7/8活性の測定可能な変化を意味する。

【0045】

本発明によって想定される置換基および異型の組み合わせは、安定な化合物の形成をもたらすもののみである。用語「安定な(した)」は、本明細書に使用されるとき、製造を可能にするのに十分な安定性を保有し、かつ本明細書に詳述される目的(例として、対象への治療的または予防的な投与)に有用な十分な期間、化合物の全体性を維持する化合物

50

を指す。

【0046】

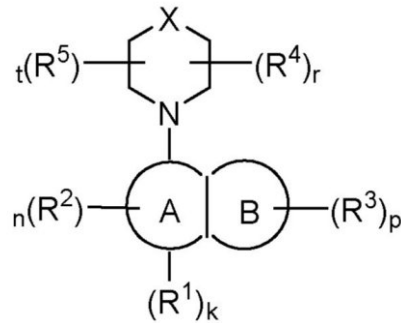
本明細書の異型のいずれの定義における化学基のリストの列挙は、いずれか単一の基またはリストにある基の組み合わせとしてのその異型の定義を包含する。本明細書の異型のための態様の列挙は、いずれか単一の態様としてまたはいずれか他の態様またはそれらの部分と組み合わせたその態様を包含する。

【0047】

3. 例示化合物の記載

一側面によると、本発明は、式 I、

【化6】



I

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中：

環 A は、アリール、または 1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有するヘテロアリールである；それらの各々は、任意に置換されていてもよい；

環 B は、アリール、または 1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有するヘテロアリールである；それらの各々は、任意に置換されていてもよい；

R^1 は、- Me、- CF_3 、- OMe、- OEt、または - CN である；

各 R^2 は、独立して、- H、- R、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO_2 、- SO_2R 、- SOR 、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $C(O)N(R)_2$ 、- $NRC(O)R$ 、- $NRC(O)N(R)_2$ 、- $NRSO_2R$ 、または - $N(R)_2$ である；

各 R^3 は、独立して、- H、- R、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO_2 、- SO_2R 、- SOR 、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $C(O)N(R)_2$ 、- $NRC(O)R$ 、- $NRC(O)N(R)_2$ 、- $NRSO_2R$ 、または - $N(R)_2$ である；

X は、 $C(R^4)_2$ 、O、 NR^4 、S、 $S(R^4)$ 、または $S(R^4)_2$ である；

各 R^4 は、独立して、- H、- R、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO_2 、- SO_2R 、- SOR 、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $C(O)N(R)_2$ 、- $NRC(O)R$ 、- $NRC(O)N(R)_2$ 、- $NRSO_2R$ 、または - $N(R)_2$ である；

各 R^5 は、独立して、- H、- R、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO_2 、- SO_2R 、- SOR 、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $C(O)N(R)_2$ 、- $NRC(O)R$ 、- $NRC(O)N(R)_2$ 、- $NRSO_2R$ 、または - $N(R)_2$ である；

各 R は、独立して、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} アリール、3 ~ 8 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する 3 ~ 7 員のヘテロ環、または 1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して

10

20

30

40

50

、窒素、酸素、または硫黄から選択される)を有する5~6員の単環式ヘテロアリール環である;それらの各々は、任意に置換されていてもよい;あるいは

同じ原子上の2個のR基は、それらが付着されている原子と一緒にあって、 C_{3-10} アリール、3~8員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、1~4個のヘテロ原子(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される)を有する3~7員のヘテロ環、または1~4個のヘテロ原子(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される)を有する5~6員の単環式ヘテロアリール環を形成する;それらの各々は、任意に置換されていてもよい;

kは、0または1である;

nは、0、1、または2である;

pは、0、1、または2である;

rは、0、1、または2である;ならびに

tは、0、1、または2である。

10

【0048】

ある態様において、 R^1 は、-Meである。

【0049】

ある態様において、 R^1 は、-CF₃である。

【0050】

ある態様において、 R^1 は、-OMeである。

【0051】

ある態様において、 R^1 は、-OEtである。

20

【0052】

ある態様において、 R^1 は、-CNである。

【0053】

ある態様において、環Aは、 C_6 アリール、または1~4個のヘテロ原子(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される)を有する6員の単環式ヘテロアリールである;それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0054】

ある態様において、環Aは、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである;それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

30

【0055】

ある態様において、環Aは、フェニル、ピリジル、またはピリミジニルである;それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0056】

ある態様において、環Bは、 C_6 アリール、または1~4個のヘテロ原子(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される)を有する5~6員の単環式ヘテロアリールである;それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0057】

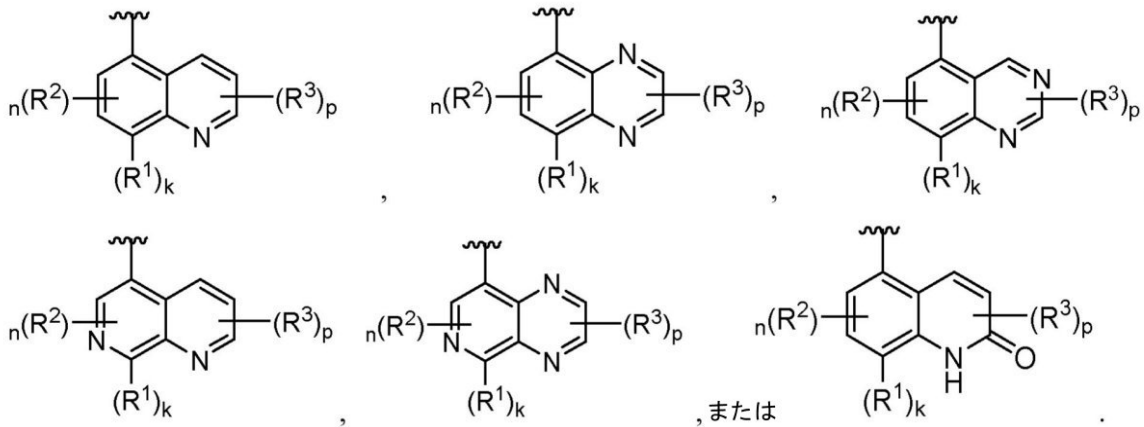
ある態様において、環Bは、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピロール、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、またはチアゾールである;それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

40

【0058】

ある態様において、環Aおよび環Bは、

【化7】



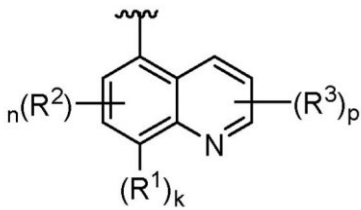
10

である。

【0059】

ある態様において、環Aおよび環Bは、

【化8】



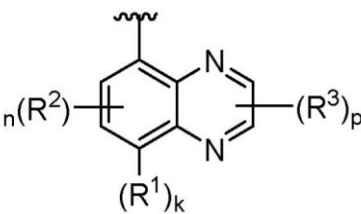
20

である。

【0060】

ある態様において、環Aおよび環Bは、

【化9】



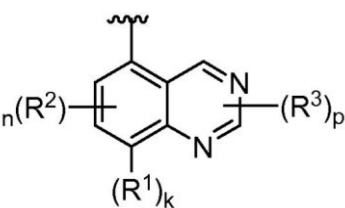
30

である。

【0061】

ある態様において、環Aおよび環Bは、

【化10】



40

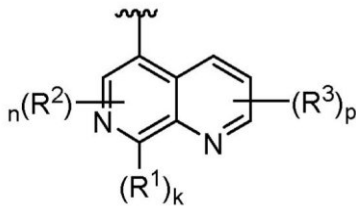
である。

【0062】

ある態様において、環Aおよび環Bは、

50

【化 1 1】



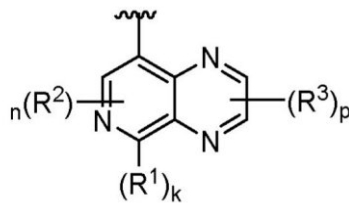
である。

【 0 0 6 3】

10

ある態様において、環 A および環 B は、

【化 1 2】



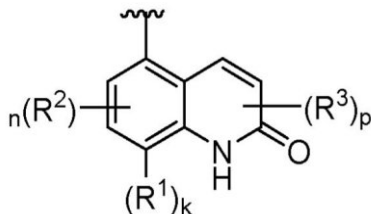
である。

20

【 0 0 6 4】

ある態様において、環 A および環 B は、

【化 1 3】



である。

30

【 0 0 6 5】

ある態様において、各 R^2 は、独立して、-H である。

【 0 0 6 6】

ある態様において、各 R^2 は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} アリール、3 ~ 8 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する 3 ~ 7 員のヘテロ環、あるいは 1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【 0 0 6 7】

40

ある態様において、各 R^2 は、独立して、メチル、エチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、直鎖または分枝のペンチル、あるいは直鎖または分枝のヘキシルである；それらの各々は、任意に置換されていてもよいである。

【 0 0 6 8】

ある態様において、各 R^2 は、独立して、フェニル、ナフチル、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、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクタニル、[3.3.0]ピシクロオクタニル、[4.3.0]ピシクロノナニル、[4.4.0]ピシクロデカニル、[2.2.2]ピシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチア

50

ゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリルである；-1, 2, 5オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、またはキサントニルである；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0069】

ある態様において、各R²は、独立して、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R、または-N(R)₂である。

【0070】

ある態様において、各R²は、独立して、Fである。

【0071】

ある態様において、各R³は、独立して、-Hである。

【0072】

ある態様において、各R³は、独立して、C₁-₆脂肪族、C₃-₁₀アリール、3-8員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、1-4個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する3-7員のヘテロ環、あるいは1-4個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する5-6員の単環式ヘテロアリール環である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0073】

ある態様において、各R³は、独立して、メチル、エチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル、直鎖または分枝のペンチル、あるいは直鎖または分枝のヘキシルである；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0074】

ある態様において、各R³は、独立して、メチルである。

【0075】

ある態様において、各R³は、独立して、フェニル、ナフチル、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、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクタニル、[3.3.0]ビシクロオクタニル、[4.3.0]ビシクロノナニル、[4.

10

20

30

40

50

4.0] ビシクロデカニル、[2.2.2] ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリルである；-1, 2, 5オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、またはキサントニルである；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0076】

ある態様において、各 R^3 は、独立して、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R、または-N(R)₂である。

【0077】

ある態様において、各 R^3 は、独立して、-Fである。

【0078】

ある態様において、Xは、C(R⁴)₂、またはOである。

【0079】

ある態様において、Xは、C(R⁴)₂である。ある態様において、Xは、CH₂である。

【0080】

ある態様において、Xは、Oである。

【0081】

ある態様において、各 R^4 は、独立して、-Hである。

【0082】

ある態様において、各 R^4 は、独立して、C₁-₆脂肪族、C₃-₁₀アリアル、3~8員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、1~4個のヘテロ原子(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される)を有する3~7員のヘテロ環、あるいは1~4個のヘテロ原子(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される)を有する5~6員の単環式ヘテロアリアル環である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0083】

ある態様において、各 R^4 は、独立して、メチル、エチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、直鎖または分枝のペンチル、あるいは直鎖または分枝のヘキシルである；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0084】

ある態様において、各 R^4 は、独立して、フェニル、ナフチル、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、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクタチル、[3.3.0]ピシクロオクタニル、[4.3.0]ピシクロノナニル、[4.4.0]ピシクロデカニル、[2.2.2]ピシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリルである；-1, 2, 5オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、またはキサンテニルである；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0085】

ある態様において、各 R^4 は、独立して、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R、または-N(R)₂である。

【0086】

ある態様において、各 R^4 は、独立して、-H、C₁-₆脂肪族、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R、または-N(R)₂である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0087】

ある態様において、各 R^4 は、独立して、-H、C₁-₆脂肪族、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、または-N(R)₂である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

10

20

30

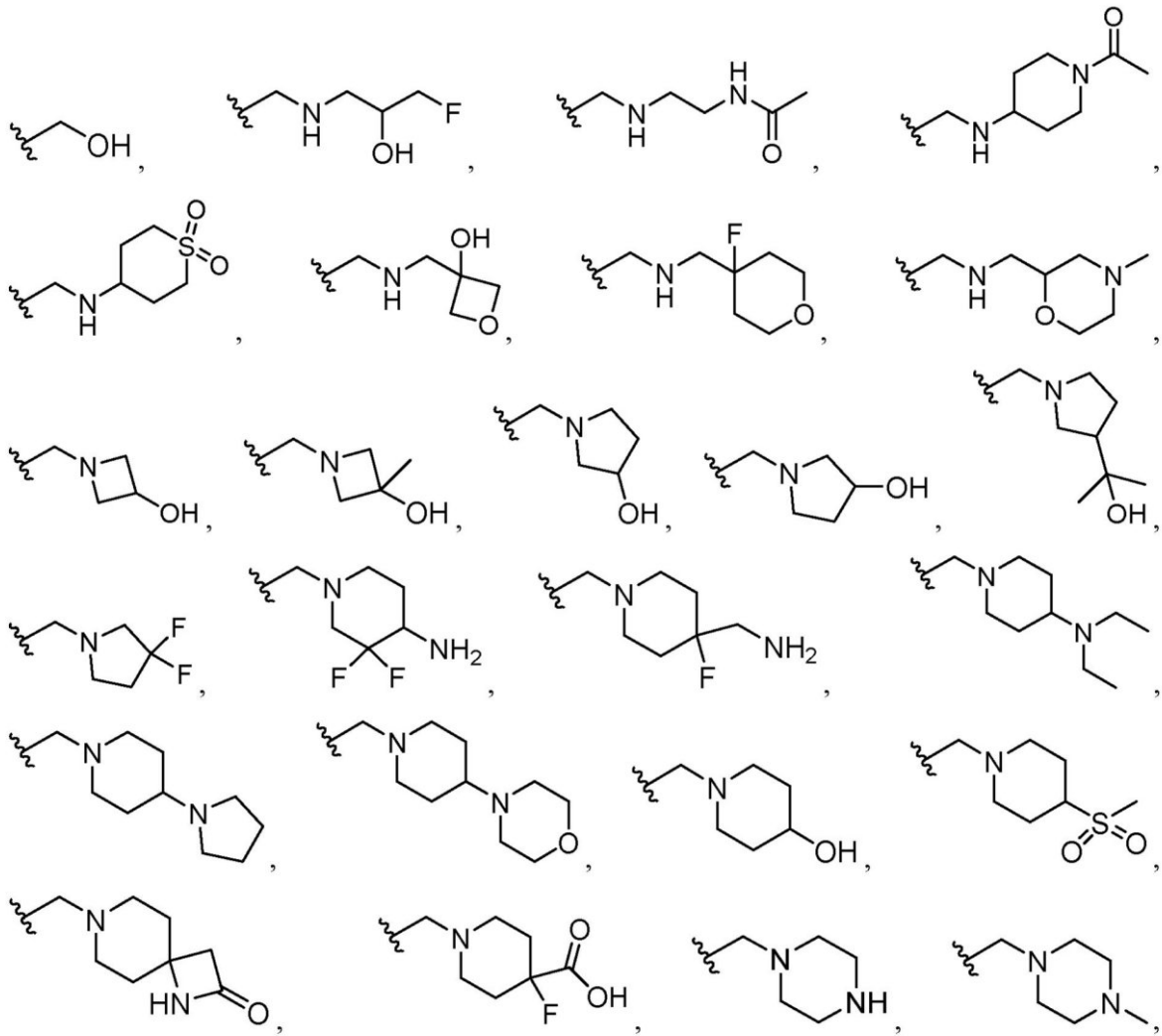
40

50

【0088】

ある態様において、各 R⁴ は、独立して、

【化14】

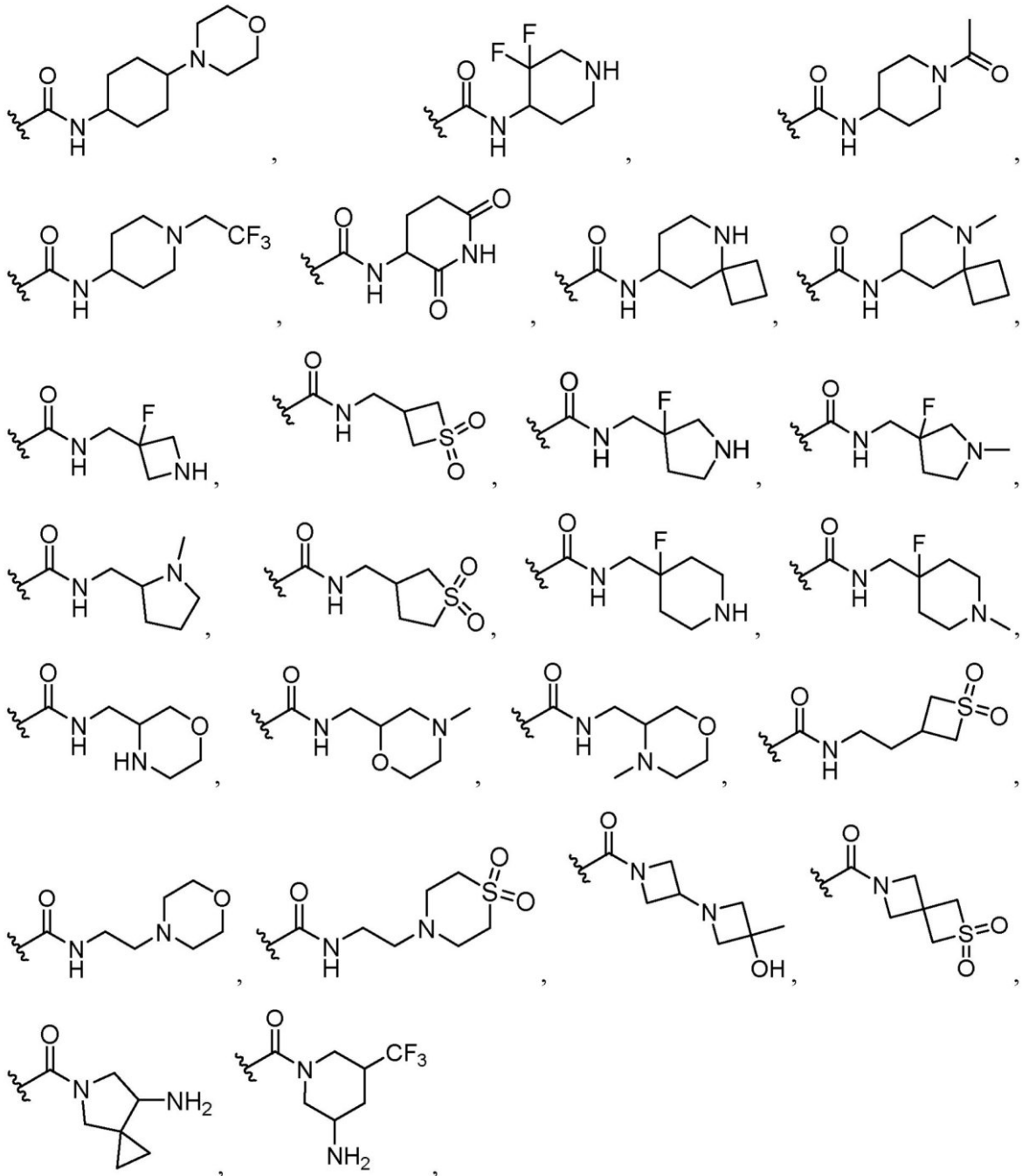


10

20

30

【化 16】

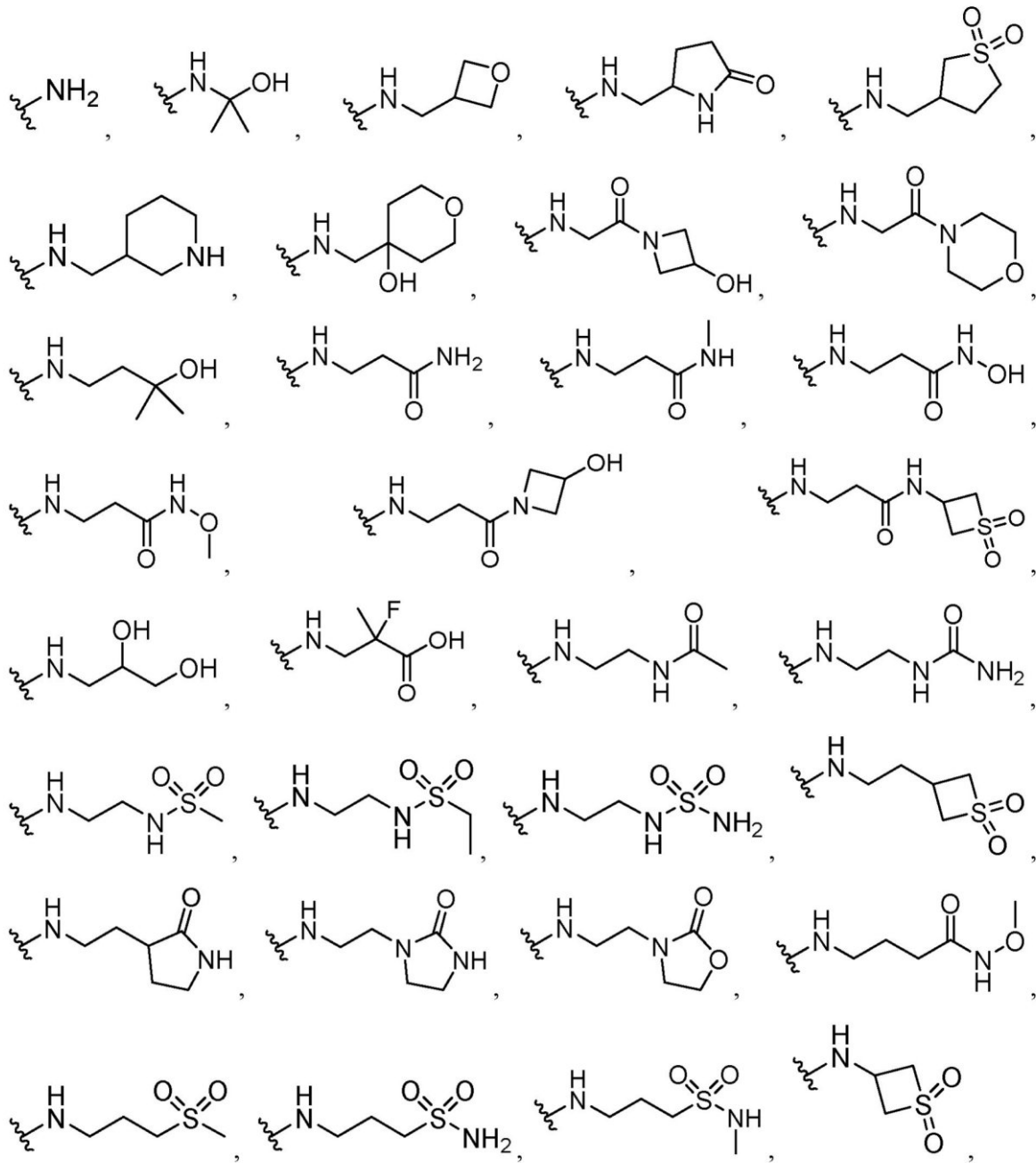


10

20

30

【化 17】

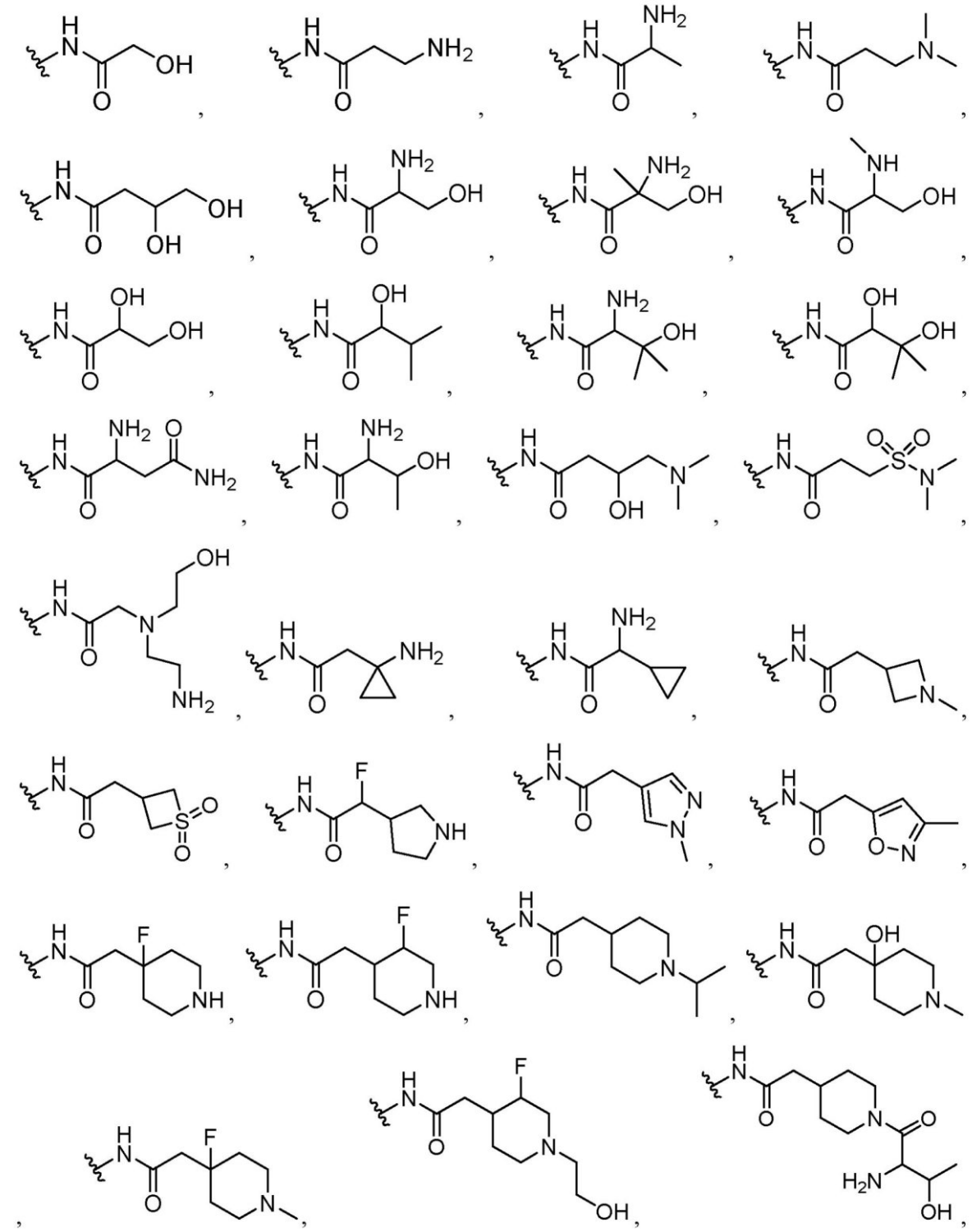


10

20

30

【化 1 8】



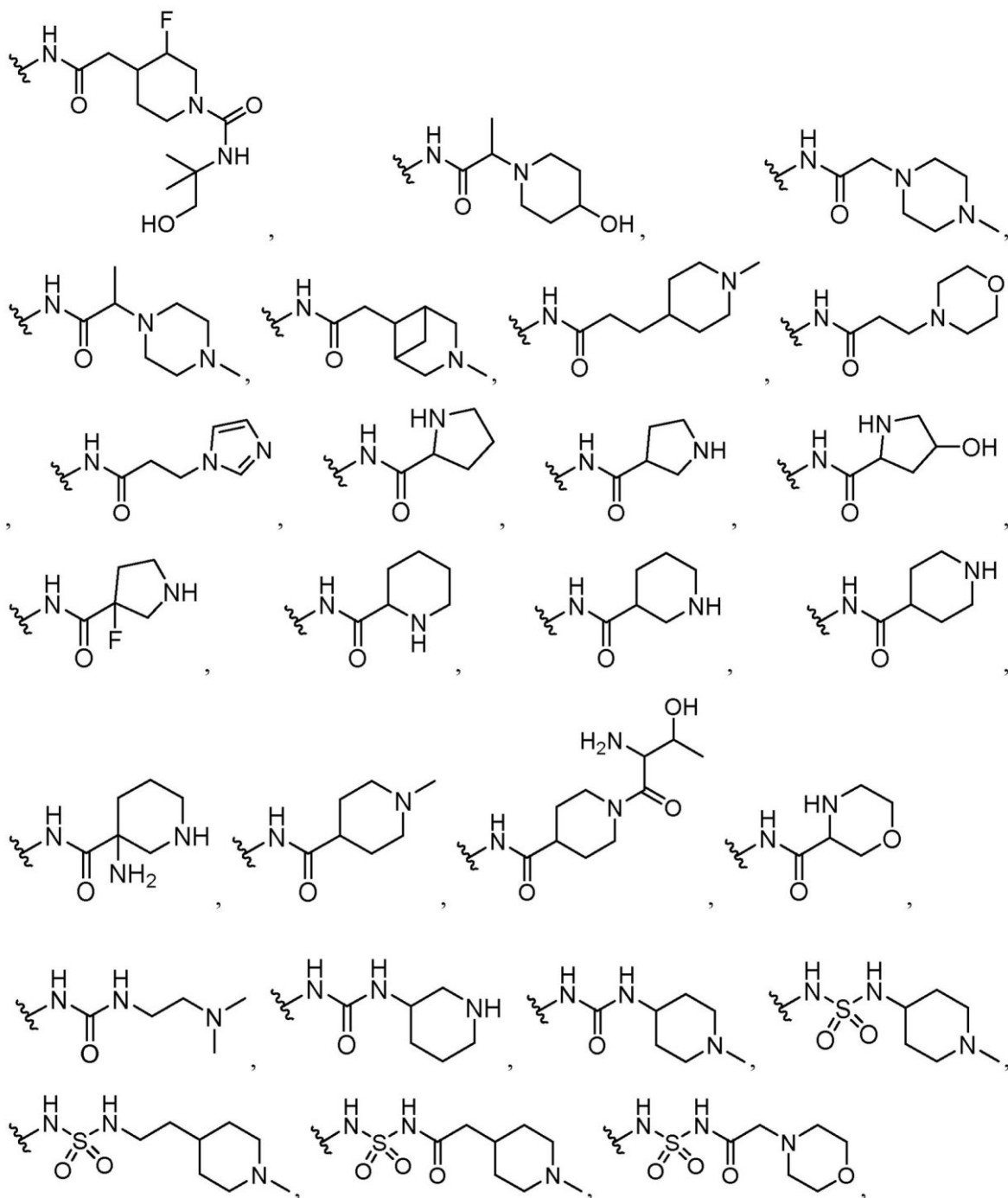
10

20

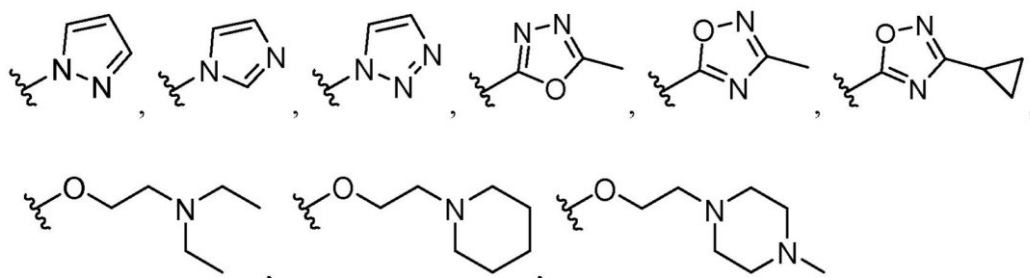
30

40

【化 19】



【化 20】

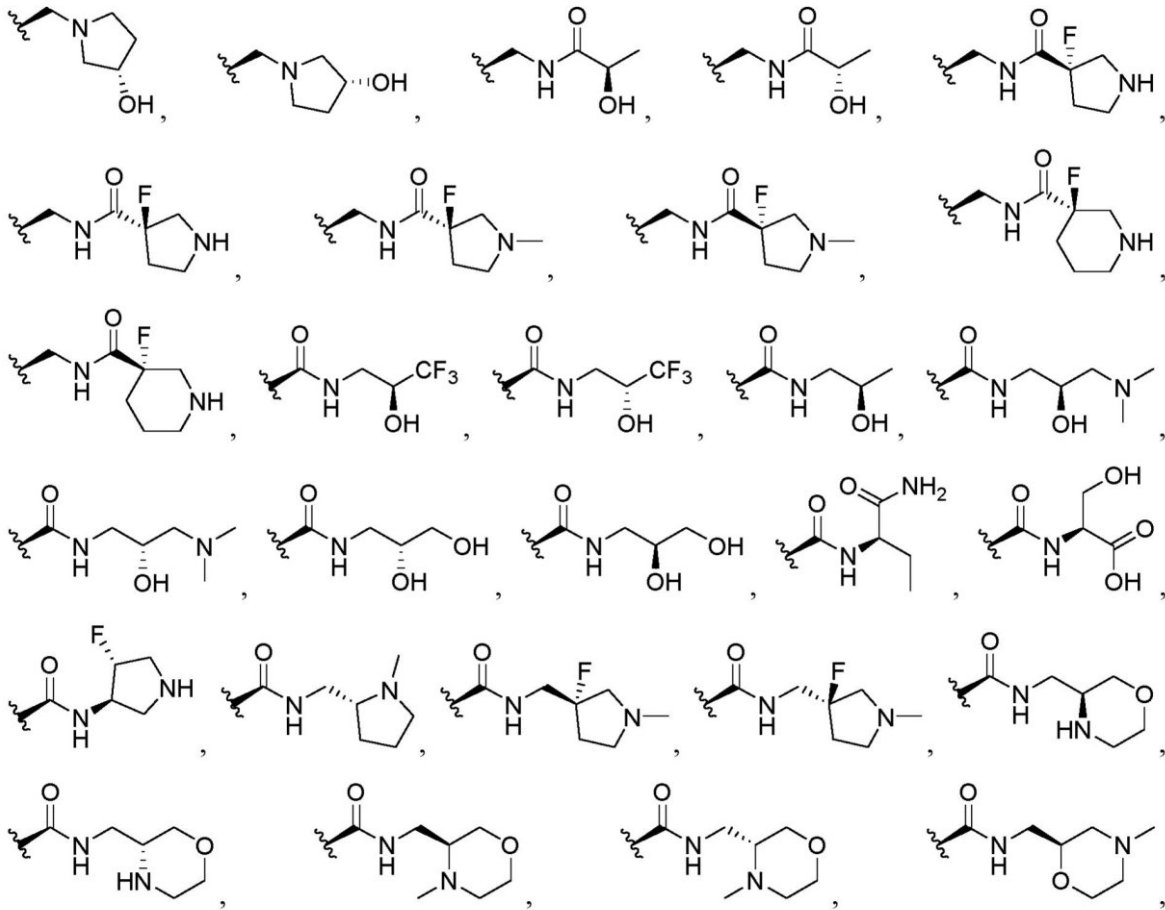


である。

【0089】

ある態様において、各 R⁴ は、独立して、

【化21】

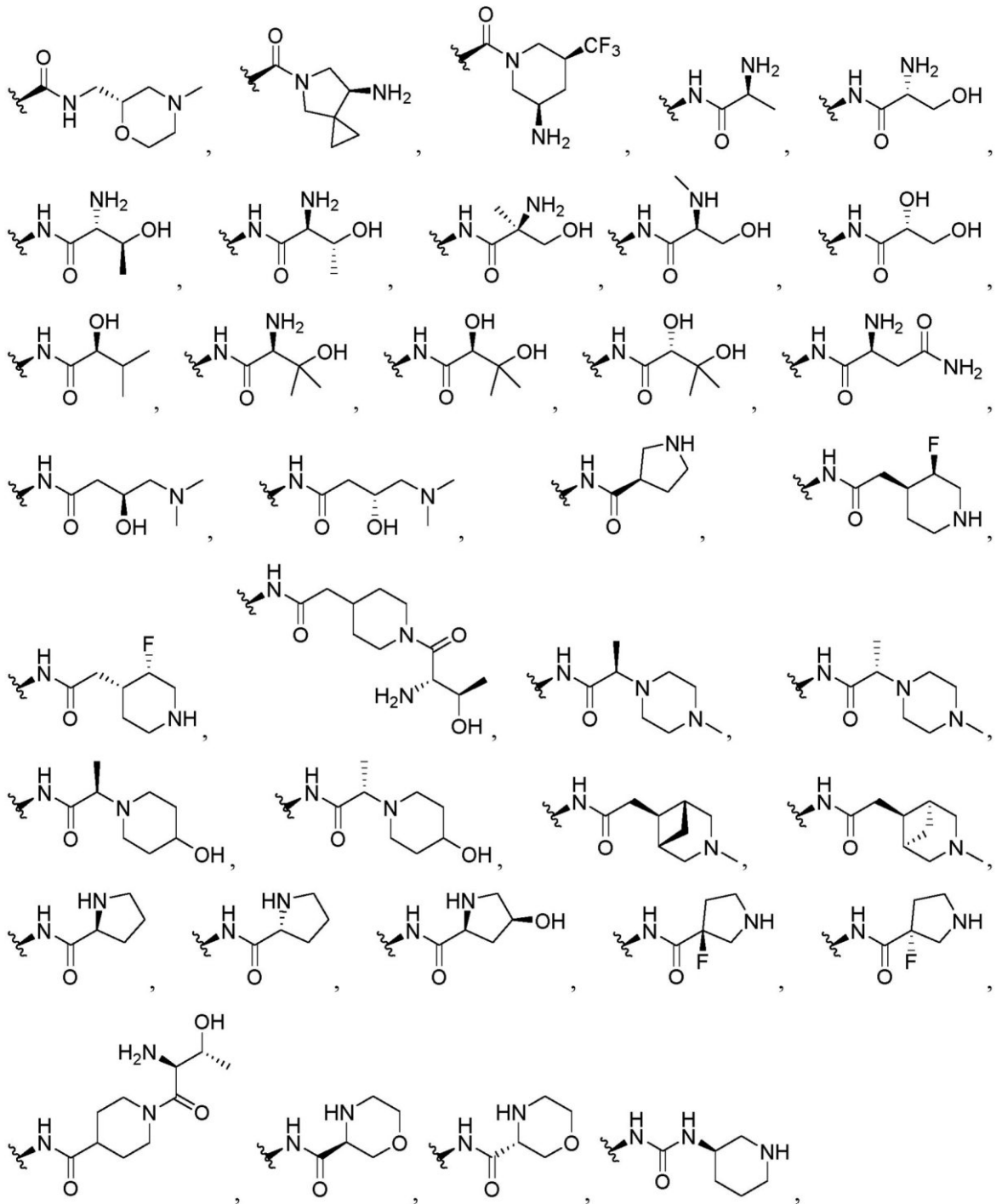


10

20

30

【化 2 2】



10

20

30

40

である。

【0090】

ある態様において、各 R^5 は、独立して、 $-H$ である。

【0091】

ある態様において、各 R^5 は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} アリール、3 ~ 8 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環、1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する 3 ~ 7 員のヘテロ環、または 1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0092】

50

ある態様において、各 R⁵ は、独立して、メチル、エチル、エチル、プロピル、i - プロピル、ブチル、s - ブチル、t - ブチル、直鎖または分枝のペンチル、あるいは直鎖または分枝のヘキシルである；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0093】

ある態様において、各 R⁵ は、独立して、フェニル、ナフチル、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、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクタール、[3.3.0]ビシクロオクタニル、[4.3.0]ビシクロノナニル、[4.4.0]ビシクロデカニル、[2.2.2]ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H - インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリルである；- 1, 2, 5 オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、またはキサントニルである；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0094】

ある態様において、各 R⁵ は、独立して、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO₂、- SO₂R、- SOR、- C(O)R、- CO₂R、- C(O)N(R)₂、- NRC(O)R、- NRC(O)N(R)₂、- NRSO₂R、または - N(R)₂ である。

【0095】

ある態様において、各 R⁵ は、独立して、メチル、シクロプロピル、- F、または - CF₃ である。

【0096】

ある態様において、各 R⁵ は、独立して

【化23】



10

20

30

40

50

- F、または - CF₃ である。

【0097】

ある態様において、 $r = 1$ である。ある態様において、 $t = 1$ である。ある態様において、 $n = 0$ である。ある態様において、 $p = 0$ である。ある態様において、 $n = 0$ かつ $p = 0$ の両方である。ある態様において、 $r = 1$ かつ $t = 1$ である。ある態様において、 $r = 1$ かつ $t = 1$ かつ $k = 1$ である。ある態様において、 $r = 1$ かつ $t = 1$ かつ $k = 1$ かつ $n = 0$ かつ $p = 0$ である。

【0098】

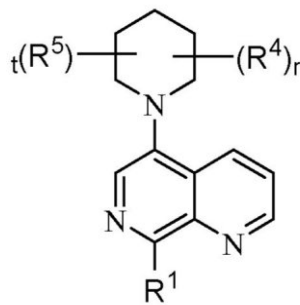
ある態様において、X、環 A、環 B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 k 、 m 、 n 、 p 、 r 、および t の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

10

【0099】

ある態様において、本発明は、式 I - a

【化24】



20

I-a;

で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中 R^1 、 R^4 、 R^5 、 r 、および t の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

30

【0100】

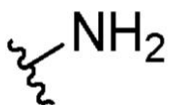
ある態様において、 R^1 は、- Me、- CF₃、- OMe、または - CN である。ある態様において、 R^1 は、- CF₃ または - OMe である。ある態様において、 R^1 は、- CF₃ である。ある態様において、 R^1 は、- OMe である。

【0101】

ある態様において、各 R^4 は、独立して、- H、 C_{1-6} 脂肪族、- C(O)N(R)₂、- NRC(O)R、または - N(R)₂ である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。ある態様において、各 R^4 は、- N(R)₂ である。ある態様において、各 R^4 は、独立して、

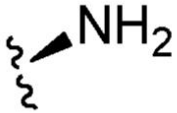
【化25】

40



である。ある態様において、各 R^4 は、独立して、

【化 2 6】



である。

【0102】

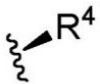
ある態様において、各 R^5 は、独立して、メチル、 $-F$ 、または $-CF_3$ である。ある態様において、各 R^5 は、独立して、メチルである。

10

【0103】

ある態様において、 $r = 1$ かつ $t = 1$ であり、すなわち、1つの置換基 R^4 および1つの置換基 R^5 をもつ態様である。ある態様において、これらの単一置換基 R^4 および R^5 は、互いに対して相対的に *cis*-立体配置を有し、すなわち、それらの配向は、

【化 2 7】



および

20

【化 2 8】



であるか、または

【化 2 9】



30

および

【化 3 0】



であるかのいずれかである。いくつかの態様において、それらの配向は、

【化 3 1】

40



および

【化 3 2】

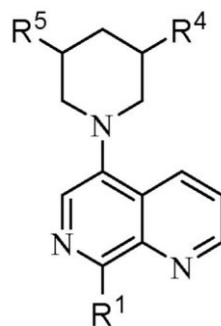


である。

【 0 1 0 4】

ある態様において、式 I - a で表される化合物は、式 I - a a :

【化 3 3】



I-aa;

10

20

で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩であり、式中 R^1 、 R^4 、および R^5 の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

【 0 1 0 5】

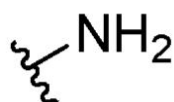
ある態様において、 R^1 は、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、または $-CN$ である。ある態様において、 R^1 は、 $-CF_3$ または $-OMe$ である。ある態様において、 R^1 は、 $-CF_3$ である。ある態様において、 R^1 は、 $-OMe$ である。

30

【 0 1 0 6】

ある態様において、 R^4 は、 C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、または $-N(R)_2$ である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。ある態様において、 R^4 は、 $-N(R)_2$ である。ある態様において、 R^4 は、

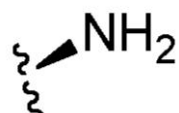
【化 3 4】



40

である。ある態様において、 R^4 は、

【化 3 5】



である。

50

【0107】

ある態様において、 R^5 は、メチル、 $-F$ 、または $-CF_3$ である。ある態様において、 R^5 は、メチルである。

【0108】

ある態様において、置換基 R^4 および R^5 は、互いに対して相対的に *cis*-立体配置を有し、すなわち、それらの配向は、

【化36】



10

および

【化37】



であるか、または

【化38】



20

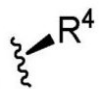
および

【化39】



であるかのいずれかである。いくつかの態様において、それらの配向は、

【化40】



30

および

【化41】



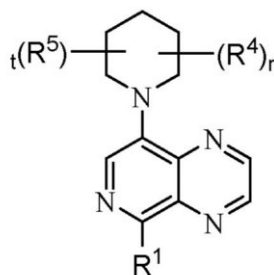
40

である。

【0109】

ある態様において、本発明は、式 I - b

【化 4 2】



I-b;

10

で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中 R^1 、 R^4 、 R^5 、 r 、および t の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

【0110】

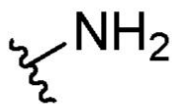
ある態様において、 R^1 は、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、または $-CN$ である。ある態様において、 R^1 は、 $-OMe$ である。

【0111】

ある態様において、各 R^4 は、独立して、 $-H$ 、 $C_1 - 6$ 脂肪族、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、または $-N(R)_2$ である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。ある態様において、各 R^4 は、 $-N(R)_2$ である。ある態様において、各 R^4 は、独立して、

20

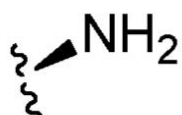
【化 4 3】



である。ある態様において、各 R^4 は、独立して、

30

【化 4 4】



である。

【0112】

ある態様において、各 R^5 は、独立して、メチル、 $-F$ 、または $-CF_3$ である。ある態様において、各 R^5 は、独立して、メチルである。

40

【0113】

ある態様において、 $r = 1$ かつ $t = 1$ であり、すなわち、1つの置換基 R^4 および1つの置換基 R^5 をもつ態様である。ある態様において、これらの単一置換基 R^4 および R^5 は、互いに対して相対的に *cis*-立体配置を有し、すなわち、それらの配向は、

【化 4 5】



および

50

【化 4 6】



であるか、または

【化 4 7】



10

および

【化 4 8】



であるかのいずれかである。いくつかの態様において、それらの配向は、

20

【化 4 9】



および

【化 5 0】



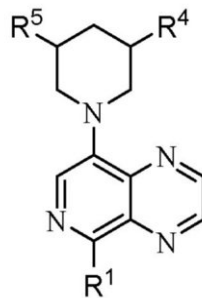
30

である。

【0 1 1 4】

ある態様において、式 I - b で表される化合物は、式 I - b a :

【化 5 1】



40

I-ba;

で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩であり、式中 R^1 、 R^4 、および R^5 の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

50

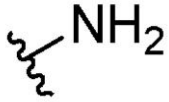
【0115】

ある態様において、 R^1 は、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、または $-CN$ である。ある態様において、 R^1 は、 $-OMe$ である。

【0116】

ある態様において、 R^4 は、 C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、または $-N(R)_2$ である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。ある態様において、 R^4 は、 $-N(R)_2$ である。ある態様において、 R^4 は、

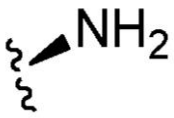
【化52】



10

である。ある態様において、 R^4 は、

【化53】



20

である。

【0117】

ある態様において、 R^5 は、メチル、 $-F$ 、または $-CF_3$ である。ある態様において、 R^5 は、メチルである。

【0118】

ある態様において、置換基 R^4 および R^5 は、互いに対して相対的に *cis*-立体配置を有し、すなわち、それらの配向は、

【化54】



30

および

【化55】



40

であるか、または

【化56】



および

【化57】



であるかのいずれかである。いくつかの態様において、それらの配向は、

【化58】



10

および

【化59】



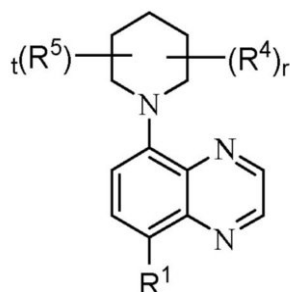
である。

【0119】

20

ある態様において、本発明は、式 I - c

【化60】



30

I-c;

で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中 R^1 、 R^4 、 R^5 、 r 、および t の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

【0120】

ある態様において、 R^1 は、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、または $-CN$ である。ある態様において、 R^1 は、 $-CN$ である。

40

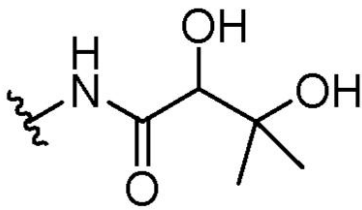
【0121】

ある態様において、各 R^4 は、独立して、 $-H$ 、 C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、または $-N(R)_2$ である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。ある態様において、各 R^4 は、 $-NRC(O)R$ 、または $-N(R)_2$ である。ある態様において、各 R^4 は、 $-NRC(O)R$ である。

【0122】

ある態様において、各 R^4 は、独立して、

【化 6 1】



10

である。

【 0 1 2 3】

ある態様において、各 R^5 は、独立して、メチル、 $-F$ 、または $-CF_3$ である。ある態様において、各 R^5 は、独立して、メチルである。

【 0 1 2 4】

ある態様において、 $r = 1$ かつ $t = 1$ であり、すなわち、1つの置換基 R^4 および1つの置換基 R^5 をもつ態様である。ある態様において、これらの単一置換基 R^4 および R^5 は、互いに対して相対的に *c i s* - 立体配置を有し、すなわち、それらの配向は、

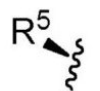
【化 6 2】



20

および

【化 6 3】



30

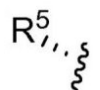
であるか、または

【化 6 4】



および

【化 6 5】



40

であるかのいずれかである。いくつかの態様において、それらの配向は、

【化 6 6】



50

および

【化67】

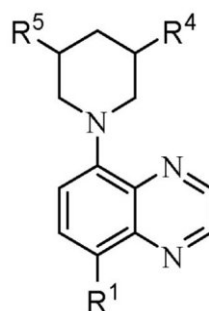


である。

【0125】

ある態様において、式 I - c で表される化合物は、式 I - ca :

【化68】



I-ca;

で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩であり、式中 R^1 、 R^4 、および R^5 の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

【0126】

ある態様において、 R^1 は、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、または $-CN$ である。ある態様において、 R^1 は、 $-CN$ である。

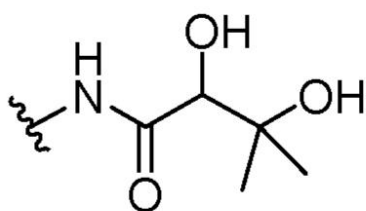
【0127】

ある態様において、 R^4 は、 C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、または $-N(R)_2$ である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。ある態様において、 R^4 は、 $-NRC(O)R$ 、または $-N(R)_2$ である。ある態様において、各 R^4 は、 $-NRC(O)R$ である。

【0128】

ある態様において、 R^4 は、独立して、

【化69】



である。

【0129】

ある態様において、 R^5 は、メチル、 $-F$ 、または $-CF_3$ である。ある態様において、 R^5 は、メチルである。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 0 】

ある態様において、置換基 R^4 および R^5 は、互いに対して相対的に *c i s* - 立体配置を有し、すなわち、それらの配向は、

【 化 7 0 】



および

【 化 7 1 】



10

であるか、または

【 化 7 2 】



20

および

【 化 7 3 】



であるかのいずれかである。いくつかの態様において、それらの配向は、

【 化 7 4 】



30

および

【 化 7 5 】



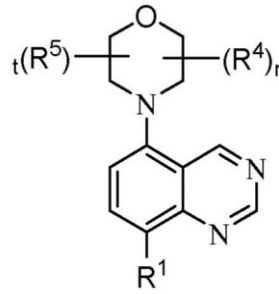
である。

40

【 0 1 3 1 】

ある態様において、本発明は、式 I - d

【化76】



I-d;

10

で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中 R^1 、 R^4 、 R^5 、 r 、および t の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

【0132】

ある態様において、 R^1 は、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、または $-CN$ である。ある態様において、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0133】

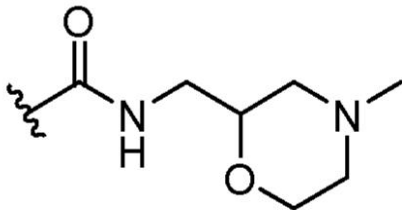
ある態様において、各 R^4 は、独立して、 $-H$ 、 $C_1 - 6$ 脂肪族、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、または $-N(R)_2$ である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。ある態様において、各 R^4 は、 $-C(O)N(R)_2$ である。

20

【0134】

ある態様において、各 R^4 は、独立して、

【化77】



30

である。

【0135】

ある態様において、各 R^5 は、独立して、メチル、 $-F$ 、または $-CF_3$ である。ある態様において、各 R^5 は、独立して、メチルである。

【0136】

ある態様において、 $r = 1$ かつ $t = 1$ であり、すなわち、1つの置換基 R^4 および1つの置換基 R^5 をもつ態様である。ある態様において、これらの単一置換基 R^4 および R^5 は、互いに対して相対的に *cis*-立体配置を有し、すなわち、それらの配向は、

40

【化78】



および

【化 7 9】



であるか、または

【化 8 0】



10

および

【化 8 1】



であるかのいずれかである。いくつかの態様において、それらの配向は、

20

【化 8 2】



および

【化 8 3】



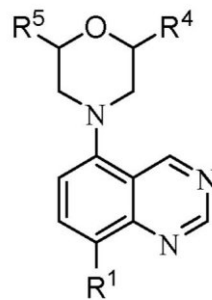
30

である。

【 0 1 3 7】

ある態様において、式 I - d で表される化合物は、式 I - d a :

【化 8 4】



40

I-da;で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩であり、式中 R¹、R⁴、および R

50

⁵の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

【0138】

ある態様において、 R^1 は、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、または $-CN$ である。ある態様において、 R^1 は、 $-CN$ である。

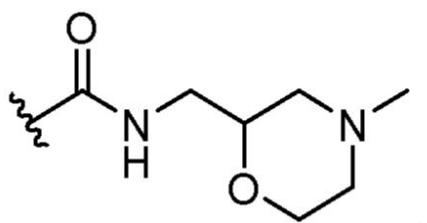
【0139】

ある態様において、 R^4 は、 C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、または $-N(R)_2$ である；それらの各々は、任意に置換されていてもよい。ある態様において、 R^4 は、 $-C(O)N(R)_2$ である。

【0140】

ある態様において、 R^4 は、独立して、

【化85】



10

20

である。

【0141】

ある態様において、 R^5 は、メチル、 $-F$ 、または $-CF_3$ である。ある態様において、 R^5 は、メチルである。

【0142】

ある態様において、 R^4 および R^5 は、互いに対して相対的に*cis*-立体配置を有し、すなわち、それらの配向は、

【化86】



30

および

【化87】



であるか、または

【化88】



40

および

【化 8 9】



であるかのいずれかである。いくつかの態様において、それらの配向は、

【化 9 0】



10

および

【化 9 1】



20

である。

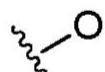
【0 1 4 3】

いくつかの態様において、本発明は、上に描かれる化合物から選択されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0 1 4 4】

様々な構造の描写は、付着された基、ラジカル、電荷、または対イオンがないヘテロ原子を示していることがある。当業者は、かかる描写が、ヘテロ原子が水素へ付着されていることを指し示すことを意図していることに気付いている。(例として、

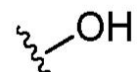
【化 9 2】



30

は、

【化 9 3】



であると理解される)。

【0 1 4 5】

40

ある態様において、本発明の化合物は、下の例に提供されるスキームに従い合成された。

【0 1 4 6】

4. 使用、製剤化および投与 薬学的に許容し得る組成物

他の態様によると、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る誘導体、および薬学的に許容し得る担体、アジュバント、またはビヒクルを含む組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、生体試料においてまたは患者において、TLR7/8またはその突然変異体を測定可能な程度に阻害するのに有効であるような量である。ある態様において、本発明の組成物中の化合物の量は、生体試料においてまたは患者におい

50

て、TLR7/8またはその突然変異体を測定可能な程度に阻害するのに有効であるような量である。ある態様において、本発明の組成物は、かかる組成物を必要とする患者への投与のために製剤化されている。

【0147】

用語「患者」または「対象」は、本明細書に使用されるとき、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【0148】

用語「薬学的に許容し得る担体、アジュバント、またはビヒクル」は、これとともに製剤化される化合物の薬理活性を損なわない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルを指す。本発明の組成物において使用される薬学的に許容し得る担体、アジュバントまたはビヒクルは、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、緩衝物質、たとえば、ホスファート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和した植物性の脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、たとえば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質 (cellulose-based substances)、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、蝋、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂を包含するがこれらに限定されない。

10

【0149】

「薬学的に許容し得る誘導體」は、レシipientへの投与の際に本発明の化合物またはその阻害性の活性代謝産物もしくは残基を直接的または間接的のいずれかで提供することが可能な本発明の化合物の、いずれの非毒性の塩、エステル、エステルの塩または他の誘導體をも意味する。

20

【0150】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、経直腸的に (rectally)、経鼻的に (nasally)、口腔に (buccally)、経膈的に、または埋込型リザーバー (an implanted reservoir) を介して、投与される。用語「非経口の」は、本明細書に使用されるとき、皮下の、静脈内の、筋肉内の、関節内の、滑膜内の (intra-synovial)、大槽内の、髄腔内の、肝内の、病巣内の、および頭蓋内の、注射または注入技術を包含する。好ましくは、組成物は、経口的に、腹腔内に、または静脈内に投与される。本発明の組成物の滅菌した注射可能な形態 (Sterile injectable forms) は、水性のまたは油脂性の懸濁液を包含する。これらの懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、当該技術分野において知られている技術に従い製剤化される。滅菌した注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒における滅菌した注射可能な溶液または懸濁液、1,3-ブタンジオールにおける溶液として、であってもよい。採用される許容し得るビヒクルおよび溶媒のうち、水、リンガー液および等張の塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌した固定油は、溶媒または懸濁媒体として従来採用されている。

30

【0151】

この目的において、採用されるいずれの当たり障りのない (bland) 固定油は、合成のモノ-またはジ-グリセリドを包含する。オレイン酸およびそのグリセリド誘導體などの脂肪酸は、注射剤 (injectables) の調製において有用であるが、前記注射剤としては、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容し得る油 (とくにそれらのポリオキシエチル化型) がある。これら油の溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコールの希釈剤または分散剤、たとえばカルボキシメチルセルロースまたは同様の分散剤 (エマルジョンおよび懸濁液を包含する薬学的に許容し得る剤形の製剤化において一般的に使用される) をも含有する。Tween、Spanおよび他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ増強剤 (bioavailability enhancers) などの一般的に使用される他の界面活性剤もまた、薬学的に許容し得る固体、液体、または他の剤形の製造において一般的に使用されているが、製剤化の

40

50

目的において使用される。

【0152】

本発明の薬学的に許容し得る組成物は、いずれの経口的に許容し得る剤形において経口的に投与される。例示の経口剤形は、カプセル、錠剤、水性の懸濁液または溶液である。経口使用のための錠剤のケースにおいて、一般的に使用される担体は、ラクトースおよびトウモロコシデンプンを包含する。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤もまた、典型的に加えられる。カプセル形態における経口投与のための有用な希釈剤は、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンを包含する。水性の懸濁液が経口使用に必要とされるとき、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。所望するなら、ある甘味剤、香味剤または着色剤もまた、任意に加えられる。

10

【0153】

代わりに、本発明の薬学的に許容し得る組成物は、経直腸投与のための座薬の形態で投与される。これらは、前記剤を非刺激性の (non-irritating) 好適な賦形剤と混合することによって調製され得、前記賦形剤は、室温では固体であるが直腸温度では液体であるところ、直腸において融解して薬物を放出であろう。かかる材料は、ココアバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールを包含する。

【0154】

本発明の薬学的に許容し得る組成物はまた、とくに、目、皮膚、または下部腸管の疾患を包含する処置の標的が、局所適用によって容易にアクセス可能なエリアまたは器官を包含するとき、局所的にも投与される。好適な局所製剤は、これら各エリアまたは器官のために容易に調製される。

20

【0155】

下部腸管のための局所適用は、経直腸座薬製剤 (上を参照) でまたは好適な浣腸製剤で遂げられ得る。局所的に経皮性のパッチもまた、使用される。

【0156】

局所適用のために提供される薬学的に許容し得る組成物は、1種以上の担体に懸濁または溶解された活性構成要素を含有する好適な軟膏に製剤化される。この化合物の局所投与のための例示の担体は、鉱油、液体ペトロラタム、白色ペトロラタム、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟および水である。代わりに提供される薬学的に許容し得る組成物は、1種以上の薬学的に許容し得る担体に懸濁または溶解された活性構成要素を含有する好適なローションまたはクリームに製剤化され得る。好適な担体は、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステル蠟、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水を包含するが、これらに限定されない。

30

【0157】

本発明の薬学的に許容し得る組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入によって任意に投与される。かかる組成物は、医薬製剤の技術分野において周知の技術に従って調製され、生理食塩水における溶液、採用するベンジルアルコールまたは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強する吸収促進剤 (promoters)、フッ素化炭素、および/または他の従来の可溶化剤または分散剤として調製される。

40

【0158】

最も好ましくは、本発明の薬学的に許容し得る組成物は、経口投与のために製剤化される。かかる製剤は、食品とともに、または食品を伴わずに投与されてもよい。いくつかの態様において、本発明の薬学的に許容し得る組成物は、食品を伴わずに投与される。他の態様において、本発明の薬学的に許容し得る組成物は、食品とともに投与される。

【0159】

単一剤形の組成物を生成するために担体材料と任意に組み合わせられる本発明の化合物の量は、処置される宿主 (host)、投与の具体的なモードに依存して変動するであろう。好ましくは、提供される組成物は、化合物の 0.01 ~ 100 mg / kg 体重 / 日の間の投薬量が、これらの組成物を受ける患者へ投与され得るように、製剤化されるべきである

50

。

【0160】

いずれの具体的な患者のための特定の投薬量および処置レジメンが、採用される特定の化合物の活性、年齢、体重、総体的な健康、性別、食生活(diet)、投与の時間、排出速度、薬物の組み合わせ、および処置している医師の判断、および処置される具体的な疾患の重症度を包含する様々な因子に依存するであろうこともまた、理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量もまた、組成物中の具体的化合物に依存するであろう。

【0161】

化合物および薬学的に許容し得る組成物の使用

本発明はさらにまた、TLR7/8関連障害を患う対象を処置するための方法に関し、前記方法は、式Iおよび関連式で表される化合物の有効量を該対象へ投与することを含む。

10

【0162】

本発明の化合物は、TLR7活性化に応答するがんのための抗がん剤として有用である。ある態様において、がんは、乳房、膀胱、骨、脳、中枢および末梢神経系、結腸(colon)、内分泌腺、食道、子宮内膜、生殖細胞、頭頸部、腎臓(kidney)、肝臓、肺、喉頭および下咽頭、中皮腫、肉腫、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、腎臓部(renal)、小腸、軟組織、精巣、胃、皮膚、尿管、膣および外陰部のがん；遺伝性がん、網膜芽細胞腫およびウィルムス腫瘍；白血病、リンパ腫、非ホジキン病、慢性および急性の骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、ホジキン病、多発性骨髄腫およびT細胞リンパ腫；骨髄異形成症候群、形質細胞新生物、腫瘍随伴症候群、未知の原発部位のがんおよびAIDS関連悪性腫瘍を包含するが、これらに限定されない。

20

【0163】

ある態様において、本発明の化合物は、皮膚または腎臓のがんを処置するために使用される。TLR7の活性化に対する所定のがんの感度は、これらに限定されないが、原発性または転移性の腫瘍細胞量(tumor load)の減少(微縮小、部分縮小または完全縮小)の測定、血液像の変更、変更されたホルモンまたはサイトカインの血中濃度、腫瘍細胞量のさらなる増大の阻害、患者における疾患の安定化、疾患に関係のあるバイオマーカーまたは代用マーカーの査定、患者の延長された全生存期間(prolonged overall survival)、患者の疾患進行への延長された時間、患者の進行のない延長された生存期間、患者の疾患のない延長された生存期間、患者の改善された生活の質、または疾患の共存症のモジュレーション(例えば、これらに限定されないが、疼痛、悪液質、モビリゼーション、入院、変更された血液像、減量、創傷治癒、発熱)によって査定され得る。

30

【0164】

本発明による化合物はさらに、数多の異なる角度から免疫応答をモジュレートし得る(これによって、様々な障害の処置においてこれらを有用なものにさせる)免疫応答修飾因子(immune response modifiers)として有用であってもよい。

【0165】

本明細書に提供されるのは、本明細書に記載のとおり化合物を使用して、有効量のTLR7および/またはTLR8のインヒビター(例として、TLRインヒビター)を個体へ投与することを含む、個体の免疫応答を阻害する方法である。いくつかの変形(variations)において、TLRインヒビターは、TLR7依存性の免疫応答を阻害する。いくつかの変形において、TLRインヒビターは、TLR8依存性の免疫応答を阻害する。いくつかの変形において、TLRインヒビターは、TLR7依存性およびTLR8依存性の免疫応答を阻害する。いくつかの変形において、TLRインヒビターは、TLR7依存性の、TLR8依存性の、および別のTLR依存性の免疫応答を阻害する。そのように注記されない限り、用語TLRインヒビターは、本明細書に開示のTLRインヒビターのいずれか1種を指す。いくつかの好ましい態様において、個体は、ヒト患者である。

40

【0166】

免疫調節の方法は、本開示によって提供され、免疫応答を包含するがこれに限定されな

50

い免疫応答を抑制および/または阻害するものを包含する。本開示はまた、自己免疫に関連する症状を包含するがこれに限定されない不要な免疫活性化に関連する症状を回復させるための方法をも提供する。本明細書に記載の方法による免疫抑制および/または阻害は、免疫応答の不要な活性化に関連する障害を患う個体を包含する個体に対して実践されてもよい。本開示はまた、TLR7および/またはTLR8に誘導される応答を(例として、*in vitro*または*in vivo*で)阻害するための方法をも提供する。いくつかの変形において、細胞は、免疫応答に寄与する細胞からの応答を阻害するのに有効な量でTLRインヒビターに接触させられる。

【0167】

TLR7および/またはTLR8の阻害は、サイトカインに応答する様々な疾患または障害を処置および/または予防するのに有用である。TLR7および/またはTLR8インヒビターが処置として使用されてもよい状態は、自己免疫疾患および炎症性障害を包含するが、これらに限定されない。本明細書に提供されるのは、有効量のTLR7および/またはTLR8のインヒビターを個体へ投与することを含む、個体における疾患または障害を処置または予防する方法である。さらに提供されるのは、有効量のTLR7および/またはTLR8のインヒビターを疾患または障害を有する個体へ投与することを含む、疾患または障害に関連する症状を回復させるための方法である。疾患または障害の発症を予防または遅延させるための方法もまた、本明細書に提供されるが、前記方法は、TLR7および/またはTLR8のうち1種以上のインヒビターの有効量を、疾患または障害を有する個体へ投与することを含む。ある態様において、インヒビターは、本明細書に記載のとおり化合物である。

【0168】

本明細書に提供されるのは、個体における免疫応答を阻害する方法であって、前記方法は、個体における免疫応答を阻害するのに有効な量で、本明細書に開示のとおり少なくとも1種のTLRインヒビターを、個体へ投与することを含む。いくつかの変形において、免疫応答は、自己免疫疾患に関連する。さらなる側面において、ここで免疫応答を阻害することは、自己免疫疾患の1以上の症状を回復させる。なおもさらなる側面において、ここで免疫応答を阻害することは、自己免疫疾患を処置する。いっそうさらなる側面において、ここで免疫応答を阻害することは、自己免疫疾患の発症を予防または遅延する。いくつかの変形において、TLRインヒビターは、TLR7依存性の免疫応答を阻害する。いくつかの変形において、TLRインヒビターは、TLR8依存性の免疫応答を阻害する。いくつかの変形において、TLRインヒビターは、TLR7依存性およびTLR8依存性の免疫応答を阻害する。いくつかの側面において、少なくとも1種のTLRインヒビターは、個体における免疫応答を阻害するのに有効な量で投与される。

【0169】

本明細書に提供されるのにはまた、有効量のTLR7および/またはTLR8インヒビターを個体へ投与することを含む、個体における自己免疫疾患を処置または予防する方法もある。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、関節痛、抗核抗体陽性、頬部発疹、または円板状発疹(discoid rash)によって特徴付けられる。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、皮膚、筋組織、および/または結合組織に関連する。いくつかの態様において、自己免疫疾患は、個体において、皮膚、筋組織、および/または結合組織の症状からは分からない。いくつかの態様において、自己免疫疾患は、全身性である。自己免疫疾患は、限定せずに、リウマチ性関節炎(RA)、自己免疫性膵炎(AIP)、全身性エリテマトーデス(SLE)、I型糖尿病(diabetes mellitus)、多発性硬化症(MS)、抗リン脂質症候群(APS)、硬化性胆管炎、全身型の(systemic onset)関節炎、過敏性腸疾患(IBD)、強皮症、シェーグレン病、白斑、多発筋炎、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、クローン病および潰瘍性大腸炎を包含する炎症性腸疾患、自己免疫性肝炎、下垂体機能低下症、移植片対宿主病(GvHD)、自己免疫性皮膚疾患、ブドウ膜炎、悪性貧血、および副甲状腺機能低下症を包含する。自己免疫疾患はまた、限定せずに、多発性血管炎重複症候群、川崎病、サルコイドーシス、糸球体腎炎、および寒冷症をも包含し

10

20

30

40

50

てもよい。

【0170】

いくつかの側面において、自己免疫疾患は、関節炎、膵炎、混合性結合組織病（MCTD）、ループス、抗リン脂質症候群（APS）、全身型の関節炎、および過敏性腸症候群でからなる群から選択される。

【0171】

他の側面において、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、リウマチ性関節炎、自己免疫性皮膚疾患、および多発性硬化症からなる群から選択される。

【0172】

他の側面において、自己免疫疾患は、膵炎、糸球体腎炎、腎盂炎、硬化性胆管炎、およびI型糖尿病からなる群から選択される。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、リウマチ性関節炎である。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、自己免疫性膵炎（AIP）である。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、糸球体腎炎である。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、腎盂炎である。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、硬化性胆管炎である。いくつかの側面において、自己免疫障害は、乾癬である。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、リウマチ様疾患または障害である。いくつかの側面において、リウマチ様疾患または障害は、リウマチ性関節炎である。いくつかの側面において、疾患は、糖尿病および/または糖尿病関連疾患もしくは障害である。いくつかの側面において、ここで自己免疫疾患は、RNA含有免疫複合体に関連する。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、シェーグレン疾患である。

10

20

【0173】

本明細書に提供されるのは、個体における免疫応答を阻害する方法であって、前記方法は、本明細書に開示のとおり少なくとも1種のTLRインヒビターを、個体における免疫応答を阻害するのに有効な量で個体へ投与することを含む。いくつかの変形において、免疫応答は、炎症性障害に関連する。本明細書に使用されるとき、用語「炎症性障害」は、知られている自己免疫性の構成要素（例として、アテローム性動脈硬化症、喘息等）のない炎症性状態を網羅する。さらなる側面において、免疫応答を阻害することは、炎症性障害の1以上の症状を回復させる。なおもさらなる側面において、免疫応答を阻害することは、炎症性障害を処置する。いっそうさらなる側面において、免疫応答を阻害することは、炎症性障害の発症を予防または遅延する。いくつかの側面において、炎症性障害は、非リウマチ性関節炎、腎線維症、および肝線維症からなる群から選択される。いくつかの側面において、炎症性障害は、界面皮膚炎である。いくつかのさらなる側面において、界面皮膚炎は、扁平苔癬、苔癬型皮疹、扁平苔癬様角化症、線状苔癬、慢性苔癬状角化症、多形紅斑、固定薬疹、苔癬状靴糠疹、光毒性皮膚炎、放射性皮膚炎、ウイルス性発疹症、皮膚筋炎、第2期梅毒、硬化性萎縮性苔癬、菌状息肉腫、水疱性類天疱瘡、黄色苔癬、汗孔角化症、慢性萎縮性肢端皮膚炎、および退行性の（regressing）黒色腫からなる群から選択される。いくつかの側面において、炎症性状態は、アトピー性皮膚炎（湿疹）などの皮膚障害である。いくつかの側面において、炎症性障害は、薬物性の肝臓および/または膵臓の炎症などの無菌性炎症状態である。いくつかのさらなる側面において炎症性疾患は、炎症性肝臓障害である。いくつかの他のさらなる側面において、炎症性疾患は、炎症性膵障害である。

30

40

【0174】

本明細書に提供されるのは、個体における免疫応答を阻害する方法であって、前記方法は、本明細書に開示のとおり少なくとも1種のTLRインヒビターを、個体における免疫応答を阻害するのに有効な量で個体へ投与することを含む。いくつかの変形において、免疫応答は、慢性の病原体刺激（stimulation）に関連する。いくつかの変形において、免疫応答は、HIVによる感染に関連する。さらなる側面において、ここで免疫応答を阻害することは、HIVによる感染に起因するウイルス性の疾患または障害のうち1以上の症状を回復させる。なおもさらなる側面において、ここで免疫応答を阻害することは、HIVによる感染に起因するウイルス性の疾患または障害を処置する。いっそうさらなる側

50

面において、ここで免疫応答を阻害することは、H I Vによる感染に起因するウイルス性の疾患または障害の発症を予防または遅延する。本明細書に提供される他の変形は、H I Vにさらされたかまたは感染された個体の免疫阻害治療に関する。H I Vにさらされたかまたは感染された個体へのT L Rインヒビターの投与は、H I Vに誘導されるサイトカイン生成の抑制をもたらす。いくつかの側面において、少なくとも1種のT L Rインヒビターは、H I Vにさらされたかまたは感染された個体において、H I Vに誘導されるサイトカイン生成を抑制するのに有効な量で投与される。

【0175】

本明細書に提供されるのは、個体におけるTLR7および/またはTLR8依存性の免疫応答を阻害するための方法であって、前記方法は、T L Rインヒビターを、個体における免疫応答を阻害するのに有効な量で個体へ投与することを含む。いくつかの変形において、免疫応答は、自己免疫疾患に関連する。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、リウマチ性関節炎である。いくつかの側面において、T L Rインヒビターは、リウマチ性関節炎の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、多発性硬化症である。いくつかの側面において、T L Rインヒビターは、多発性硬化症の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、ループスである。いくつかの側面において、T L Rインヒビターは、ループスの1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、膵炎である。いくつかの側面において、T L Rインヒビターは、膵炎の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、糖尿病である。いくつかの側面において、T L Rインヒビターは、糖尿病の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの側面において、疾患は、シェーグレン疾患である。いくつかの側面において、T L Rインヒビターは、シェーグレン疾患の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの変形において、免疫応答は、炎症性障害に関連する。いくつかの側面において、T L Rインヒビターは、炎症性障害の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの変形において、免疫応答は、慢性の病原体刺激に関連する。いくつかの側面において、T L Rインヒビターは、慢性の病原体刺激の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの変形において、免疫応答は、H I Vでの感染に起因するウイルス性疾患に関連する。いくつかの側面において、T L Rインヒビターは、H I Vでの感染に起因するウイルス性疾患の1以上の症状を抑制するのに有効である。いずれかの変形において、T L Rインヒビターは、T L R 7、T L R 8、およびT L R 9のうち1種以上のための阻害性モチーフを含むポリヌクレオチドである。

【0176】

個体へのT L Rインヒビターの投与を伴う方法のいずれかのいくつかの態様において(例として、免疫応答を阻害するか、自己免疫疾患または炎症性障害を処置するか、または予防する方法等)、T L Rインヒビターは、治療的に許容し得る安全性プロファイルを有する。T L Rインヒビターは、例えば、肝臓、腎臓、膵臓、または他の器官の許容し得る程度に低い(もしあれば)毒性を包含する治療的に許容し得る組織学的プロファイルを有する。時折、ポリヌクレオチドは、肝臓、腎臓および膵臓などのある器官に対する毒性と関連する。いくつかの態様において、T L Rインヒビターは、予測しないかつ有利な安全性プロファイルを有する。いくつかの態様において、安全性プロファイルは、毒性、組織学的プロファイル、および/または壊死(例として、肝臓、腎臓および/または心臓)の評価を包含する。いくつかの態様において、T L Rインヒビターは、治療的に許容し得るレベルの毒性を有する。いくつかの態様において、T L Rインヒビターは、他のT L Rインヒビターと比較して低減されたレベルの毒性を有する。いくつかの態様において、T L Rインヒビターは、処置された個体の当初の体重と比較して、体重の治療的に許容し得る低減を誘導する。いくつかの態様において、T L Rインヒビターは、総体重において5%、7.5%、10%、12.5%、または15%未満の低減を誘導する。いくつかの態様において、T L Rインヒビターは、治療的に許容し得る組織学プロファイルを有する。いくつかの態様において、T L Rインヒビターは、例えば、参照T L Rインヒビターと比較し

10

20

30

40

50

て、より良好な（例として、より低い重症度スコア）組織学プロファイルを有する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、例えば、肝臓、腎臓および/または心臓の評価の際、より良好な（例として、より低い重症度スコア）組織学プロファイルを有する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、治療的に許容し得る壊死スコアを有する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、例えば、参照TLRインヒビターと比較して、低減された壊死および/またはより良好な（例として、より低い）壊死スコアを有する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、例えば、参照TLRインヒビターと比較して、低減された腎細胞および/または肝細胞の壊死スコア、および/またはより良好な腎細胞および/または肝細胞の壊死スコアを有する。

【0177】

いくつかの態様において、本発明のあるTLRインヒビターは、非脳浸透性化合物である。これらのTLRインヒビターは、必ずしもTLRインヒビターによる血液脳関門（BBB）の浸透を必要としないかもしくはその恩恵を受けないものである、またはBBBの浸透がそれにとって望ましくないものである、患者の障害または疾患の予防および/または処置に有用であり得る。

【0178】

結果的に、本発明は、動物、とくに哺乳動物、好ましくはヒトにおけるTLR7を活性化させる方法を提供するが、前記方法は、有効量の式Iで表される化合物を動物へ投与することを含む。免疫応答の阻害のためのすべての組成物と同様に、具体的なTLRインヒビター製剤の有効量およびその投与の方法は、個体、どのような状態が処置されることになっているのか、当業者には明らかな他の因子に基づき変動し得る。化合物の有効量は、当該技術分野において知られている因子に従って変動するであろうが、約0.1~10mg/kg、0.5~10mg/kg、1~10mg/kg、0.1~20mg/kg、0.1~20mg/kg、または1~20mg/kgの用量であることが予測される。

【0179】

本発明はまた、有効量の式Iで表される化合物を動物へ投与することを含む、動物におけるウイルス感染症を処置する方法をも提供する。ウイルス感染症を処置または阻害するのに有効な量は、未処置の対照動物と比較して、ウイルス性の病変、ウイルス量、ウイルス産生速度、および死亡率などのウイルス感染症の兆候のうち1以上の低減を引き起こすであろう量である。正確な量は、当該技術分野において知られている因子に従って変動するであろうが、TLR7の活性化に関して上に指し示されるとおりの用量、または約100ng/kg~約50mg/kg、好ましくは約10μg/kg~約5mg/kgの用量であることが予測される。

【0180】

様々な態様において、式(I)および関連式で表される化合物は、約5μM未満、好ましくは約1μM未満、さらにより好ましくは約0.100μM未満のTLR7/8へ結合するためのIC₅₀を呈する。

【0181】

本発明の方法は、in-vitroまたはin-vivoでのいずれかで実施され得る。具体的な細胞の、本発明による化合物での処置に対する感受性は、研究過程であるかまたは臨床適用であるかに関わらず、in-vitro試験によって具体的に決定され得る。典型的には、細胞の培養物(a culture of the cell)は、活性剤がTLR7/8活性の阻害することができるのに十分な期間、通常約1時間と1週間との間、様々な濃度での本発明による化合物と組み合わせられる。In-vitroでの処置は、生検試料または細胞株からの培養した細胞(cultivated cells)を使用して実行され得る。

【0182】

宿主または患者は、いずれの哺乳動物種、例えば霊長類種、具体的にはヒト；マウス、ラットおよびハムスターを包含する、齧歯動物；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコ等にも属し得る。動物モデルは、実験的調査の対象となるものであって、ヒト疾患の処置のためのモデルを提供する。

10

20

30

40

50

【0183】

シグナル伝達経路の同定のため、および様々なシグナル伝達経路間の相互作用の検出のため、様々な科学者が、好適なモデルまたはモデル系、例えば細胞培養モデルおよびトランスジェニック動物のモデルを開発してきた。シグナル伝達カスケードのあるステージの決定のため、相互作用する化合物は、シグナルをモジュレートするために利用され得る。本発明による化合物はまた、動物および/または細胞培養モデルにおいて、あるいは本願に言及される臨床疾患において、TLR7/8依存性のシグナル伝達経路を試験するための試薬としても使用され得る。

【0184】

その上、予防的または治療的処置および/またはモニタリングのための医薬の生産のための式(I)に従う化合物およびその誘導体の使用に関する本明細書の次の教示は、TLR7/8活性の阻害のための化合物の使用に対して制限なく、有効(valid)かつ適用可能であると考えられる。

10

【0185】

本発明はまた、TLR7/8活性によって引き起こされるか、媒介されるか、および/または伝播される疾患の予防的または治療的処置および/またはモニタリングのための、式(I)に従う化合物および/またはこれらの生理学的に許容し得る塩の使用にも関する。さらにまた、本発明は、TLR7/8活性によって引き起こされるか、媒介されるか、および/または伝播される疾患の予防的または治療的処置および/またはモニタリングのための医薬の生産のための、式(I)に従う化合物および/またはこれらの生理学的に許容し得る塩の使用に関する。ある態様において、本発明は、TLR7/8媒介障害の予防的または治療的処置のための医薬の生産のための、式Iに従う化合物またはその生理学的に許容し得る塩の使用を提供する。

20

【0186】

式(I)で表される化合物および/またはその生理学的に許容し得る塩はさらにまた、さらなる医薬活性成分の調製のための中間体として採用され得る。医薬は、好ましくは、化学作用によらない(non-chemical)やり方で、例として、活性成分を、少なくとも1種の固体の、流動体のおよび/または半流動体の担体あるいは賦形剤を、任意に、適切な剤形の他の活性物質の1種以上(a single or more)と併せ、組み合わせることによって、調製される。

30

【0187】

本発明に従う式(I)で表される化合物は、疾患の発病前またはその後、1回または数回投与されることで、治療として作用し得る。本発明に関する使用の先述の化合物および医薬品は、治療的処置のために具体的に使用される。治療的に関係する効果は、障害の1以上の症状をある程度緩和するか、あるいは疾患または病理学的状態に関連するかまたはその原因となる1以上の生理学的または生化学的パラメータを、部分的にまたは完全に、正常に戻す。モニタリングは、例として、応答をブーストして疾患の病原体および/または症状を完全になくすために、化合物が区別できる間隔で投与されるという条件で、ある種の処置と考えられる。同一の化合物または異なる化合物のいずれかが、適用され得る。本発明の方法はまた、障害を発症する可能性を低減するためにも、またはTLR7/8活性に関連する障害の発生を前もって予防するためさえも、またはその生じて継続する症状を処置するために、使用され得る。

40

【0188】

本発明の意味において、予防的処置は、対象が、家族性の素質(a familial disposition)、遺伝的欠陥、または先に生じた疾患などの、先述の生理学的または病理学的の状態のためのいずれの前提条件をも保有している場合、賢明である。

【0189】

本発明はさらにまた、本発明による少なくとも1種の化合物および/またはその薬学的に使用し得る誘導体、塩、溶媒和物および立体異性体を含む(あらゆる比率でのこれらの混合物も包含する)医薬に関する。ある態様において、本発明は、本発明による少なくと

50

も 1 種の化合物および / またはその生理学的に許容し得る塩を含む医薬に関する。

【 0 1 9 0 】

本発明の意味における「医薬」は、式 (I) で表される 1 以上の化合物またはその調製物 (例として医薬組成物または医薬製剤) を含み、かつ、T L R 7 / 8 活性に関連する疾患を患う患者の予防法、治療、経過観察またはアフターケアにおいて、彼らの全身状態のまたは生命体の具体的な領域の状態の病原体による変更 (a pathogenic modification) が、少なくとも一時的にしか定着し得ないように使用され得る、医学分野におけるいずれの剤でもある。

【 0 1 9 1 】

様々な態様において、活性成分は、単独で、または他の処置と組み合わせて投与されてもよい。相乗効果は、医薬組成物中 1 種より多くの化合物を使用することによって達成されてもよい、すなわち式 (I) で表される化合物は、活性成分として少なくとももう 1 種の他の剤 (式 (I) で表される別の化合物または異なる構造の骨組みの化合物のいずれかである) と組み合わせられる。活性成分は、同時にまたは連続的に使用され得る。

10

【 0 1 9 2 】

本開示の T L R インヒビターは、1 種以上の追加の治療剤と組み合わせて投与され得る。本明細書に記載のとおり、T L R インヒビターは、生理学的に許容し得る担体と組み合わせられ得る。本明細書に記載の方法は、抗炎症剤の投与などの、障害のための標準療法を補う他の治療と組み合わせて実践されてもよい。

20

【 0 1 9 3 】

いくつかの態様において、本明細書に記載のとおり T L R インヒビターは、コルチコステロイドと組み合わせて投与される。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、グルココルチコステロイドである。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、鉱質コルチコイドである。コルチコステロイドは、コルチコステロンおよび誘導体、それらのプロドラッグ、異性体および類似体、コルチゾンおよび誘導体、それらのプロドラッグ、異性体および類似体 (すなわち、Cortone)、アルドステロンおよび誘導体、それらのプロドラッグ、異性体および類似体、デキサメタゾンおよび誘導体、それらのプロドラッグ、異性体および類似体 (すなわち、Decadron)、プレドニゾンおよび誘導体、それらのプロドラッグ、異性体および類似体 (すなわち、Prelone)、フルドロコルチゾンおよび誘導体、それらのプロドラッグ、異性体および類似体、ヒドロコルチゾンおよび誘導体、それらのプロドラッグ、異性体および類似体 (すなわち、コルチゾールまたは Cortef)、ヒドロキシコルチゾンおよび誘導体、それらのプロドラッグ、異性体および類似体、ベタメタゾンおよび誘導体、それらのプロドラッグ、異性体および類似体 (すなわち、Celestone)、ブデソニドおよび誘導体、それらのプロドラッグ、異性体および類似体 (すなわち、Entocort EC)、メチルプレドニゾロンおよび誘導体、それらのプロドラッグ、異性体および類似体 (すなわち、Medrol)、プレドニゾロンおよび誘導体、それらのプロドラッグ、異性体および類似体 (すなわち、Deltasone、Crtan、Meticorten、Orasone、または Sterapred)、トリアムシノロンおよび誘導体、それらのプロドラッグ、異性体および類似体 (すなわち、Kenacort または Kenalog) 等を包含するが、これらに限定されない。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、フルドロコルチゾンまたは誘導体、そのプロドラッグ、異性体または類似体である。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、フルドロコルチゾンである。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、ヒドロキシコルチゾンまたは誘導体、そのプロドラッグ、異性体または類似体である。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、ヒドロキシコルチゾンである。

30

40

【 0 1 9 4 】

いくつかの態様において、コルチコステロイドは、1 日あたり約 0 . 0 0 1 m g ~ 1 m g、0 . 5 m g ~ 1 m g、1 m g ~ 2 m g、2 m g ~ 2 0 m g、2 0 m g ~ 4 0 m g、4 0 ~ 8 0 m g、8 0 ~ 1 2 0 m g、1 2 0 m g ~ 2 0 0 m g、2 0 0 m g ~ 5 0 0 m g、または 5 0 0 m g ~ 1 0 0 0 m g の間のいずれかで投与される。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、1 日あたり約 0 . 1 m g / k g ~ 0 . 5 m g / k g、0 . 5 m

50

g / k g ~ 1 m g / k g、1 m g / k g ~ 2 m g / k g、2 m g / k g ~ 5 m g / k g、5 m g / k g ~ 1 0 m g / k g、1 0 m g / k g ~ 1 5 m g / k g、1 5 m g / k g ~ 2 0 m g / k g、2 0 m g / k g ~ 2 5 m g / k g、2 5 m g / k g ~ 3 5 m g / k g、または3 5 m g / k g ~ 5 0 m g / k gの間のいずれかで投与される。

【 0 1 9 5 】

いくつかの態様において、併用治療において使用されるT L Rインヒビターは、送達されるT L Rインヒビターの量で与えられるが、例えば、約0 . 1 ~ 1 0 m g / k g、0 . 5 ~ 1 0 m g / k g、1 ~ 1 0 m g / k g、0 . 1 ~ 2 0 m g / k g、0 . 1 ~ 2 0 m g / k g、または1 ~ 2 0 m g / k gであってもよい。

【 0 1 9 6 】

いくつかの態様において、T L Rインヒビターは、コルチコステロイドを包含するがこれに限定されない1種以上の追加の治療剤と同時に投与される（同時投与）。いくつかの態様において、T L Rインヒビターは、コルチコステロイドを包含するがこれに限定されない1種以上の追加の治療剤と連続的に投与される（連続投与）。いくつかの態様において、連続投与は、T L Rインヒビターまたは追加の治療剤を、約1分間、5分間、30分間、1時間、5時間、24時間、48時間、または1週間以内のいずれかに続けて投与することを包含する。いくつかの態様において、T L Rインヒビターは、追加の治療剤と同じ投与ルートによって投与される。いくつかの態様において、T L Rインヒビターは、追加の治療剤とは異なる投与ルートによって投与される。いくつかの態様において、追加の治療剤は、非経口的に（例として、中心静脈ライン、動脈内の、静脈内の、筋肉内の、腹腔内の、皮内の、または皮下の注射）、経口的に、胃腸に、局所的に、鼻咽頭に、および経肺的に（例として吸入または鼻腔内に）投与される。いくつかの態様において、追加の治療剤は、コルチコステロイドである。

【 0 1 9 7 】

式Iで表される開示の化合物は、抗がん剤を包含する他の知られている治療剤と組み合わせ投与され得る。ここで使用されるとき、用語「抗がん剤」は、がんを処置する目的においてがんをもつ患者へ投与されるいずれの剤にも関する。

【 0 1 9 8 】

上に定義される抗がん処置は、単剤治療として適用されてもよく、または本明細書に開示の式Iで表される化合物に加えて、従来の手術または放射線治療または薬物治療(medicinal therapy)を伴ってもよい。かかる薬物治療（例として、化学治療または標的治療）は、以下の抗腫瘍剤のうち1種以上を包含するが、好ましくはそのうち1種を包含する：
アルキル化剤：アルトレタミン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルムスチン、クロラムブシル、クロルメチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、イホスファミド、インプロスルファン、トシル酸塩(tosilate)、ロムスチン、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ニムスチン、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテパ、トレオスルファン、メクロレタミン、カルボコン；アパジコン、ホテムスチン、グルホスファミド、パリホスファミド、ピボプロマン、トロホスファミド、ウラムスチン、TH-302⁴、VAL-083⁴など；

白金化合物：カルボプラチン、シスプラチン、エプタプラチン(eptaplatin)、ミリプラチン水和物、オキサリプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、ピコプラチン、サトラプラチン；ロバプラチン、ネダプラチン、ピコプラチン、サトラプラチンなど；

DNA 改変剤：アムルピシン、ピサントレン、デシタピン、ミトキサントロン、プロカルバジン、トラベクテジン、クロファラビン；アムサクリン、プロスタリシン、ピクサントロン、ラロムスチン^{1,3}など；

トポイソメラーゼインヒビター：エトポシド、イリノテカン、ラゾキサン、ソブゾキサン、テニポシド、トポテカン；アモナファイド、ベロテカン、エリプチニウムアセタート、ボレロキシニンなど；

微小管修飾因子：カバジタキセル、ドセタキセル、エリブリン、イクサベピロン、パクリタキセル、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ピンデシン、ピンフルニン

10

20

30

40

50

; フォスブレタブリン、テセタキセル(tesetaxel)など;

抗代謝産物: アスパラギナーゼ³、アザシチジン、レボホリナート カルシウム、カペシタビン、クラドリビン、シタラビン、エノシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、プラトトレキサート、アザチオプリン、チオグアニン、カルモフル; ドキシフルリジン、エラシタビン、ラルチトレキセド、セパシタビン、テガフル^{2,3}、トリメトトレキサートなど;

抗がん抗生物質: プレオマイシン、ダクチノマイシン、ドキシソルピシン、エビルピシン、イダルピシン、レバミソール、ミルテホシン、マイトマイシンC、ロミデプシン、ステレプトゾシン、バルルピシン、ジノスタチン、ゾルピシン、ダウノルピシン、プリカマイシン; アクラルピシン、ペプロマイシン、ピラルピシンなど;

ホルモン/アンタゴニスト: アバレリックス、アピラテロン、ピカルタミド、ブセレリン、カルステロン、クロロトニアンセシ、デガレリクス、デキサメタゾン、エストラジオール、フルトコルトロン、フルオキシメステロン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、ヒストレリン、リュープロレリン、メゲステロール、ミトタン、ナファレリン、ナンドロロン、ニルタミド、オクトレオチド、プレドニゾロン、ラロキシフェン、タモキシフェン、サイロトロピンアルファ、トレミフェン、トリロスタン、トリプトレリン、ジエチルスチルベストロール; アコルピフェン、ダナゾール、デスロレリン、エピチオスタノール、オルテロネル、エンザルタミド^{1,3}など;

アロマターゼインヒビター: アミノグルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタン、ファドロゾール、レトロゾール、テストラクトン; ホルメスタンなど;

小分子キナーゼインヒビター: クリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ボスチニブ、ゲフィチニブ、アキシチニブ; アファチニブ、アリセルチブ、ダブラフェニブ、ダコミチニブ、ディナシクリブ、ドビチニブ、エンザスタウリン、ニンテダニブ、レンバチニブ、リニファニブ、リンシチニブ、マシチニブ、ミドスタウリン、モテサニブ、ネラチニブ、オランチニブ、ペリフォシン、ポナチニブ、ラドチニブ、リゴサチブ、ティピファニブ、チバンチニブ、チボザニブ、トラメチニブ、ピマセルチブ、プリバニブアラニナート、セジラニブ、アパチニブ⁴、カボザチニブS - マラート^{1,3}、イブルチニブ^{1,3}、イコチニブ⁴、ブパルリシブ²、シパチニブ(cipatinib)⁴、コビメチニブ^{1,3}、イデラリシブ^{1,3}、フェドラチニブ¹、XL-647⁴など;

光増感剤: メトキサレン³; ポリフィマーナトリウム、タラボルフィン、テモボルフィンなど;

抗体: アレムツズマブ、ベシレソマブ、ブレンツキシマブ ベドチン、セツキシマブ、デノスマブ、イピリムマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、ペルツズマブ^{2,3}; カツマキソマブ、エロツズマブ、エブラツズマブ、ファーレッツズマブ、モガムリズマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オレゴボマブ、ラムシルマブ、リロツムマブ、シルツキシマブ、トシリズマブ、ザルツムマブ、ザノリムマブ、マツズマブ、ダロツズマブ^{1,2,3}、オナルツズマブ^{1,3}、ラコツモマブ(racotumomab)¹、タバルマブ^{1,3}、EMD-525797⁴、ニボルマブ^{1,3}など;

サイトカイン: アルデスロイキン、インターフェロン アルファ²、インターフェロン アルファ 2 a³、インターフェロン アルファ 2 b^{2,3}; セルモロイキン、タソネルミン、テセロイキン、オベレルベキン^{1,3}、組み換えインターフェロン ベータ - 1 a⁴など;

薬物コンジュゲート: デニロイキンジフチトクス、イブリツモマブ チウキセタン、ヨーベングアン(iobenguane) I 1 2 3、プレドニムスチン、トラスツズマブ エムタンシン、エストラムスチン、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、アフリベルセプト; シントレデキン ベストトクス、エドトレオチド、イノツズマブ オゾガマイシン、ナブツモマブ エスタフェナトクス、オボルツズマブ モナトクス、テクニチウム(99mTc)アルシツモマ

10

20

30

40

50

ブ^{1,3}、ピンタフォリド^{1,3}など；

ワクチン：シプリューセル³；ピテスペン³、エメペピムト - S³、オンコバックス(oncoVAX)⁴、リンドペピムト³、トロバックス(troVax)⁴、MGN-1601⁴、MGN-1703⁴など；ならびに
 その他：アリトレチノイン、ベキサロテン、ボルテゾミブ、エベロリムス、イバンドロン酸、イミキモド、レナリドミド、レンチナン、メチロシン、ミファミルチド、パミドロン酸、ペグアスパルガーゼ、ペントスタチン、シプリューセル³、シゾフィラン、タミパロテン、テムシロリムス、サリドマイド、トレチノイン、ビスモデギブ、ゾレドロン酸、ポリノスタット；セレコキシブ、シレンジタイド、エンチノスタット、エタニダゾール、ガネテスピブ、イドロノキシル、イニパリブ、イキサゾミブ、ロニダミン、ニモラゾール、パラビノスタット、ペレチノイン、プリチデブシン、ボマリドミド、プロコダゾール(procodazol)、リダフォロリムス、タスキニモド、テロトリストアット、サイマルファシン、チラパザミン、トセドスタット、トラベデルセン、ウベニメクス、バルスポダール、ゲンディシン⁴、ピシバニール⁴、レオライシン⁴、レタスピマイシン塩酸塩^{1,3}、トレバナニブ^{2,3}、ピリルジン⁴、カーフィルゾミブ^{1,3}、エンドスタチン⁴、イムノコテル(immucothel)⁴、ベリノスタット³、MGN-1703⁴。

(¹ Prop. INN (提案された国際一般名)；² Rec. INN (推奨された国際一般名)；³ USAN (米国一般名)；⁴ INNなし)。

【0199】

いくつかの態様において、TLRインヒビターと1以上の追加の治療剤との組み合わせは、TLRインヒビターまたは追加の治療剤が単独で投与されるときに投与される有効量と比較して、同じ結果を達成するために投与されるTLRインヒビターおよび/または1以上の追加の治療剤の有効量(投薬体積(dosage volume)、投薬濃度(dosage concentration)、および/または投与される総薬物用量(total drug dose)を包含するが、これらに限定されない)を低減させる。いくつかの態様において、TLRインヒビターとコルチコステロイドとの組み合わせは、単独で投与されるコルチコステロイドと比較して、投与されるコルチコステロイドの有効量を低減させる。いくつかの態様において、TLRインヒビターと追加の治療剤との組み合わせは、追加の治療剤の単独投与と比較して、治療剤投与の頻度を低減させる。いくつかの態様において、TLRインヒビターと追加の治療剤との組み合わせは、追加の治療剤の単独投与と比較して、総処置期間を低減させる。いくつかの態様において、TLRインヒビターと追加の治療剤との組み合わせは、追加の治療剤の単独投与に関連する副作用を低減させる。いくつかの態様において、追加の治療剤は、コルチコステロイドである。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、フルドロコルチゾンまたは誘導体、そのプロドラッグ、異性体または類似体である。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、フルドロコルチゾンである。いくつかの態様において、有効量のTLRインヒビターと追加の治療剤との組み合わせは、有効量のTLRインヒビターまたは追加の治療剤の単独と比較して、より効率的である。

【0200】

TLRインヒビターはまた、体液性および/または細胞媒介免疫応答のいずれかをモジュレートするいずれの材料(例えば、生のウイルス性の、細菌性の、または寄生性の免疫原；不活性化ウイルスの、腫瘍由来の、原生動物の、生命体由来の、真菌性の、または細菌性の免疫原、トキシド、毒素；自己抗原；多糖類；タンパク質；糖タンパク質；ペプチド；細胞(cellular)ワクチン；DNAワクチン；組み換えタンパク質；糖タンパク質；ペプチド；等)とも併せて使用するためのワクチンアジュバントとしても有用であってもよい。いくつかの側面において、TLRインヒビターとワクチンとの組み合わせを包含するがこれに限定されない併用治療は、自己免疫疾患または炎症性障害の処置において使用される。いくつかの側面において、TLRインヒビターとワクチンとの組み合わせを包含するがこれに限定されない併用治療は、感染性疾患の処置において使用される。

【0201】

いくつかの態様において、TLRインヒビターとコルチコステロイドとの組み合わせを包含するがこれに限定されない併用治療は、自己免疫疾患または炎症性障害の処置におい

10

20

30

40

50

て使用される。いくつかの態様において、自己免疫疾患は、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、自己免疫皮膚疾患、多発性硬化症、膵炎、糸球体腎炎、腎盂炎、硬化性胆管炎、およびⅠ型糖尿病から選択されるがこれらに限定されない。いくつかの態様において、自己免疫疾患は、シェーグレン疾患である。

【0202】

本明細書に提供されるのにはまた、本明細書に提供されるとおりのTLRインヒビター、およびTLR7および/またはTLR8依存性の免疫応答を阻害する方法における使用のための指示を含むキットもある。

【0203】

キットは、本明細書に記載のと通りのTLRインヒビター（またはTLRインヒビターを含む製剤）、および一連の指示、一般に書面による指示を含む1以上の容器を含んでもよいが、意図する処置（例として、TLR7および/またはTLR8アゴニストに対する応答の抑制、TLR7および/またはTLR8依存性の免疫応答の抑制、自己免疫疾患の1以上の症状を回復させること、慢性炎症性疾患の症状を回復させること、ウイルスに対する応答におけるサイトカイン産生を減少させること、および/またはTLR7および/またはTLR8によって媒介される疾患または障害の1以上の症状を処置および/または予防すること）のためのTLRインヒビターまたは製剤の使用および投薬量に関する指示を含有する電子記憶媒体（例として、磁気ディスクまたは光ディスク）もまた、許容し得る。キットに包含される指示は一般に、意図する処置のための投薬量、投薬スケジュール、および投与のルートについての情報を包含する。TLRインヒビター（またはTLRインヒビターを含む製剤）のための容器は、単位用量、大量包装(bulk packages)（例として、複数回用量の包装）または副単位(sub-unit)用量であってもよい。キットはさらに、アジュバントを含む容器を含んでいてもよい。

【0204】

別の側面において、本発明は、有効量の本発明による化合物および/またはそれらの薬学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物および立体異性体（あらゆる比率でのそれらの混合物を包含する）、および任意に、有効量のさらなる活性成分の別個のパックからなるキットを提供する。キットは、箱、個々の瓶、袋またはアンプルなどの好適な容器を含む。キットは、例えば、別個のアンプルを含んでいてもよいが、各々は、有効量の本発明による化合物および/またはそれらの薬学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物および立体異性体（あらゆる比率でのそれらの混合物を包含する）、および任意に、有効量のさらなる活性成分を、溶解または凍結乾燥形態で含有する。

【0205】

本明細書に使用されるとき、用語「処置」、「処置する」、および「処置すること」は、本明細書に記載のと通りの疾患または障害、または1以上のその症状の発病を食い止めること(reversing)、緩和すること、遅延させること、またはそれらの進行を阻害することを指す。いくつかの態様において、処置は、1以上の症状が発症した後に施される。他の態様において、処置は、症状がないときに施される。例えば、処置は、症状の発病に先立ち（例として、病状の経歴に照らして、および/または遺伝的因子または他の感受性因子に照らして）、感受性のある個体へ施される。処置はまた、症状が消散した後も、例えば、それらの再発を予防するかまたは遅延させるために継続する。

【0206】

化合物および組成物は、本発明の方法に従うと、上に提供される障害を処置するのにまたはその重症度を低めるのに有効な、いずれの量およびいずれの投与のルートをも使用して投与される。要求される厳密な量は、対象の種、年齢、および総体的な状態、感染症の重症度、具体的な剤、その投与のモード等に依存して対象次第で変動するであろう。本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易さおよび投薬量の一様性から、投薬量単位形態で製剤化される。本明細書に使用されるとき表現「投薬量単位形態」は、処置されることになっている患者に適切な剤の物理的に個別の単位を指す。しかしながら、本発明の化合物および組成物の毎日の総使用量が、妥当な医学的判断の範囲内で担当医によって決められ

るであろうことは理解されるであろう。いずれの具体的な患者または生命体にとって有効な特定の用量レベルは、処置される障害および障害の重症度；採用される特定の化合物の活性；採用される特定の化合物；患者の年齢、体重、総体的な健康、性別および食生活；採用される特定の化合物の投与の時間、投与のルート、および排出速度；処置の期間；採用される特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物、および医術において周知の同様の因子を包含する様々な因子に依存するであろう。

【0207】

本発明の薬学的に許容し得る組成物は、ヒトおよび他の動物へ、経口的に、経直腸的に、非経口的に、大槽内に、腔内に(intravaginally)、腹腔内に、局所的に(粉末、軟膏、または点滴薬(drops)によるように)、口腔に、処置される感染症の重症度に依存して、

10

【0208】

ある態様において、治療的に有効な量の式(I)および関連式で表される化合物ならびにその量の他の活性成分は、例えば、動物の年齢および重量、処置を要求する正確な疾患の状態およびその重症度、製剤の性質、および投与の方法を包含する数多の因子に依存し、最終的には、処置する医者または獣医によって決定される。しかしながら、有効量の化合物は一般に、1日あたり0.1から100mg/kg体重(レシピエント(哺乳動物)の)までの範囲にあり、具体的に典型的には、1日あたり1から10mg/kg体重までの範囲にある。よって、70kgの重さの成体哺乳動物の1日あたりの実際量は通常、70mgと700mgとの間であるが、ここでこの量は、1日あたりの個々の用量として投与され得るか、または通常、毎日の総用量が同じになるように1日あたり一式の部分用量(例えば、2、3、4、5、6などの)で投与され得る。有効量の塩または溶媒和物あるいは有効量のその生理学的に機能的な誘導体は、有効量の化合物それ自体の画分として決定され得る。

20

【0209】

ある態様において、医薬製剤は、投薬量単位あたりの活性成分の既定量を含む、投薬量単位の形態で投与され得る。かかる単位は、処置される疾患の状態、投与の方法、および患者の年齢、重量および状態に依存して、例えば、0.5mg~1g、好ましくは1mg~700mg、具体的に好ましくは5mg~1000mgの本発明による化合物を含み得るか、あるいは医薬製剤は、投薬量単位あたりの既定量の活性成分を含む投薬量単位の形態で投与され得る。好ましい投薬量単位の製剤は、上に指し示されたとおりの毎日の用量または部分用量あるいは活性成分の対応するその画分を含む製剤である。さらにまた、このタイプの医薬製剤は、医薬分野において一般に知られているプロセスを使用して調製され得る。

30

【0210】

経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容し得るエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤を包含するが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、液体剤形は任意に、例えば、水または他の溶媒などの、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジル安息香酸、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(とりわけ、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどの可溶化剤および乳化剤、およびこれらの混合物を含有する。不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤などのアジュバント、甘味剤、香味剤、および着色剤をも包含する。

40

50

【0211】

注射可能な調製物、例えば、滅菌した注射可能な水性のまたは油脂性の懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して知られている技術(art)に従って製剤化される。滅菌した注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒における滅菌した注射可能な溶液、懸濁液またはエマルションでもあり、例えば、1, 3 - ブタンジオールにおける溶液としてである。採用されてもよい許容し得るビヒクルおよび溶媒のうち、水、リンガー液、U.S.P.および等張の塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌した固定油は、溶媒または懸濁媒体として従来採用されている。この目的において、採用され得るいずれの当たり障りのない固定油は、合成のモノ - またはジ - グリセリドを包含する。加えて、オレイン酸などの脂肪酸は、注射可能な調製物において使用される。

10

【0212】

注射可能な製剤は、例えば、細菌を保定するフィルター(a bacterial-retaining filter)に通す濾過によって、または使用に先立ち、滅菌水または他の滅菌した注射可能な媒体に溶解または分散され得る滅菌した固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

【0213】

本発明の化合物の効果を延ばすために、皮下注射または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることは、しばしば所望されることである。これは、難溶性の結晶または非晶材料の液体懸濁液の使用によって達成される。化合物の吸収速度は次いで、その溶解速度に依存し、これは同様にして、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。代わりに、非経口的に投与された化合物形態の遅延した吸収は、油ビヒクルに化合物を溶解または懸濁させることによって達成される。注射可能なデポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリドなどの生分解性ポリマーにおける化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作られる。化合物対ポリマーの比率および採用される具体的なポリマーの性質に依存して、化合物放出速度は、制御され得る。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)を包含する。注射可能なデポー製剤はまた、生体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルション中に化合物を封入させることによって調製される。

20

【0214】

経直腸または膣内(vaginal)投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物を好適な非刺激性の賦形剤または担体(ココアバター、ポリエチレングリコールなど)と混合することによって調製され得る座薬、あるいは周囲温度では固体であるが体温では液体であるところ直腸または膣腔において融解して活性化合物を放出する座剤用ワックス(a suppository wax)である。

30

【0215】

経口投与のための固体剤形は、カプセル、錠剤、丸薬、粉末、および顆粒を包含する。かかる固体剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウムなどの少なくとも1種の薬学的に許容し得る賦形剤または担体および/またはa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤、b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアゴムなどの結合剤、c)グリセロールなどの保水剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、アルギン酸、あるケイ酸塩(silicates)、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶液減速(retarding)剤、f)四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤(accelerators)、g)例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h)カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、およびi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤および丸薬のケースにおいて、剤形はまた任意に、緩衝剤をも含む。

40

50

【0216】

同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用する、軟および硬(soft and hard-filled)ゼラチンカプセル中の充填剤としても採用される。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、および顆粒の固体剤形は、腸溶コーティングおよび医薬製剤技術分野において周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルで調製され得る。それらは、乳白剤を任意に含有し、またそれらが活性成分(単数または複数)のみをまたはこれを優先的に、腸管のある部分において、任意に遅延様式で、放出する組成でもあり得る。使用され得る包埋組成物の例は、ポリマー物質およびポリマーワックス(polymeric substances and waxes)を包含する。同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリ

10

【0217】

活性化合物はまた、上に注記されたとおりの1以上の賦形剤とともにマイクロカプセル化形態でもあり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、および顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび医薬製剤技術分野において周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルで調製され得る。かかる固体剤形において、活性化合物は、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混和されてもよい。常道である剤形はまた、不活性希釈剤以外の追加の物質、例として、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなどの打錠用潤滑剤および他の錠剤用助剤(aids)をも含む。カプセル、錠剤および丸薬のケースにおいて、剤形はまた任意に、緩衝剤をも含む。それらは、乳白剤を任意に含有し、またそれらが活性成分(単数または複数)のみをまたはこれを優先的に、腸管のある部分において、任意に遅延様式で、放出する組成でもあり得る。使用され得る包埋組成物の例は、ポリマー物質およびポリマーワックスを包含する。

20

【0218】

本発明の化合物の局所的または経皮的投与のための剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤(inhalants)またはパッチを包含する。活性構成要素は、薬学的に許容し得る担体およびいずれが必要な防腐剤または要求される緩衝剤と、滅菌状態で混和される。眼科用製剤、点耳薬、および点眼薬はまた、本発明の範囲内にもあるとして企図される。加えて、本発明は、化合物の身体への制御送達を提供するという追加の利点を有する経皮的パッチの使用を企図する。かかる剤形は、適正な媒体に化合物を溶解または分散させることによって作られ得る。吸収増強剤もまた、皮膚を越えて化合物の流れを増大するために使用され得る。その速度は、速度制御膜を提供することまたはポリマーマトリックスまたはゲル中に化合物を分散させることのいずれかによって制御され得る。

30

【0219】

一態様に従うと、本発明は、生体試料におけるTLR7/8活性を阻害する方法に関し、前記方法は、該生体試料を本発明の化合物または該化合物を含む組成物に接触させるステップを含む。

40

【0220】

他の態様に従うと、本発明は、生体試料におけるTLR7/8、またはその突然変異体、活性を積極的なやり方で阻害する方法に関し、前記方法は、該生体試料を本発明の化合物または該化合物を含む組成物に接触させるステップを含む。

【0221】

本発明の化合物は、TLR7/8の生物学的な役割を理解するためのユニークなツール(TLR7/8の産生およびTLR7/8の相互作用に影響を及ぼすと、およびそれらによって影響を及ぼされると考えられる多数の因子の評価を包含する)としてin-vitroで有用である。本化合物はまた、TLR7/8と相互作用する他の化合物の開発にも有用である。なぜなら、本化合物は、その開発を容易にする重要な構造-活性相関(SAR)情報

50

を提供するからである。TLR7/8へ結合する本発明の化合物は、生細胞から、固定細胞から、生体液から、組織ホモジネートから、精製された天然の生体材料等から、TLR7/8を検出するための試薬として使用され得る。例えば、かかる化合物を標識することによって、TLR7/8を発現する細胞を同定し得る。加えて、それらのTLR7/8に対する結合能に基づき、本発明の化合物は、in-situ染色、FACS（蛍光活性化セルソーティング）、ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS-PAGE）、ELISA（酵素結合免疫吸着アッセイ）等、酵素精製において、または透過性細胞内部にTLR7/8を発現する細胞を精製することにおいて、使用され得る。本発明の化合物はまた、様々な医学研究および診断的使用のための商業的な研究試薬としても利用され得る。かかる使用は、以下：様々な機能アッセイにおけるTLR7/8候補インヒビターの活性を定量化するための校正標準としての使用；化合物のランダムスクリーニングにおける、すなわちTLR7/8リガンドの新しいファミリーを探すことにおけるブロッキング試薬としての使用、化合物は、現在クレームされているTLR7/8化合物の回収をブロックするために使用され得る；TLR7/8との共結晶における使用、すなわち本発明の化合物は、TLR7/8へ結合している化合物の結晶を形成させることで、X線結晶構造解析によって酵素/化合物の構造の決定を可能にするであろう；他の研究および診断的適用、ここでTLR7/8は、好ましくは活性化されるか、またはかかる活性化は、TLR7/8インヒビター等の既知の分量に対して好都合に校正される；細胞におけるTLR7/8の発現を決定するためのプローブとしてのアッセイにおける使用；ならびに、TLR7/8結合リガンドと同じ部位へ結合する化合物を検出するためのアッセイを開発すること、を包含するが、これらに限定されない。

【0222】

本発明の化合物は、それら自体、および/または処置の有効性の診断のための身体測定と組み合わせて、のいずれかで適用され得る。該化合物を含有する医薬組成物およびTLR7/8に媒介される状態を処置するための該化合物の使用は、ヒトまたは動物に関わらず健康状態(the state of health)の直接かつ即時の改善を引き起こす広範囲の治療に対する有望な新規アプローチである。経口的にバイオアベイラブルであり、かつ活性のある新しい本発明の化学成分(chemical entities)は、患者にとっての利便性および医師にとってのコンプライアンスを改善する。

【0223】

式(I)で表される化合物、それらの塩、異性体、互変異性体、鏡像異性体の形態、ジアステレオマー、ラセミ化合物、誘導體、プロドラッグおよび/または代謝産物は、高い特異性および安定性、低い製造コスト、および好都合な取扱性によって特徴付けられる。これらの特色は、再現性のある動作(a reproducible action)（ここで交差反応の欠如が包含される）にとっての基礎、および標的構造物との安定かつ確実な相互作用(a reliable and safe interaction)にとっての基礎を形成するものである。

【0224】

用語「生体試料」は、本明細書に使用されるとき、限定せずに、細胞培養物またはそれらの抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはそれらの抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、または他の体液、あるいはそれらの抽出物を包含する。

【0225】

生体試料におけるTLR7/8、またはその突然変異体、活性のモジュレーションは、当業者に知られている様々な目的にとって有用である。かかる目的の例は、輸血、臓器移植、生物標本の保管、および生物学的アッセイを包含するが、これらに限定されない。

【0226】

例示

下の例において描かれているとおり、ある例示態様において、化合物を、以下の一般手順に従い調製する。一般の方法が、本発明のある化合物の合成を描くが、以下の一般の方法および当業者に知られている他の方法も、本明細書に記載のとおりすべての化合物、およびこれら化合物の各々のサブクラスおよび種に対して適用され得ることは解されるで

10

20

30

40

50

あろう。

【0227】

以下の記載のプロセス、スキーム、および例において使用される記号および約束事(conventions)は、現代科学文献、例えば、Journal of the American Chemical SocietyまたはJournal of Biological Chemistryにおいて使用されるものと整合する。

【0228】

別様の表示がなされない限り、すべての温度を、(セ氏度)で表現する。

【0229】

使用されるすべての溶媒は市販されており、さらに精製せずに使用した。反応は、典型的には、窒素の不活性雰囲気下で無水溶媒を使用して行った。フラッシュカラムクロマトグラフィーは一般に、Silica gel 60(0.035~0.070mm粒子サイズ)を使用して実行した。

10

【0230】

すべてのNMR実験は、プロトンNMRについて400MHzでのBruker 400 BBFOプローブを備えるBruker Mercury Plus 400 NMR Spectrometer上またはプロトンNMRについて300MHzでのBruker 300 BBFOプローブを備えるBruker Mercury Plus 300 NMR Spectrometer上のいずれかで記録した。すべての重水素化溶媒は、典型的には0.03%~0.05% v/v テトラメチルシランを含有するが、これを参照シグナル(^1H および ^{13}C ともに0.00に設定)として使用した。

20

【0231】

LC-MS分析は、UFLC 20-AD系およびLCMS 2020 MS検出器からなるSHIMADZU LC-MS機器上で実行した。使用されたカラムは、Shim-pack XR-ODS、 $2.2\ \mu\text{m}$ 、 $3.0 \times 50\ \text{mm}$ であった。線状勾配を適用し、95%A(A:水中0.05% TFA)にて始まり、2.2minかけて100%B(B:アセトニトリル中0.05% TFA)にて終わらせた。総ラン時間は3.6minであった。カラム温度は、40にて、 $1.0\ \text{mL}/\text{min}$ での流速であった。Diode Array検出器は、200~400nmでスキャンした。質量分析計は、ポジティブまたはネガティブモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源(ES)を備えていた。質量分析計は、 m/z 90~900の間で、0.6sのスキャン時間でスキャンした。

30

【0232】

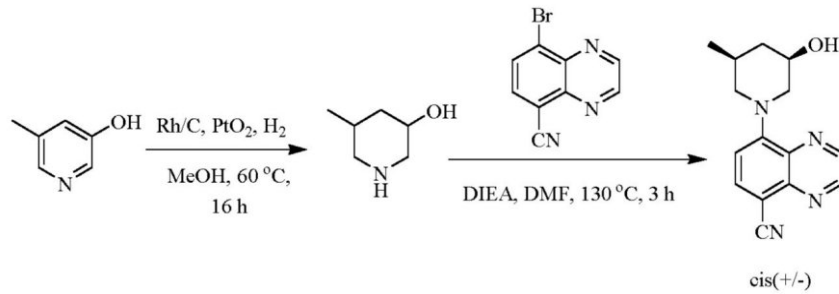
一般に、本発明の式(I)および関連式に従う化合物は、容易に入手可能な出発材料から調製され得る。かかる出発材料が市販されていない場合、それらは、標準的な合成技術によって調製されてもよい。一般に、式(I)および関連式で表されるいずれの個々の化合物にとっての合成経路は、各分子の特定の置換基に依存するであろう。かかる因子は当業者に解されるものである。例において下分に記載されている以下の一般の方法および手順は、式(I)および関連式で表される化合物を調製するために採用されてもよい。温度、溶媒、または共試薬(co-reagents)などの以下のスキームに描かれている反応条件は、例として与えられているだけであって、制限されるものではない。典型的なまたは好ましい実験条件(すなわち、反応温度、時間、試薬のモル、溶媒等)が与えられている場合、他の実験条件もまた、別様に言明されない限り使用され得ることは解されるであろう。最適な反応条件は、使用される具体的な試薬または溶媒で変動してもよいが、かかる条件は、ルーティンの最適化手順を使用して当業者によって決定され得る。保護および脱保護のすべての方法については、Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994および、Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999を参照。

40

中間体の調製

中間体1: 8-[cis-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル

【化94】



10

【0233】

5 - メチルピペリジン - 3 - オール：室温にて、5 - メチルピペリジン - 3 - オール（9.50 g、87.06 mmol）、PtO₂（2767 mg、12.19 mmol）およびRh/C（2866 mg、27.86 mmol）を500 mL圧力タンクに加え、これに続きAcOH（200 mL）の添加を行った。タンクを真空化し、および水素で洗い流した。反応混合物を、60 °Cにて16 h、30気圧の水素雰囲気下で水素化させた。反応が終わったとき、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、および濾過物を減圧下で濃縮したことで、標題化合物が茶色油（6.80 g、68%）として産生された。MS: 116 [M+H]⁺。

【0234】

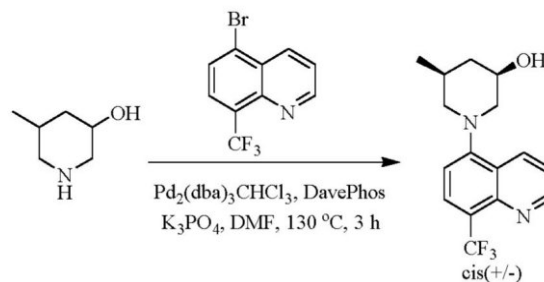
8 - [cis-3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル]キノキサリン - 5 - カルボニトリル：DMF（15 mL）中の8 - ブロモキノキサリン - 5 - カルボニトリル（450 mg、1.92 mmol）の溶液へ、5 - メチルピペリジン - 3 - オール（246 mg、2.13 mmol）およびDIEA（593 mg、4.60 mmol）を室温にて加えた。その結果得られる混合物を、130 °Cにて3 h攪拌した。室温まで冷却した後、水（50 mL）の添加により反応混合物をクエンチした。その結果得られる混合物をジクロロメタン（100 mL × 3）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、およびNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を、ヘキサン中の酢酸エチル（0% ~ 60% 勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製したことで、cis/trans異性体が分離され、および、8 - [cis-3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル]キノキサリン - 5 - カルボニトリルが黄色固体（270 mg、52%）として産生された。MS: 269 [M+H]⁺。

20

30

中間体2： cis-5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル]ピペリジン - 3 - オール

【化95】



40

【0235】

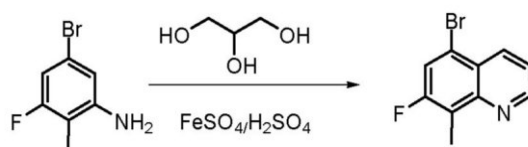
DMF（10 mL）中の5 - ブロモ - 8 - (トリフルオロメチル)キノリン（950 mg、3.44 mmol）の溶液へ、5 - メチルピペリジン - 3 - オール（600 mg、5.21 mmol）、K₃PO₄（4161 mg、19.60 mmol）、Pd₂(dba)₃CHCl₃（676 mg、0.65 mmol）、DavePhos（518 mg、1.32 mmol）を、室温にて窒素雰囲気下で加えた。その結果得られる混合物を、130 °Cにて

50

3 h、窒素雰囲気下で攪拌した。反応が済んだとき、それを水 (20 ml) の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を酢酸エチル (50 ml × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を、水中のアセトニトリル (40 min で 5% ~ 90% 勾配) で溶出する逆相クロマトグラフィーで精製したことで、cis-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-オールが黄色固体 (638 mg、60%) として産生された。MS: 311 [M+H]⁺

中間体 3 : 5-ブロモ-7-フルオロ-8-メチル-キノリン

【化 9 6】



10

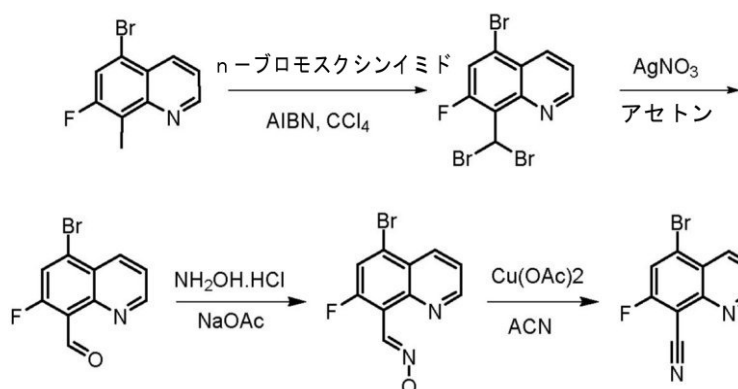
【0236】

200 ml フラスコ中の 5-ブロモ-3-フルオロ-2-メチル-フェニルアミン (10.0 g; 49.01 mmol) へ、グリセロール (14.44 ml; 196.04 mmol)、硫酸鉄 (II) 七水和物 (2.73 g; 9.80 mmol)、および硫酸 (16 ml; 294.06 mmol) を加えた。混合物を 125 にて 4 時間攪拌した。完了した反応を、室温まで冷却し、200 ml の DCM で希釈した。2 N 水酸化ナトリウム (269 ml; 539.11 mmol) を、氷浴で冷却された混合物にゆっくりと加え、これに続き別の 100 ml の DCM を加えた。混合物を rt にて 300 min 攪拌した。分離された有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、および濃縮した。粗製の茶色油を、Biotage シリカゲルカラム (340 g、EA/ヘキサン 10~35% で溶出する) によって精製したことで、標題化合物が白色固体 (6.0 g、収率 51%) として産生された。MS: 241 [M+H]⁺。

20

中間体 4 : 5-ブロモ-7-フルオロ-キノリン-8-カルボニトリル

【化 9 7】



30

40

【0237】

5-ブロモ-8-ジブロモメチル-7-フルオロ-キノリン : 5-ブロモ-7-フルオロ-8-メチル-キノリン (2000 mg; 8.33 mmol) および N-ブロモスクシンイミド (3744 mg; 20.83 mmol) へ、60 ml の CCl4 を加え、これに続き 2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) (205 mg; 1.25 mmol) を加えた。混合物を 80 にて終夜攪拌した。反応混合物を rt まで冷却し、および、固体を除去するために濾過した。濾過物を濃縮したことで、標題化合物が白色固体 (2800 mg、収率 84.5%) として産生された。MS: 397/399 [M+H]⁺。

【0238】

50

5 - ブロモ - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルバルデヒド : アセトン (2 0 0 m l) および水 (4 0 m l) 中の 5 - ブロモ - 8 - ジブロモメチル - 7 - フルオロ - キノリン (1 1 . 0 g ; 2 7 . 6 5 m m o l) の攪拌された溶液へ、A g N O ₃ (1 1 . 7 4 g ; 6 9 . 1 2 m m o l) を r t にて加えた。混合物を r t にて 1 5 m i n 攪拌した。沈殿物を濾過により除去し、および D C M (1 0 0 m l) で洗浄した。濾過物を 1 / 3 の体積まで濃縮し、および次いで D C M (1 0 0 m l × 2) で抽出した。合わせた有機相を濃縮したことで、標題化合物が黄色固体 (7 . 0 g 、 9 9 %) として産生され、これを直接次のステップ反応に使用した。MS: 255 [M+H]⁺。

【 0 2 3 9 】

5 - ブロモ - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルバルデヒドオキシム : エタノール (3 0 0 m l) 中の 5 - ブロモ - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルバルデヒド (7 . 0 g ; 2 7 . 5 5 m m o l) へ、N a O A c (4 . 5 2 g ; 5 5 . 1 1 m m o l) を加え、これに続き N H ₂ O H · H C l (2 . 3 0 g ; 3 3 . 0 6 m m o l) を加えた。混合物を 7 0 にて 2 時間攪拌した。完了した反応を冷却し、濾過し、および、固体を除去するためにエタノールで洗浄した。濾過物を濃縮したことで、標題化合物が薄黄色固体 (7 . 2 g 、 収率 9 7 %) として産生され、これを直接次のステップ反応に使用した。MS: 270 [M+H]⁺。

10

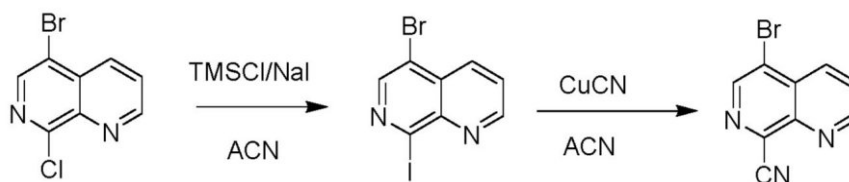
【 0 2 4 0 】

5 - ブロモ - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルボニトリル : A C N (2 0 m l) 中の 5 - ブロモ - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルバルデヒドオキシム (6 . 0 g ; 2 2 . 3 0 m m o l) へ、C u (O A c) ₂ (1 . 0 1 g ; 5 . 5 7 m m o l) および C H ₃ C O O H (1 . 2 8 m l ; 2 2 . 3 0 m m o l) を加えた。混合物を 2 時間還流した。L C M S は、所望の産物 (~ 6 0 %) および副産物の形成を示した。反応混合物を冷却し、および濃縮した。残渣を、1 0 0 m l の E A および 3 0 m l の 5 % a q . N a H C O ₃ 中に溶解させた。分離された水性層を、5 0 m l の E A で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、および濃縮した。粗製のものを Biotage シリカゲルカラム (2 0 0 g 、 E A / ヘキサン 0 ~ 6 0 % で溶出) で精製したことで、標題化合物 (1 2 3 0 m g 、 収率 2 2 %) が産生された。MS: 252 [M+H]⁺。

20

中間体 5 : 5 - ブロモ - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリル

【 化 9 8 】



30

【 0 2 4 1 】

5 - ブロモ - 8 - ヨード - [1 , 7] ナフチリジン : 1 0 m l の A C N 中の 5 - ブロモ - 8 - クロロ - 1 , 7 - ナフチリジン (4 5 8 1 m g ; 1 8 . 8 1 m m o l ; 1 . 0 e q .) 、ヨウ化ナトリウム (8 . 4 6 g ; 5 6 . 4 4 m m o l ; 3 . 0 e q .) の溶液へ、T M S C l (2 . 3 9 m l ; 1 8 . 8 1 m m o l ; 1 . 0 e q .) を加えた。懸濁液を 2 h 加熱還流させた。黄褐色の懸濁液を室温まで冷却し、水 (7 0 m l) の中へと注ぎ、および、茶色の懸濁液を室温にて 1 h 攪拌した。ベージュ色の固体を濾過し、水で洗浄し、次いで真空下で乾燥させたことで、標題化合物が定量的収率で産出された。MS: 335 [M+H]⁺。

40

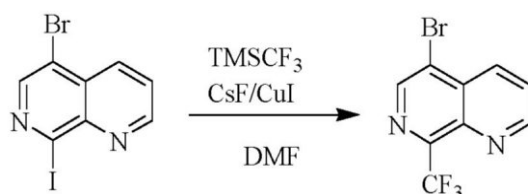
【 0 2 4 2 】

5 - ブロモ - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリル : 5 - ブロモ - 8 - ヨード - [1 , 7] ナフチリジン (3 . 0 7 g ; 9 . 1 7 m m o l ; 1 . 0 e q .) の入ったマイクロ波バイアルへ、銅 (i) シアン化物 (0 . 9 9 g ; 1 1 . 0 m m o l ; 1 . 2 0 e q .)

50

．)、および MeCN (8 . 0 m l) を加えた。混合物を 90 にてマイクロ波中で 1 h 攪拌した。混合物を EtOAc (50 m l) で希釈し、および濾過し、濃縮し、および残渣を直接次のステップに使用した。MS: 234 [M+H]⁺。

中間体 6 : 5 - ブロモ - 8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン
【化 9 9】



10

【 0 2 4 3】

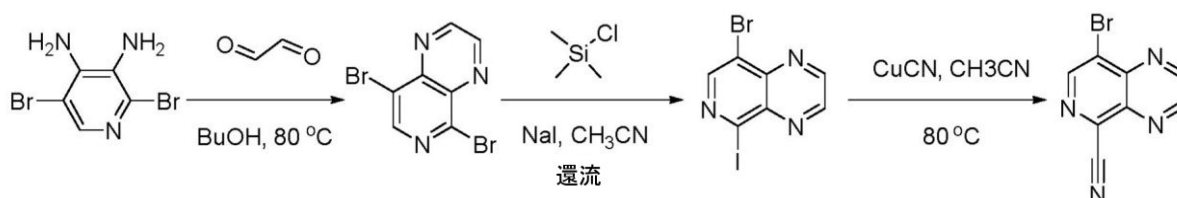
DMF (10 m l) 中の 5 - ブロモ - 8 - ヨード - [1 , 7] ナフチリジン (1200 mg ; 3 . 58 mmol ; 1 . 0 eq .)、セシウムフッ化物 (1088 mg ; 7 . 17 mmol ; 2 . 0 eq .) およびヨウ化銅 (1365 mg、7 . 17 mmol、2 eq) の溶液へ、トリメチル - トリフルオロメチル - シラン (THF 中 2 . 0 M) (3 . 58 m l ; 7 . 17 mmol ; 2 . 0 eq .) を加え、混合物を、反応が完了するまで r t にて 2 h 攪拌した。反応を EA で希釈し、セライトに通して濾過し、濾過物を濃縮し、および残渣を精製のためのシリカカラム (0 ~ 50 % EA / ヘキサンで溶出) に供したことで

20

、標題化合物が白色固体 (900 mg、収率 90 . 7 %) として産生された。LC-MS (M+1) = 278/280。

中間体 7 : 8 - ブロモ - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - カルボニトリル

【化 100】



30

【 0 2 4 4】

5 , 8 - ジブロモ - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン : 100 m l 丸底フラスコ中において、2 , 5 - ジブロモピラジン - 3 , 4 - ジアミン (2 . 0 g ; 7 . 493 mmol) を 1 - ブタノール (50 . 0 m l) 中に懸濁させ、および水中のグリオキサールの 40 % 溶液 (2 . 1 m l ; 18 . 7 mmol) を加えた。黄褐色の懸濁液を 80 まで加熱し、および、黄色溶液を 80 にて 1 h 30 m i n 攪拌した。橙色の溶液を室温まで冷却した。ベージュ色の懸濁液を濾過し、ベージュ色の固体を水およびヘキサンで洗浄し、および真空下で乾燥させたことで、1 . 32 g の 5 , 8 - ジブロモ - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン (1 . 32 g ; 59 . 1 %) が得られた。MS:290 [M+H]⁺。

40

【 0 2 4 5】

8 - ブロモ - 5 - ヨード - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン : コンデンサを装着した 50 m l 丸底フラスコ中において、および窒素下で、5 , 8 - ジブロモ - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン (750 . 0 mg ; 2 . 518 mmol)、ヨウ化ナトリウム (1 . 1 g ; 7 . 554 mmol) およびクロロトリメチルシラン (319 . 6 μ l ; 2 . 518 mmol) を無水 MeCN (5 . 0 m l) に加えた。茶色の懸濁液を加熱還流させ、および黄褐色の懸濁液を還流にて 2 h 攪拌した。黄褐色の懸濁液を室温まで冷却させ、水 (70 m l) の中へと注ぎ、および、茶色の懸濁液を室温にて 30 m i n 攪拌した。ベージュ色の固体を濾過し、および、固体を DCM および MeOH 中に溶解させ、PuriFlash 10g セライ

50

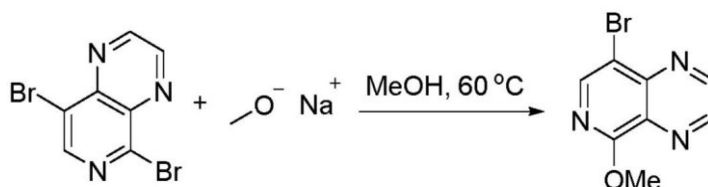
トカラム上に吸着させ、およびPuriFlash 40g 30uカラム (20カラム体積に対するDCM)上のクロマトグラフィーによって精製した。メジャーな生成物は、0.9~3.9カラム体積の間で溶出した。純粋画分を減圧下で濃縮し、および茶色固体を真空下で乾燥させたことで、492mgの茶色固体が標題化合物(492.0mg; 56.1%)として与えられた。MS:336 [M+H]⁺。

【0246】

8-ブロモ-ピリド[3,4-b]ピラジン-5-カルボニトリル: 10mlマイクロ波バイアル中において、窒素下で、8-ブロモ-5-ヨード-ピリド[3,4-b]ピラジン(200.0mg; 0.575mmol)および銅(i)シアン化物(61.7mg; 0.689mmol)を無水MeCN(5.0ml)中に懸濁させた。管を密封し、および窒素で10min洗い流し、および黄褐色の懸濁液を80℃にて8時間マイクロ波加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をDCM中に懸濁させ、セライト上で濾過し、および減圧下で濃縮した。残渣をDCM中に懸濁させ、PuriFlashセライト2gカラム上に吸収させ、およびPuriFlash 12g 30uカラム(5カラム体積に対するヘキサン-AcOEt 20%、15カラム体積に対するヘキサン-AcOEt 20~80%)上のクロマトグラフィーによって精製した。メジャーな生成物は、AcOEt 20~39%(ラムダ最大245nm)で溶出した。純粋画分を減圧下で濃縮し、およびオフホワイトの固体を真空下で乾燥させたことで、84mgのクリーム色固体が標題化合物(84.0mg; 54.5%)として与えられた。MS:235 [M+H]⁺。

中間体8: 8-ブロモ-5-メトキシ-ピリド[3,4-b]ピラジン

【化101】



【0247】

100ml丸底フラスコ中において、窒素下で、5,8-ジブロモ-ピリド[3,4-b]ピラジン(500.0mg; 1.731mmol)を無水メタノール(50.0ml)中に溶解させた。メタノール中のナトリウムメトキシド(5.2ml; 2.596mmol)の0.5M溶液を、ベージュ色の溶液に加えた。ベージュ色の懸濁液を60℃まで加熱し、および、黄褐色の溶液を60℃にて30min攪拌した。黄褐色の溶液を室温まで冷却し、水(10ml)でクエンチし、および減圧下で濃縮した。残渣を水(50ml)中に懸濁させた。ベージュ色の懸濁液を室温にて30min攪拌した。ベージュ色の固体を濾過し、水で洗浄し、および真空下で乾燥させたことで、331mgのベージュ色の固体が標題化合物(331.0mg; 79.7%)として得られた。MS:240 [M+H]⁺。

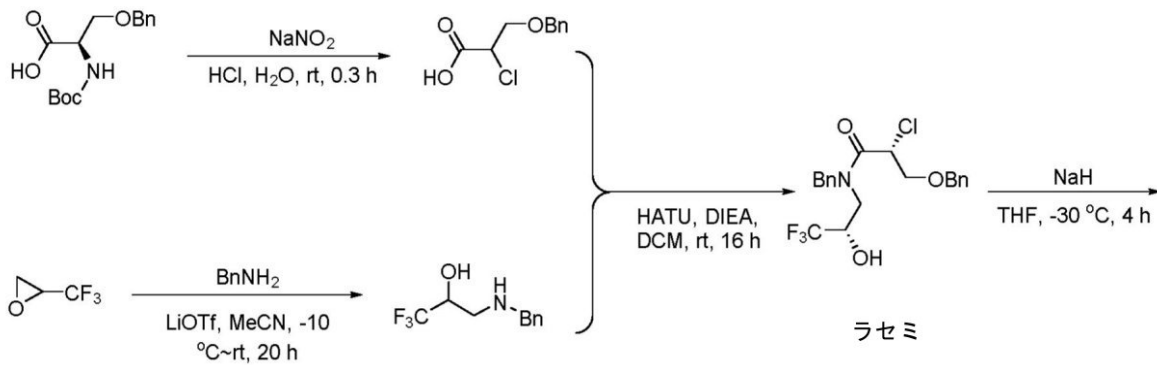
中間体9: [cis-6-(トリフルオロメチル)モルホリン-2-イル]メタノール

10

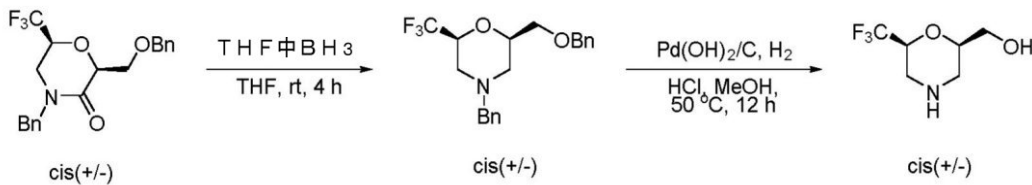
20

30

【化 1 0 2】



10



【 0 2 4 8】

20

3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロプロパン酸 : 0 にて、塩化水素水性溶液 (1.2 N、160 ml、1.92 mol) 中の (2R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - [[(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ] プロパン酸 (17.0 g、57.90 mmol) の溶液へ、水 (20 ml) 中の NaNO_2 (15 g、206.52 mmol) の溶液を 0.5 h の期間にわたって滴加した。その結果得られる混合物を室温にて 15 min 攪拌した。反応が済んだ後で、反応混合物を酢酸エチル (500 ml \times 3) で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、および残渣を水 (300 ml) で希釈した。その結果得られる混合物の pH 値を水酸化ナトリウム溶液 (2 M) で 8 に調整した。混合物を酢酸エチル (300 ml \times 3) で抽出し、および水性層を HCl 溶液 (3 N) で pH = 3 に調整した。その結果得られる混合物を酢酸エチル (300 ml \times 3) で再度抽出した。有機層を合わせ、および無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および真空下で濃縮したことで、3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロプロパン酸が薄茶色油 (8.0 g、64%) として産生された。MS: 213 [M+H]⁺。

30

【 0 2 4 9】

3 - (ベンジルアミノ) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール : - 10 にて、アセトニトリル (25 ml) 中のリチウムトリフルオロメタンスルホナート (855 mg、5.48 mmol) の溶液へ、2 - (トリフルオロメチル) オキシラン (6.17 g、55.11 mmol) をゆっくりと加えた。次いで、フェニルメタンアミン (5.57 g、52.13 mmol) を - 10 にて滴加した。その結果得られる混合物を室温にて 16 h 攪拌した。反応が済んだ後で、反応混合物を減圧下で濃縮し、および、残渣を、ヘキサン中の酢酸エチル (0% ~ 10% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、3 - (ベンジルアミノ) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オールが白色固体 (7.89 g、41%) として産生された。MS: 220 [M+H]⁺。

40

【 0 2 5 0】

Anti - 2 - N - ベンジル - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロ - N - [(2) - 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] プロパンアミド : ジクロロメタン (500 ml) 中の 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロプロパン酸 (6.20 g、28.89 mmol) の溶液へ、DIEA (13.96 g、108.05 mmol)、HATU (12.35 g、32.48 mmol)、3 - (ベンジルアミノ) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール (4.93 g、22.49 mmol) を順次室温にて加えた。

50

その結果得られる溶液を室温にて16h攪拌した。反応が済んだとき、それを水(300ml)の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を酢酸エチル(500ml×3)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、およびNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を、ヘキサン中の酢酸エチル(0%~10%勾配)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、anti-2-N-ベンジル-3-(ベンジルオキシ)-2-クロロ-N-[(2)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]プロパンアミドが黄色固体(1.59g、17%)として産生された。MS: 416 [M+H]⁺。

【0251】

cis-4-ベンジル-2-(ベンジルオキシメチル)-6-(トリフルオロメチル)モルホリン-3-オン: 30 にて、THF(150ml)中のanti-2-N-ベンジル-3-(ベンジルオキシ)-2-クロロ-N-[(2)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]プロパンアミド(883mg、2.12mmol)の溶液へ、水素化ナトリウム(600mg、25.0mmol)をバッチで加えた。その結果得られる混合物を130 にて4h攪拌した。反応が済んだとき、それを氷水(200ml)の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を酢酸エチル(300ml×3)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、およびNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を、ヘキサン中の酢酸エチル(0%~10%勾配)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、cis-4-ベンジル-2-[(ベンジルオキシ)メチル]-6-(トリフルオロメチル)モルホリン-3-オン 20 が薄紅色油(639mg、79%)として産生された。MS: 380 [M+H]⁺。

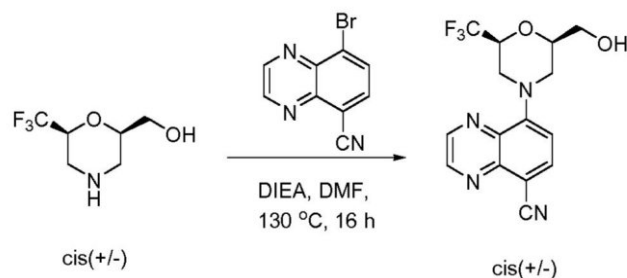
【0252】

cis-4-ベンジル-2-[(ベンジルオキシ)メチル]-6-(トリフルオロメチル)モルホリン: THF(20ml)中のcis-4-ベンジル-2-[(ベンジルオキシ)メチル]-6-(トリフルオロメチル)モルホリン-3-オン(639mg、1.68mmol)の溶液へ、THF中のBH₃の溶液(1N、12ml、12mmol)を室温にて加えた。その結果得られる混合物を室温にて3h攪拌した。反応が済んだとき、それをEtOH(40ml)の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を減圧下で濃縮し、および、残渣を、ヘキサン中の酢酸エチル(0%~15%勾配)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、cis-4-ベンジル-2-[(ベンジルオキシ)メチル]-6-(トリフルオロメチル)モルホリンが薄黄色油(354mg、58%)として産生された。 30

【0253】

[cis-6-(トリフルオロメチル)モルホリン-2-イル]メタノール: 室温にて、メタノール(10ml)中のcis-4-ベンジル-2-[(ベンジルオキシ)メチル]-6-(トリフルオロメチル)モルホリン(177mg、0.48mmol)の溶液へ、パラジウム炭素(87mg、0.82mmol)および塩化水素溶液(0.5ml、6mmol、12N)を、窒素雰囲気下で加えた。反応フラスコを真空化し、および水素で洗い流した。反応混合物を、室温にて12h、水素雰囲気下で水素バルーンを使用して水素化させた。反応が済んだ後で、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、および濾過物を減圧下で濃縮したことで、[cis-6-(トリフルオロメチル)モルホリン-2-イル]メタノールが薄黄色固体(88mg、98%)として産生された。MS: 186 [M+H]⁺。 40
中間体10: 8-[cis-2-(ヒドロキシメチル)-6-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル

【化103】



10

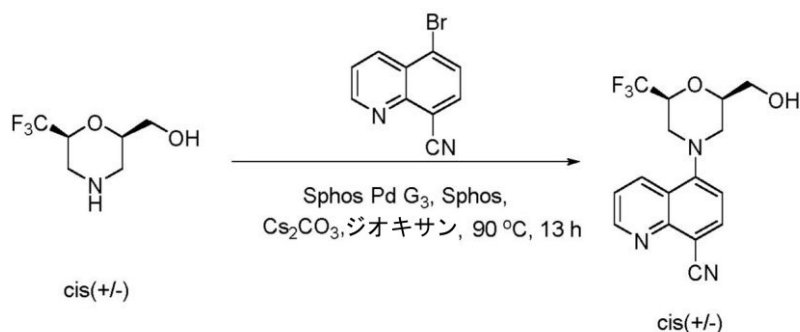
【0254】

DMF (25 ml) 中の 8 - ブロモキノキサリン - 5 - カルボニトリル (221 mg、0.96 mmol) の溶液へ、[cis - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - イル] メタノール (260 mg、1.36 mmol)、DIEA (629 mg、4.8 mmol) を室温にて加えた。その結果得られる混合物を 130 にて 16 h 攪拌した。反応が済んだとき、反応混合物を水 (20 ml) で希釈した。その結果得られる混合物を酢酸エチル (50 ml × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を、ヘキサン中の酢酸エチル (0% ~ 30% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、8 - [cis - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルが薄黄色油 (100 mg、31%) として産生された。MS: 339 [M+H]⁺。

20

中間体 11: 5 - [cis - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル

【化104】



30

【0255】

ジオキサン (30 ml) 中の 5 - ブロモキノリン - 8 - カルボニトリル (600 mg、2.57 mmol) の溶液へ、[cis - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - イル] メタノール (540 mg、2.92 mmol)、SPhos (210 mg、0.51 mmol)、SPhosパラダサイクルGen.3 (399 mg、0.51 mmol)、Cs₂CO₃ (2510 mg、7.71 mmol) を、室温にて窒素雰囲気下で加えた。その結果得られる混合物を、90 にて 13 h、窒素雰囲気下で攪拌した。反応が済んだ後で、反応混合物を水 (50 ml) で希釈した。その結果得られる混合物を酢酸エチル (150 ml × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を、ヘキサン中の EtOAc (0% ~ 40% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、5 - [cis - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリルが黄色固体 (300 mg、34%) として産生された。MS: 338 [M+H]⁺。

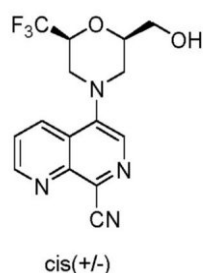
40

中間体 12: 5 - [cis - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル

50

モルホリン - 4 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリル

【化 1 0 5】



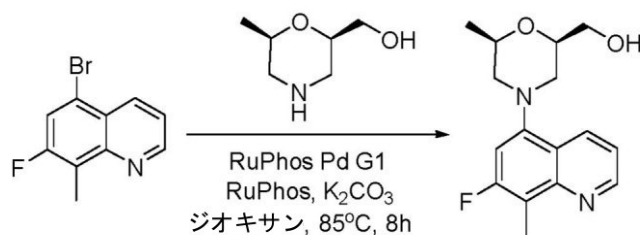
10

【 0 2 5 6】

5 - プロモ - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび [c i s - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - イル] メタノールから、黄色固体 (6 0 % 収率) として、中間体 1 1 についての同じ方法を使用して標題化合物を調製した。MS: 339 [M+H]⁺。

中間体 1 3 : [(2 R , 6 R) - 4 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イル] - メタノール

【化 1 0 6】



20

【 0 2 5 7】

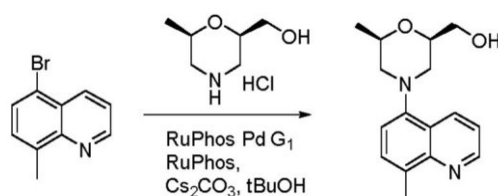
5 m l マイクロ波バイアル中において、5 - プロモ - 7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン (2 0 0 . 0 m g ; 0 . 8 3 m m o l ; 1 . 0 e q .)、((2 R , 6 R) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イル) - メタノール (1 0 9 . 2 8 m g ; 0 . 8 3 m m o l ; 1 . 0 e q .)、RuPhos Pd (3 4 . 8 4 m g ; 0 . 0 4 m m o l ; 0 . 0 5 e q .)、RuPhos (3 8 . 8 7 m g ; 0 . 0 8 m m o l ; 0 . 1 0 e q .) および炭酸カリウム (3 4 5 . 4 1 m g ; 2 . 5 0 m m o l ; 3 . 0 e q .) を、無水ジオキサン (2 0 m l) 中に溶解させた。管を密封し、および窒素で 5 分間洗い流し、および懸濁を 1 0 0 にて 8 h マイクロ波加熱した。反応混合物をセライトに通して濾過した。濾過物を減圧下で濃縮し、および D C M 中に再溶解させた。溶液をPuriFlashセライト5gカラム上に吸収させ、およびPuriFlash 12g 30uカラム (5 カラム体積に対するヘキサン - A c O E t 1 0 %、1 8 分間ヘキサン - A c O E t 4 0 ~ 6 0 %) 上のクロマトグラフィーによって精製した。純粋画分を減圧下で濃縮し、および黄色いゴム状物を真空下で乾燥させたことで、標題のもの (4 5 . 0 m g ; 0 1 7 %) が与えられた。MS: 291 [M+H]⁺。

30

40

中間体 1 4 : [(2 R , 6 R) - 6 - メチル - 4 - (8 - メチルキノリン - 5 - イル) モルホリン - 2 - イル] メタノール :

【化 1 0 7】



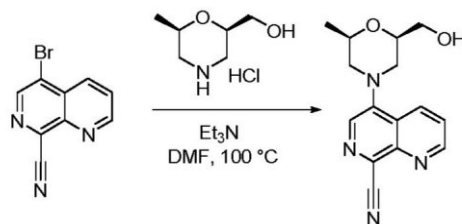
50

【0258】

マイクロ波バイアルへ、5 - ブロモ - 8 - メチルキノリン (532.0 mg ; 2.40 mmol ; 1.0 eq.)、((2R, 6R) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イル) - メタノール塩酸塩 (401.57 mg ; 2.40 mmol ; 1.0 eq.)、クロロ - (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2 - アミノエチル) フェニル] パラジウム (ii) - メチル - t - ブチルエーテル付加体 (58.7 mg ; 0.07 mmol ; 0.03 eq.)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシ - 1, 1' - ビフェニル (33.54 mg ; 0.07 mmol ; 0.03 eq.)、炭酸セシウム (1951.27 mg ; 5.99 mmol ; 2.50 eq.) および t Bu OH (12.0 ml) を加えた。混合物を 100 までマイクロ波中で 4.5 h 加熱し、混合物を EtOAc で希釈し、および濾過した。濾過物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、および濃縮した。残渣を Biotage によって精製したことで、標題化合物が白色固体 (103 mg、15%) として与えられた。MS: 273 [M+H]⁺。

中間体 15 : 5 - [(2R, 6R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリル

【化108】

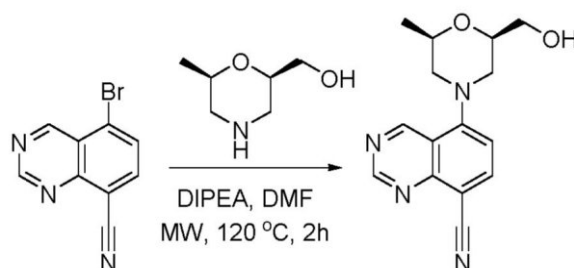


【0259】

5 - ブロモ - [1, 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル (1.07 g ; 4.44 mmol ; 1.0 eq.) の入ったマイクロ波バイアルへ、((2R, 6R) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イル) - メタノール塩酸塩 (0.74 g ; 4.44 mmol ; 1.0 eq.)、トリエチル - アミン (1.25 ml ; 8.89 mmol ; 2.0 eq.) および DMF (10 ml) を加えた。混合物をマイクロ波中で 100 にて 2 h 攪拌した。混合物を EtOAc で希釈、および濾過した。濾過物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、および濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc 中のヘキサン) によって精製したことで、標題化合物が淡黄色固体 (29.5 mg、41%) として産生された。MS: 285 [M+H]⁺。

中間体 16 : 5 - ((2R, 6R) - 2 - ヒドロキシメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - キナゾリン - 8 - カルボニトリル

【化109】



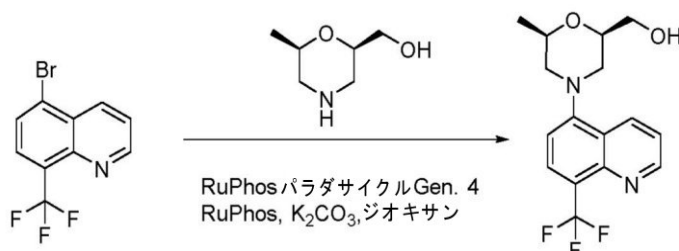
【0260】

25 ml マイクロ波バイアル中において、((2R, 6R) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イル) - メタノール (1.0 g ; 5.97 mmol ; 1.0 eq.)、5 - ブロモ

- キナゾリン - 8 - カルボニトリル (1 . 4 0 g ; 5 . 9 7 m m o l ; 1 . 0 e q .) および D I E A (2 . 9 6 m l ; 1 7 . 9 0 m m o l ; 3 . 0 e q .) を、無水 D M F (1 0 . 0 m l) 中に溶解させた。管を密封し、および黄色の溶液を 1 2 0 にて 5 h マイクロ波加熱した。黄色の溶液を減圧下で濃縮した。水 (5 0 m l) を残渣に加え、次いで固体懸濁液を濾過し、および乾燥させたことで、5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヒドロキシメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - キナゾリン - 8 - カルボニトリル (1 2 8 0 . 0 m g ; 7 5 %) が茶色固体として与えられた。MS: 285 [M+H]⁺。

中間体 1 7 : [(2 R , 6 R) - 6 - メチル - 4 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - モルホリン - 2 - イル] - メタノール

【化 1 1 0】



10

【 0 2 6 1】

2 5 m l マイクロ波バイアル中において、5 - プロモ - 8 - トリフルオロメチル - キノリン (5 0 0 . 0 m g ; 1 . 8 1 m m o l ; 1 . 0 e q .)、((2 R , 6 R) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イル) - メタノール (2 8 5 . 1 0 m g ; 2 . 1 7 m m o l ; 1 . 2 0 e q .)、メタンスルホナート (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジ - i - プロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル) (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (i i) (7 5 . 7 4 m g ; 0 . 0 9 m m o l ; 0 . 0 5 e q .)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジ - i - プロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル (8 4 . 5 2 m g ; 0 . 1 8 m m o l ; 0 . 1 0 e q .) および炭酸カリウム (7 5 0 . 9 8 m g ; 5 . 4 3 m m o l ; 3 . 0 e q .) を、無水ジオキサン (1 0 . 0 m l) 中に溶解させた。管を密封し、および窒素で 5 分間洗い流し、および懸濁液を 1 0 0 で 8 h マイクロ波加熱した。反応混合物をセライトに通して濾過した。濾過物を減圧下で濃縮し、および D C M 中に再溶解させた。溶液を PuriFlash セライト 5 g カラム上に吸収させ、PuriFlash 10 g 30u カラム (5 カラム体積に対するヘキサン - A c O E t 1 0 %、1 8 分間ヘキサン - A c O E t 4 0 ~ 6 0 %) 上のクロマトグラフィーによって精製した。純粋画分を減圧下で濃縮し、および薄黄色油を真空下で乾燥させたことで、[(2 R , 6 R) - 6 - メチル - 4 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - モルホリン - 2 - イル] - メタノール (2 4 5 . 0 m g ; 4 1 %) が与えられた。MS: 327 [M+H]⁺。

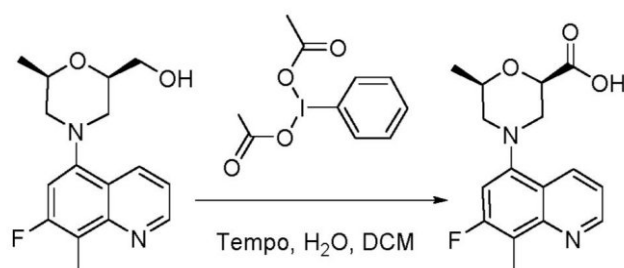
20

30

中間体 1 8 : (2 R , 6 R) - 4 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸

40

【化 1 1 1】



50

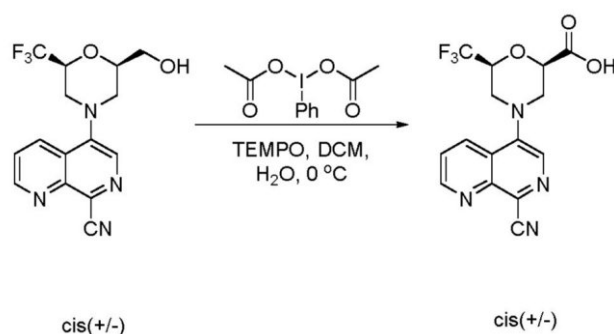
【0262】

50 ml 丸底フラスコ中へと、[(2R, 6R) - 4 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イル] - メタノール (140.0 mg; 0.48 mmol; 1.0 eq.) および DCM (15.0 ml) を入れた。その結果得られる溶液を、水/氷浴中で 0 にて 5 分間攪拌し、次いで (ジアセトキシヨード) ベンゼン (0.31 g; 0.96 mmol; 2.0 eq.) を加えた。温度を 10 まで上げた後で、tempo (15.07 mg; 0.10 mmol; 0.20 eq.) および水 (0.60 ml) を加えた。その結果得られる溶液を追加の 20 分間、温度を水/氷浴中で 10 に維持しながら攪拌した。反応溶液を 25 にて追加の 2 h 攪拌し、これの後で黄色固体の懸濁液が茶色の溶液になった。LC/MS は、反応が完了したことを示した。反応を、次いで 0.5 ml の 10% チオ硫酸ナトリウム (aq) によりクエンチし、および、もう 45 分間攪拌した。その結果得られる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、1:1 DCM/メタノールの混合物中に分散させ、濾過し、および濾過物を蒸発させたことで、(2R, 6R) - 4 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (106.0 mg; 粗製) が黄色固体として与えられた。MS: 305 [M+H]⁺.

10

中間体 19: cis - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸

【化 112】



20

【0263】

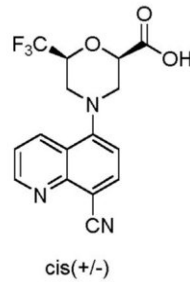
0 にて、ジクロロメタン (38 ml) 中の 5 - [cis - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリル (313 mg, 0.93 mmol) と水 (19 ml) との混合物へ、(ジアセトキシヨード) ベンゼン (686 mg, 2.13 mmol) および TEMPO (36 mg, 0.23 mmol) を 0 にて加えた。その結果得られる混合物を 0 にて 8 h 攪拌した。反応が済んだとき、それを MeOH (10 ml) の添加によりクエンチした。反応混合物を減圧下で濃縮し、および次いでトルエンと共沸させたことで、溶媒の大半を除去した。残渣を、DCM 中の MeOH (0% ~ 15% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、cis - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸が茶色油 (134 mg, 78%) として産生された。MS: 353 [M+H]⁺.

30

40

中間体 20: cis - 4 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸

【化 1 1 3】



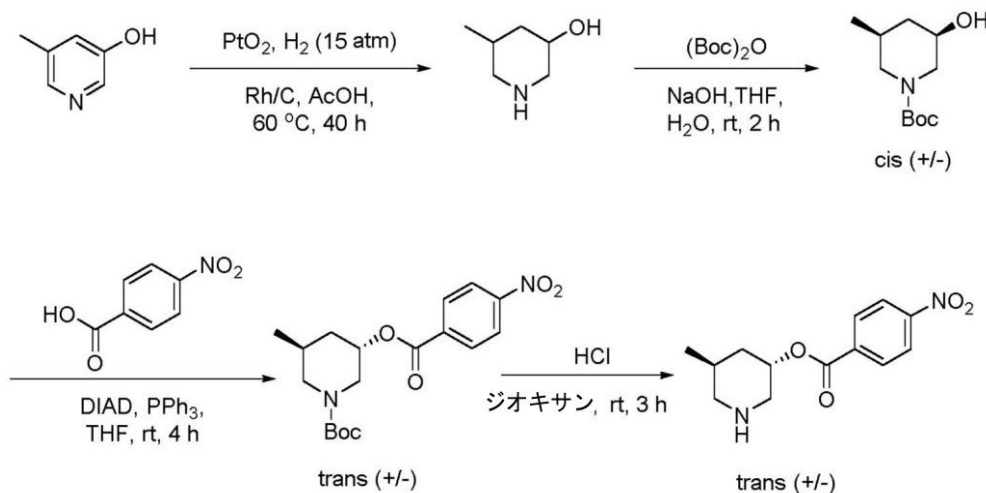
10

【0 2 6 4】

5 - [cis - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリルから、黄色油 (48 % 収率) として、中間体 19 についての同じ方法を使用して標題化合物を調製した。MS: 352 [M+H]⁺。

中間体 21 : trans - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル 4 - ニトロベンゾアート :

【化 1 1 4】



20

30

【0 2 6 5】

5 - メチルピペリジン - 3 - オール : 室温にて、酢酸 (200 ml) 中の 5 - メチルピペリジン - 3 - オール (4.90 g、44.90 mmol) の溶液へ、Rh / C (1.42 g、13.85 mmol)、PtO₂ (1.42 g、6.28 mmol) を窒素雰囲気下に加えた。反応タンクを真空化し、および水素で洗い流した。反応混合物を室温にて 12 h、水素雰囲気下 (15 気圧) で水素化させた。反応が済んだ後で、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、および濾過物を減圧下で濃縮したことで、5 - メチルピペリジン - 3 - オールが茶色油 (4.50 g、cis / trans = 4 : 1、87 %) として産生された。MS: 116.2 [M+H]⁺。

40

【0 2 6 6】

cis - tert - ブチル 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート : 0 にて、テトラヒドロフラン (100 ml) 中の 5 - メチルピペリジン - 3 - オール (4.0 g、34.73 mmol) の溶液へ、水酸化ナトリウム水性溶液 (2 N、30 ml、60.0 mmol) を加えた。上記の攪拌された溶液へ、テトラヒドロフラン (50 ml) 中の (Boc)₂O (10.29 g、47.15 mmol) の溶液を室温にて 15 min の期間にわたって滴加した。反応混合物を室温にて 2 h 攪拌した。反応が済んだとき、反応混合物を水 (300 ml) で希釈し、および酢酸エチル (300 ml × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を、ヘキサン中の EtOAc (0 % ~ 40 % 勾配)

50

で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、*cis*-*tert*-ブチル 3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレートが黄色固体 (4.50 g、60%) として産生された。MS: 160.3 [M+H]⁺。

【0267】

trans-*tert*-ブチル 3-メチル-5-[(4-ニトロフェニル)カルボニルオキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート: テトラヒドロフラン (60 ml) 中の *cis*-*tert*-ブチル 3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (2.70 g、12.54 mmol) の溶液へ、4-ニトロ安息香酸 (3.52 g、21.06 mmol)、PPh₃ (5.85 g、22.31 mmol)、DIAD (4.48 g、22.18 mmol) を室温にて加えた。その結果得られる混合物を室温にて 4 h 攪拌した。反応が済んだとき、それを飽和 NH₄Cl 溶液の添加によりクエンチした。(200 ml)。その結果得られる混合物を酢酸エチル (300 ml × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を、ヘキサン中の EtOAc (0% ~ 50% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、*trans*-*tert*-ブチル 3-メチル-5-[(4-ニトロフェニル)カルボニルオキシ]ピペリジン-1-カルボキシレートが黄色固体 (4.0 g、92%) として産生された。MS: 308.9 [M+H]⁺。

10

【0268】

trans-5-メチルピペリジン-3-イル 4-ニトロベンゾアート: ジオキサン (150 ml) 中の *trans*-*tert*-ブチル 3-メチル-5-[(4-ニトロフェニル)カルボニルオキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (4.0 g、10.97 mmol) の溶液へ、塩化水素水性溶液 (6 N、15 ml、90.0 mmol) を室温にて加えた。その結果得られる混合物を室温にて 3 h 攪拌した。反応が済んだとき、混合物の pH 値を飽和炭酸ナトリウム溶液で 10 に調整し、および、その結果得られる混合物を真空下で濃縮したことで、有機溶媒を除去した。残存する混合物を酢酸エチル (100 ml × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去したことで、*trans*-5-メチルピペリジン-3-イル 4-ニトロベンゾアートが黄色固体 (3.70 g、粗製) として産生された。MS: 265.0 [M+H]⁺。

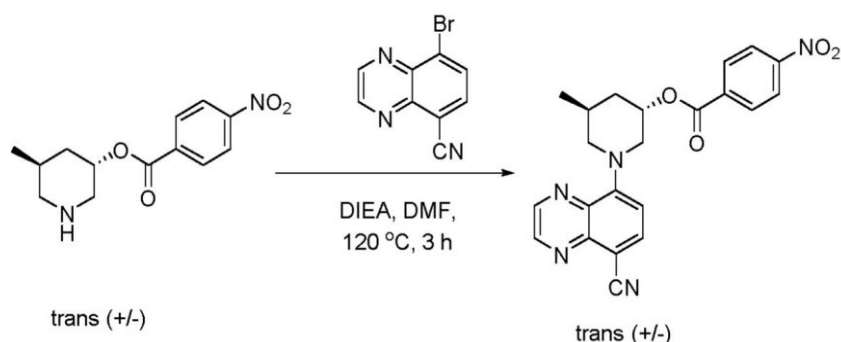
20

中間体 22: *trans*-1-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル 4-ニトロベンゾアート

30

【化115】

Intermediate 22: *trans*-1-(8-cyanoquinoxalin-5-yl)-5-methylpiperidin-3-yl 4-nitrobenzoate



40

【0269】

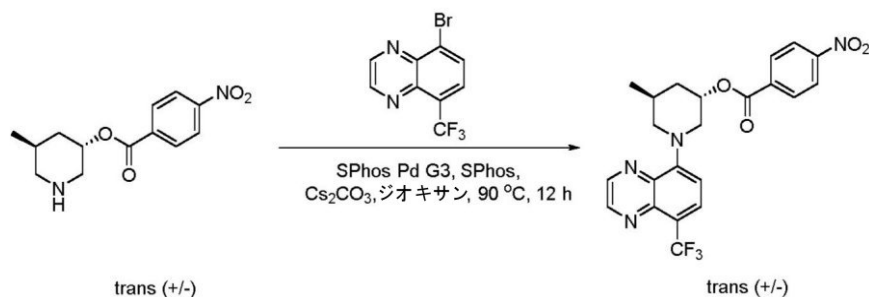
N,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 中の *trans*-5-メチルピペリジン-3-イル 4-ニトロベンゾアート (3.70 g、粗製) の溶液へ、8-プロモキノキサリン-5-カルボニトリル (3.08 g、13.15 mmol) および DIEA (5.14 g、39.77 mmol) を室温にて加えた。その結果得られる混合物を 120 にて

50

3 h 攪拌した。反応が済んだとき、反応混合物を減圧下で濃縮し、および、残渣を、ヘキサン中の EtOAc (0% ~ 10% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、trans-1-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル4-ニトロベンゾアートが黄色固体 (2.62 g、2ステップに対して57%) として産生された。MS: 418.0 [M+H]⁺。

中間体 23: trans-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノキサリン-5-イル]ピペリジン-3-イル4-ニトロベンゾアート

【化116】



10

【0270】

50 ml シールド管中において、ジオキサソラン (15 ml) 中の 5-プロモ-8-(トリフルオロメチル)キノキサリン (450 mg、1.62 mmol) の溶液へ、trans-5-メチルピペリジン-3-イル4-ニトロベンゾアート (867 mg、3.25 mmol)、第3世代SPhosプレ触媒 (253 mg、0.32 mmol)、SPhos (373 mg、0.91 mmol)、Cs₂CO₃ (1085 mg、3.33 mmol) を室温にて窒素雰囲気下で加えた。その結果得られる混合物を、90 °Cにて12 h、窒素雰囲気下で攪拌した。反応が済んだとき、反応混合物を減圧下で濃縮し、および、残渣を、DCM中のMeOH (0% ~ 10% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、trans-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノキサリン-5-イル]ピペリジン-3-イル4-ニトロベンゾアートが黄色固体 (144 mg、19%) として産生された。MS: 461.0 [M+H]⁺。

20

30

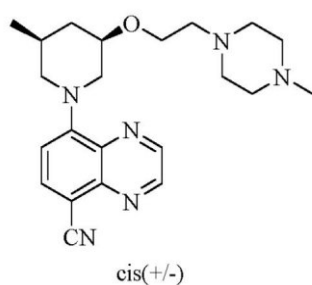
例の調製

【0271】

上記の中間体または WO 2017/106607 A1 における中間体および市販の試薬を使用し、下記の方法に従って例を調製した。

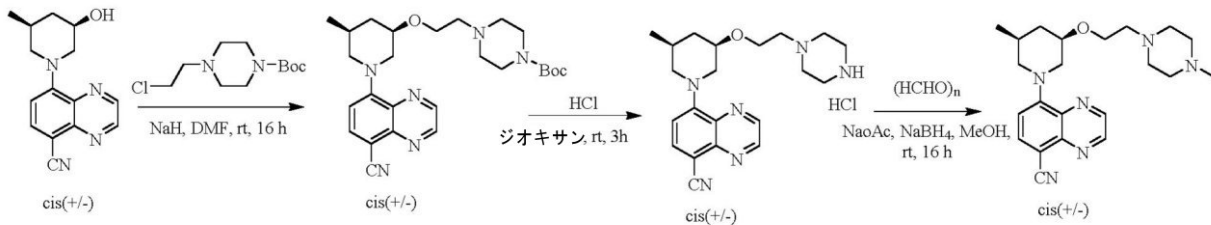
例 1: 8-[(3S, 5R)-3-メチル-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル

【化117】



40

【化 1 1 8】



10

【0272】

tert-ブチル4-(2-[[*cis*-1-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル]オキシ]エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート: DMF (20.0 ml) 中の8-[*cis*-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル (300 mg、1.01 mmol、1.0 当量) の溶液へ、水素化ナトリウム (804 mg、33.50 mmol) を室温にて加えた。その結果得られる混合物を室温にて20 min 攪拌し、および次いでtert-ブチル4-(2-クロロエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (788 mg、3.17 mmol) を加えた。反応混合物を室温にて16 h 攪拌した。反応が済んだとき、それを水 (10 ml) の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を酢酸エチル (30 ml × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を、DCM中のMeOH (0%~40% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、標題化合物が黄色固体 (170 mg、35%) として産生された。MS: 481 [M+H]⁺。

20

【0273】

8-[*cis*-3-メチル-5-[2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ]ピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル塩酸塩: ジオキサソール (50.0 ml) 中のtert-ブチル4-(2-[[*cis*-1-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル]オキシ]エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (145 mg、0.30 mmol) の溶液へ、塩化水素溶液 (12 N、1 ml、12 mmol) を室温にて加えた。その結果得られる混合物を室温にて3 h 攪拌し、および次いで減圧下で濃縮したことで、標題化合物が黄色固体 (85 mg、74%) として産生された。MS: 381 [M+H]⁺。

30

【0274】

8-[*cis*-3-メチル-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル: 室温にて、メタノール (10 ml) 中の8-[*cis*-3-メチル-5-[2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ]ピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル塩酸塩 (53 mg、0.13 mmol) の溶液へ、NaOAc (308 mg、3.75 mmol)、 $(\text{HCHO})_n$ (108 mg、1.20 mmol)、 NaBH_4 (33 mg、0.87 mmol) を順次加えた。その結果得られる混合物を室温にて16 h 攪拌した。反応が済んだとき、それを水 (10 ml) の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を酢酸エチル (30 ml × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を以下の条件下の分取HPLCによって精製した: カラム、XBridge Shield RP18 OBD カラム、19 × 150 mm 5μm; 水中のアセトニトリル (10 mmol / L NH_4HCO_3 および0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を伴う)、10 min において35%~65% 勾配; 検出器、UV 254 nm。標題化合物が、薄黄色固体 (11 mg、21%) として得られた。MS: 395 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール- d_4 、ppm) 8.95 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.90 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)、8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、4.64 - 4.56 (m, 1 H)、4.12 - 4.04 (m

40

50

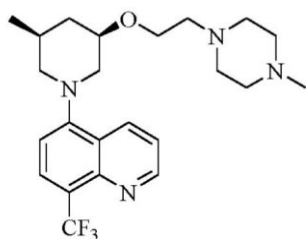
、 1 H)、 3.85 - 3.70 (m, 3 H)、 2.81 - 2.46 (m, 12 H)、 2.35 - 2.31 (m, 1 H)、 2.29 (s, 3 H)、 2.06 - 2.01 (m, 1 H)、 1.16 - 1.04 (m, 1 H)、 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3 H) .

【 0 2 7 5 】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 2 : 5 - [c i s - 3 - メチル - 5 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] ピペリジン - 1 - イル] - 8 - (トリフルオロメチル) キノリン

【 化 1 1 9 】



cis(+/-)

10

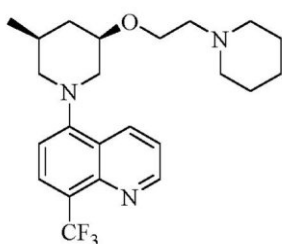
【 0 2 7 6 】

c i s - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - オールおよび t e r t - ブチル 4 - (2 - クロロエチル) ピペラジン e - 1 - カルボキシレートから、 標 題 化 合 物 を 調 製 し た 。 MS: 437 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.95 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1 H)、8.60 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.05 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.62 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.25 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、3.87 - 3.62 (m、4 H)、3.39 - 3.33 (m、1 H)、2.84 - 2.22 (m、16 H)、2.17 - 2.06 (m、1 H)、1.16 - 1.06 (m、1 H)、1.04 (d、J = 6.6 Hz、3 H) .

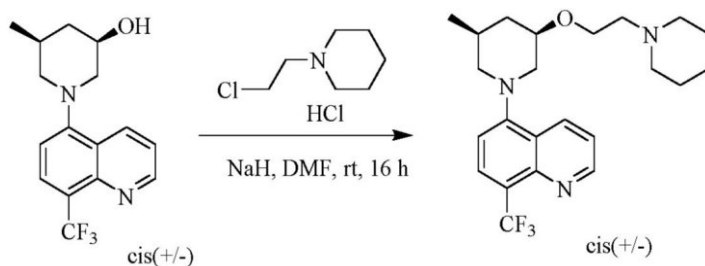
20

例 3 : 5 - [c i s - 3 - メチル - 5 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ピペリジン - 1 - イル] - 8 - (トリフルオロメチル) キノリン

【 化 1 2 0 】



30



40

【 0 2 7 7 】

DMF (5 ml) 中の c i s - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - オール (85 mg、0.27 mmol) の溶液へ、水素化ナトリウム (232 mg、9.68 mmol) を室温にて加えた。その結果得られる混合物を室温にて 10 min 攪拌し、および次いで 1 - (2 - クロロエチル) ピペリジン塩

50

酸塩 (113 mg、0.61 mmol) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて16 h 攪拌した。反応が済んだとき、それを水 (10 ml) の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物をDCM (30 ml × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、およびNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を以下の条件下の分取HPLCによって精製した：カラム、XBridge Shield RP18 OBD、150 × 190 mm、5μm；水中のアセトニトリル (10 mmol / L NH₄HCO₃ および 0.1% NH₃ · H₂O を伴う)、8 min において 45% ~ 75% 勾配；検出器、UV 254 nm。5 - [cis - 3 - メチル - 5 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ピペリジン - 1 - イル] - 8 - (トリフルオロメチル) キノロンが黄色固体 (28 mg、24%) として得られた。MS: 422 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.95 (dd, J = 4.2、1.8 Hz、1 H)、8.60 (dd, J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.05 (d, J = 8.1 Hz、1 H)、7.62 (dd, J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.25 (d, J = 8.0 Hz、1 H)、3.89 - 3.59 (m、4 H)、3.39 - 3.33 (m、1 H)、2.64 - 2.39 (m、8 H)、2.38 - 2.28 (m、1 H)、2.16 - 2.06 (m、1 H)、1.67 - 1.57 (m、4 H)、1.53 - 1.46 (m、2 H)、1.16 - 1.06 (m、1 H)、1.04 (d, J = 6.6 Hz、3 H)。

10

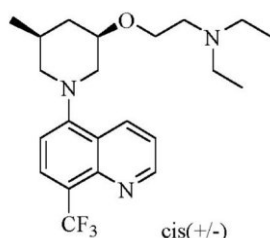
【0278】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例4： ジエチル (2 - [[cis - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] オキシ] エチル) アミン

20

【化121】



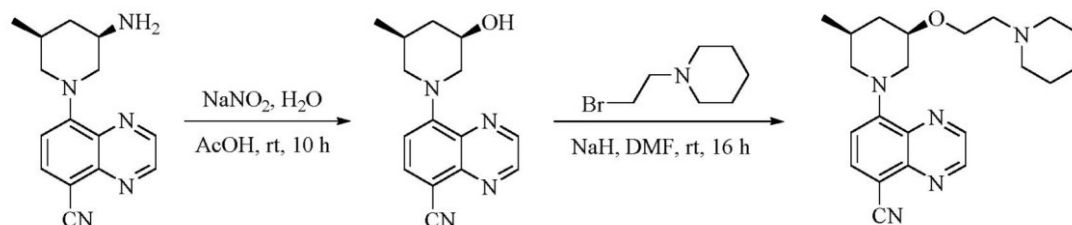
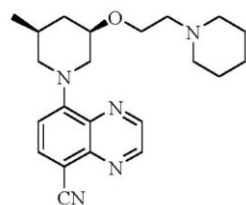
【0279】

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - オールおよび (2 - クロロエチル) ジエチルアミン塩酸塩から、標題化合物を調製した。MS: 410 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.90 (dd, J = 4.2、1.8 Hz、1 H)、8.55 (dd, J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.0 (d, J = 8.0 Hz、1 H)、7.57 (dd, J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.20 (d, J = 8.0 Hz、1 H)、3.85 - 3.56 (m、4 H)、3.36 - 3.28 (m、1 H)、2.72 - 2.48 (m、7 H)、2.45 - 2.24 (m、2 H)、2.11 - 2.05 (m、1 H)、1.08 - 0.95 (m、10 H)。

30

例5： 8 - [(3S, 5R) - 3 - メチル - 5 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 1 2 2】



10

【 0 2 8 0】

8-[(3R,5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル：0 にて、AcOH (5 mL) 中の 8-[(3R,5S)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル (178 mg、0.67 mmol) の溶液へ、水 (1 mL) 中の NaNO₂ (229 mg、3.33 mmol) の溶液を滴加した。その結果得られる溶液を室温にて 10 h 攪拌した。反応が済んだ後で、反応混合物を減圧下で濃縮し、および、残渣を以下の条件下の分取 HPLC によって精製した：カラム、XBridge BEH130 Prep C18 OBDカラム、19×150 mm、5 μm、13 nm；移動相、水中の MeOH (10 mmol/L NH₄HCO₃ を伴う)、10 min において 30% ~ 80% 勾配；検出器、UV 254 nm。8-[(3R,5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリルが黄色固体 (30 mg、17%) として得られた。MS: 269 [M+H]⁺。

20

【 0 2 8 1】

8-[(3S,5R)-3-メチル-5-[2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ]ピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル：0 にて、DMF (5 mL) 中の 8-[(3R,5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル (27 mg、0.10 mmol) の溶液へ、水素化ナトリウム (5 mg、0.20 mmol) を加えた。その結果得られる混合物を 0 にて 15 min 攪拌し、および次いで 1-(2-クロロエチル)ピペリジン (38 mg、0.21 mmol) を加えた。反応混合物を室温にて 16 h 攪拌した。反応が済んだとき、それを水 (20 mL) の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を DCM (30 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を以下の条件下の分取 HPLC によって精製した：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×150 mm 5μm；水中のアセトニトリル (10 mmol/L NH₄HCO₃ および 0.1% NH₃·H₂O を伴う)、10 min において 40% ~ 70% 勾配；検出器、UV 254 nm。8-[(3S,5R)-3-メチル-5-[2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ]ピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリルが薄黄色固体 (14 mg、36%) として得られた。MS: 380 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.94 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.90 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.10 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.23 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.65 - 4.55 (m、1 H)、4.12 - 4.03 (m、1 H)、3.85 - 3.71 (m、3 H)、2.79 - 2.45 (m、8 H)、2.35 - 2.27 (m、1 H)、2.05 - 2.01 (m、1 H)、1.68 - 1.55 (m、4 H)、1.54 - 1.45 (m、2 H)、1.21 - 1.09 (m、1 H)、1.05 (d、J = 6.7 Hz、3 H)。

30

40

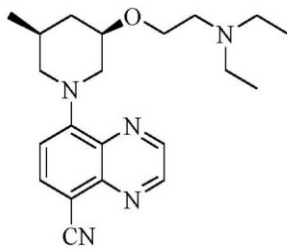
50

【 0 2 8 2 】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 6 : 8 - [(3 R , 5 S) - 3 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【 化 1 2 3 】



10

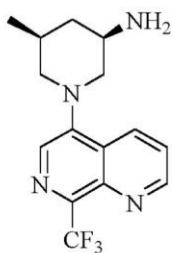
【 0 2 8 3 】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび (2 - クロロエチル) ジエチルアミン塩酸塩から、標題化合物を調製した。MS: 368 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.94 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.90 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.10 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.23 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.66 - 4.56 (m、1 H)、4.12 - 4.03 (m、1 H)、3.82 - 3.68 (m、3 H)、2.77 - 2.57 (m、8 H)、2.35 - 2.27 (m、1 H)、2.06 - 2.0 (m、1 H)、1.21 - 1.02 (m、10 H)。

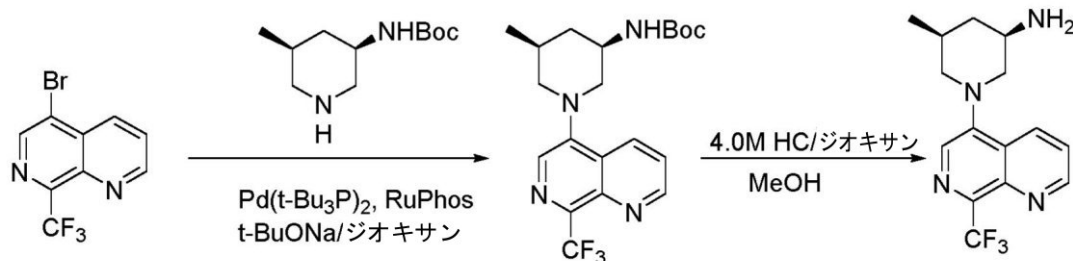
20

例 7 : (3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩

【 化 1 2 4 】



30



40

【 0 2 8 4 】

[(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル : ジオキサン (1 0 m l) 中の 5 - プロモ - 8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン (8 0 0 m g ; 2 . 8 9 m m o l ; 1 . 0 e q .)、(3 R , 5 S) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (6 8 0 m g ; 3 . 1 8 m m o l ; 1 . 1 0 e q .) および RuPhos (6 7 . 3 7 m g ; 0 . 1 4 m m o l ; 0 . 0 5 e q .) の溶液を脱気し、および次いで 2 - メチル - プロパン - 2 - オールナトリ

50

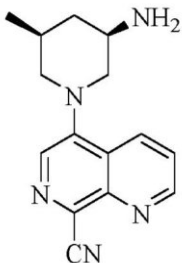
ウム (305 mg; 3.18 mmol; 1.10 eq.) およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (74 mg; 0.14 mmol; 0.05 eq.) を加えた。結果として生じた混合物を100 にて2時間攪拌した。反応が完了した後、粗製のものを、0~55% EA/ヘキサンで溶出するシリカカラムによって精製したことで、標題化合物(700 mg、収率59%)が産生された。LC-MS (M+1) = 411。

【0285】

(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-[1,7]ナフチリジン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩: 1 mlのメタノール中の[(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-[1,7]ナフチリジン-5-イル)-ピペリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 mg; 0.05 mmol; 1.0 eq.)の溶液へ、塩化水素(ジオキサン中4.0 M)(0.60 ml; 2.40 mmol; 49.25 eq.)を加えた。その結果得られる混合物を、反応が完了するまでrtにて1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をエーテル中に懸濁させ、および次いで濾過したことで、標題化合物が黄色固体(16 mg、94%)として産生された。LC-MS (M+1) = 311。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.12 (d, J = 3.9 Hz, 1H)、8.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、8.33 (s, 1H)、7.86 (dd, J = 8.8、4.1 Hz, 1H)、3.73 (dd, J = 39.3、11.4 Hz, 2H)、3.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H)、2.94 (t, J = 10.8 Hz, 1H)、2.62 (t, J = 11.5 Hz, 1H)、2.40 - 2.11 (m, 2H)、1.30 (q, J = 12.0 Hz, 1H)、1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

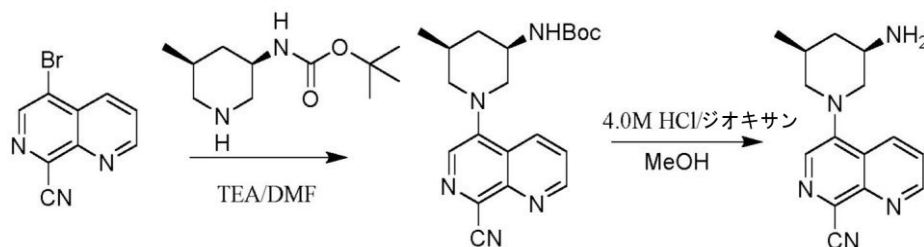
例8: 5-((3R, 5S)-3-アミノ-5-メチル-ピペリジン-1-イル)-[1,7]ナフチリジン-8-カルボニトリル塩酸塩

【化125】



30

【化126】



40

【0286】

[(3R, 5S)-1-(8-シアノ-[1,7]ナフチリジン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル: 30 mlマイクロ波バイアル内において、5-プロモ-[1,7]ナフチリジン-8-カルボニトリル(470 mg; 2.01 mmol; 1.0 eq.)、((3R, 5S)-5-メチル-ピペリジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(451 mg; 2.11 mmol; 1.05 eq.)、トリエチル-アミン(0.56 ml; 4.02 mmol; 2.0 eq.)およびDMF(4.7 ml)を加えた。管を密封し、および、反応が完了するまで130 にて3 hマイクロ波加熱した。溶媒を除去し、および残渣を、0~55% EA/ヘキサンで溶出するシリカカラムによって精製したことで、標題化合物(61

50

0 mg、82.7%) が提供された。LC-MS (M+1) = 368。

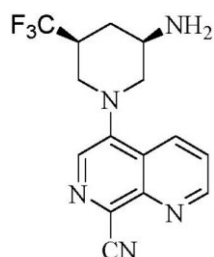
【0287】

5 - ((3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - [1, 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル塩酸塩 (2) : 1 ml のメタノール中の [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (20 mg ; 0.05 mmol ; 1.0 eq.) の溶液へ、塩化水素 (ジオキサン中 4.0 M) (0.27 ml ; 1.09 mmol ; 20.0 eq.) を加え、および反応を、反応が完了するまで rt にて 3 時間攪拌した。溶媒を除去したことで、黄色の生成物が、標題化合物として定量的収率で

10

例 9 : 5 - ((3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - [1, 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル

【化127】



20



30

【0288】

[(3R, 5S) - 1 - (8 - クロロ - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル : 20 ml マイクロ波バイアル内において、5 - プロモ - 8 - クロロ - [1, 7] ナフチリジン (560 mg ; 2.30 mmol ; 1.0 eq.)、((3R, 5S) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (617 mg ; 2.30 mmol ; 1.0 eq.)、RuPhos (53 mg ; 0.11 mmol ; 0.05 eq.) およびジオキサン (10 ml) を入れた。混合物を脱気し、次いで 2 - メチル - プロパン - 2 - オールナトリウム (243 mg ; 2.53 mmol ; 1.10 eq.) およびビス (トリ - tert - ブチルホスフィン) パラジウム (0) (58.8 mg ; 0.11 mmol ; 0.05 eq.) を加えた。結果として生じた混合物を、反応が完了するまで 90 にて 4 時間攪拌した。粗製のものをシリカカラムによって精製したことで、標題化合物 (300 mg、収率 30%) が産生された。LC-MS (M+1) = 431/433。

40

【0289】

5 - ((3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - [1, 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル : 10 ml マイクロ波管内において、DMF (1 ml) 中の [(3R, 5S) - 1 - (8 - クロロ - [1, 7] ナフチリジン -

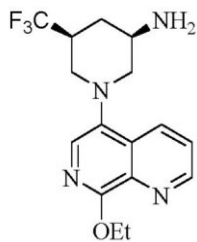
50

5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (170 mg ; 0.39 mmol ; 1.0 eq.) の溶液へ、亜鉛シアン化物 (92 mg ; 0.79 mmol ; 2.0 eq.)、および 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (22 mg ; 0.04 mmol ; 0.10 eq.) を加えた。混合物を脱気し、および次いでビス(トリ - tert - ブチルホスフィン)パラジウム(0) (10 mg ; 0.02 mmol ; 0.05 eq.) を加えた。管に蓋をし、および、反応が完了するまで 150 にて 2 時間マイクロ波加熱した。粗製のものを、20 ~ 70 % ACN / 水 (0.1 % アンモニアを含有) で溶出する分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物が提供された。LC-MS (M+1) = 322。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.15 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H)、8.59 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H)、8.42 (s, 1H)、7.86 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H)、4.56 (s, 1H)、3.81 - 3.64 (m, 2H)、3.25 (td, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H)、3.07 - 2.90 (m, 1H)、2.72 (dd, J = 11.7, 10.7 Hz, 1H)、2.38 (d, J = 13.0 Hz, 1H)、1.43 (dd, J = 12.3, 4.9 Hz, 2H)、1.36 - 1.21 (m, 1H)。

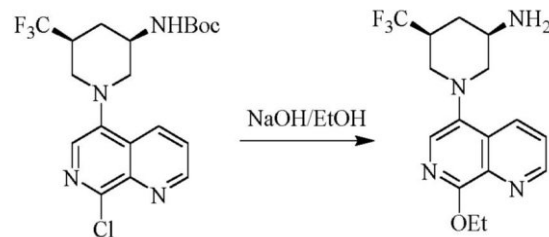
10

例 10 : (3R, 5S) - 1 - (8 - エトキシ - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イルアミン

【化 128】



20



30

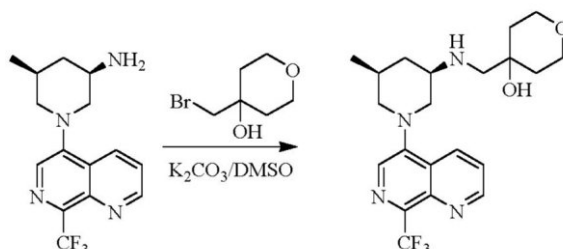
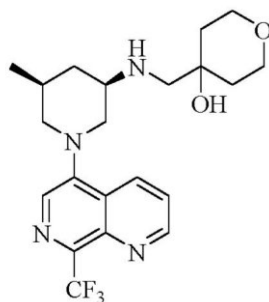
【0290】

エタノール (0.4 ml) 中の [(3R, 5S) - 1 - (8 - クロロ - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (300 mg ; 0.01 mmol ; 1.0 eq.) の溶液へ、水酸化ナトリウム (2.0 M 水性) (1.0 ml ; 2.0 mmol ; 287.23 eq) を加えた。その結果得られる混合物を、反応が完了するまで 130 にて 24 時間攪拌した。粗製のものを、20 ~ 70 % ACN / 水 (0.1 % アンモニアを含有) で溶出する分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物が提供された。LC-MS (M+1) = 341。¹H NMR (400 MHz、) 8.11 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H)、7.73 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H)、7.05 (s, 1H)、7.03 - 6.97 (m, 1H)、3.81 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、2.66 - 2.54 (m, 2H)、2.52 (p, J = 1.6 Hz, 2H)、2.38 (ddd, J = 15.2, 10.6, 4.2 Hz, 1H)、2.16 - 2.01 (m, 2H)、1.74 (t, J = 10.8 Hz, 1H)、1.52 (d, J = 12.7 Hz, 1H)、0.73 (td, J = 7.1, 1.8 Hz, 3H)、0.63 - 0.48 (m, 1H)。

40

例 11 : 4 - { [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - メチル } - テトラヒドロ - ピラン - 4 - オール

【化 1 2 9】



10

【0 2 9 1】

DMSO (1 ml) 中の (3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-[1,7]ナフチリジン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン (50 mg; 0.16 mmol; 1.0 eq.)、4-プロモメチル-テトラヒドロ-ピラン-4-オール (47 mg; 0.24 mmol; 1.50 eq.)、炭酸カリウム (33 mg; 0.24 mmol; 1.50 eq.) の混合物を、80 °C にて 24 時間攪拌した。反応混合物を r.t. まで冷却した。粗製のものを、水中の 20 ~ 70% ACN (0.1% アンモニアを含有) で溶出する分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物が産生された。LC-MS (M+1) = 425。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.10 (d、J = 3.9 Hz、1H)、8.55 (d、J = 8.6 Hz、1H)、8.20 (s、1H)、7.86 (dd、J = 8.8、4.1 Hz、1H)、4.29 (d、J = 12.2 Hz、2H)、4.04 (dd、J = 11.7、3.4 Hz、1H)、3.66 - 3.49 (m、4H)、2.81 (dd、J = 13.5、8.2 Hz、1H)、2.57 (d、J = 4.5 Hz、2H)、2.08 (d、J = 12.1 Hz、2H)、1.91 (s、1H)、1.64 - 1.51 (m、3H)、1.39 (d、J = 13.3 Hz、2H)、0.93 (m、J = 7.3 Hz、4H)。

20

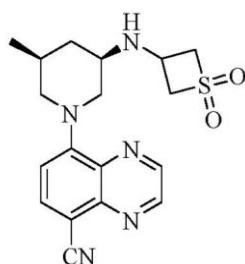
30

【0 2 9 2】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 1 2 : 8-[(3R, 5S)-3-(1,1-ジオキソ-1ラムダ6-チエタン-3-イルアミノ)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-キノキサリン-5-カルボニトリル

【化 1 3 0】



40

【0 2 9 3】

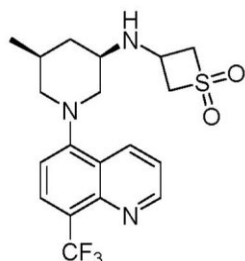
8-((3R, 5S)-3-アミノ-5-メチル-ピペリジン-1-イル)-キノキサリン-5-カルボニトリル塩酸塩 (2) および 3-プロモ-チエタン 1,1-ジオキソドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 372。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.0

50

(dd, $J = 27.4, 1.7$ Hz, 2H)、8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)、4.52 - 4.24 (m, 3H)、4.13 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H)、3.92 (dt, $J = 13.0, 6.1$ Hz, 2H)、3.76 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H)、2.89 - 2.69 (m, 1H)、2.59 (dp, $J = 11.7, 5.5$ Hz, 3H)、2.10 - 1.98 (m, 1H)、1.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)、1.04 - 0.73 (m, 4H)。

例 1 3 : (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ 6 - チエタン - 3 - イル) - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミン

【化 1 3 1】



10

【 0 2 9 4 】

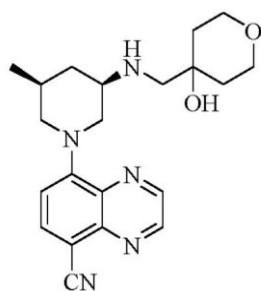
(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミンおよび 3 - プロモ - チエタン 1 , 1 - ジオキシドから、標

題化合物を調製した。LC-MS ($M+1$) = 414。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 9.01 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H)、8.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)、8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.67 (dd, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H)、7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、4.32 (dt, $J = 21.0, 10.3$ Hz, 2H)、3.99 - 3.87 (m, 2H)、3.75 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H)、3.51 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H)、2.95 (d, $J = 32.9$ Hz, 1H)、2.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H)、2.38 (q, $J = 12.3, 11.8$ Hz, 2H)、2.13 - 1.84 (m, 2H)、0.90 (dd, $J = 26.8, 9.1$ Hz, 3H)。0.85-0.9 (m, 1H)。

20

例 1 4 : 8 - { (3 R , 5 S) - 3 - [(4 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 1 3 2】



30

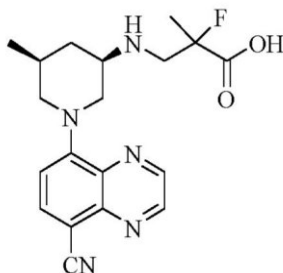
【 0 2 9 5 】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 4 - プロモメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - オールから、標題化合物を調製した。LC-MS ($M+1$) = 382。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.98 (dd, $J = 34.5, 1.7$ Hz, 2H)、8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)、4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H)、4.18 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H)、3.60 (d, $J = 12.6$ Hz, 3H)、2.77 (s, 1H)、2.68 - 2.55 (m, 2H)、2.07 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H)、1.88 (s, 2H)、1.57 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H)、1.39 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H)、1.01 - 0.83 (m, 3H)。

40

例 1 5 : 3 - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピオン酸

【化 1 3 3】



10

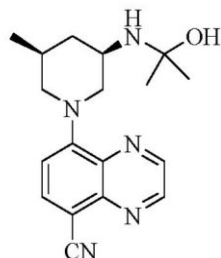
【0 2 9 6】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩および 3 - プロモ - 2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピオン酸メチルエステルから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 372。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.92 (dd、J = 12.8、1.8 Hz、2H)、8.10 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.30 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.39 - 4.14 (m、3H)、4.07 - 3.62 (m、3H)、2.97 (dd、J = 11.7、9.9 Hz、1H)、2.74 (dd、J = 12.4、10.3 Hz、1H)、2.19 - 2.0 (m、2H)、1.63 - 1.37 (m、4H)、1.04 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

20

例 1 6 : 8 - [(3 R , 5 S) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピルアミノ) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリルギ酸

【化 1 3 4】



30

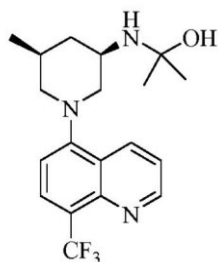
【0 2 9 7】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩および 1 - プロモ - 2 - メチルプロパン - 2 - オールから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 340。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.02 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.94 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.24 (s、1H)、8.17 (d、J = 8.5 Hz、1H)、7.20 (d、J = 8.5 Hz、1H)、4.45 (dd、J = 11.8、2.7 Hz、1H)、4.18 (dd、J = 13.1、3.5 Hz、1H)、2.79 (dq、J = 10.8、5.3、3.8 Hz、1H)、2.62 (td、J = 11.7、4.9 Hz、2H)、2.55 - 2.52 (m、2H)、2.07 (d、J = 12.3 Hz、1H)、1.88 (dq、J = 10.8、7.0 Hz、1H)、1.09 (s、6H)、1.0 - 0.80 (m、4H)。

40

例 1 7 : 2 - メチル - 1 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - プロパン - 2 - オール

【化 1 3 5】



10

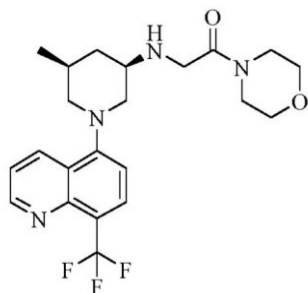
【0 2 9 8】

(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩および1-プロモ-2-メチルプロパン-2-オールから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 382。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (dd、J = 4.1、1.7 Hz、1H)、8.48 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.05 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.66 (dd、J = 8.6、4.1 Hz、1H)、7.20 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.12 (s、1H)、3.54 (d、J = 10.9 Hz、1H)、2.88 (d、J = 10.8 Hz、1H)、2.64 - 2.22 (m、5H)、2.18 - 1.93 (m、2H)、1.52 (s、1H)、1.07 (s、6H)、1.03 - 0.55 (m、4H)。

例 1 8 : 2 - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アミノ } - 1 - (モルホリン - 4 - イル) エタン - 1 - オン

20

【化 1 3 6】



30

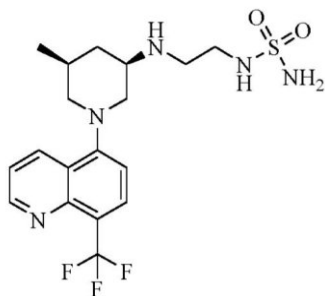
【0 2 9 9】

(3R, 5S)-5-メチル-1-[(8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル)ピペリジン-3-イル]アミノトリフルオロアセタートおよび4-(プロモアセチル)モルホリンから、標題化合物を調製した。MS: 437 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.04 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.42 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、7.97 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.47 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.08 (d、J = 7.9 Hz、1H)、3.73 - 3.60 (m、6H)、3.55 - 3.52 (m、3H)、3.40 (t、J = 4.8 Hz、2H)、3.36 - 3.30 (m、1H)、3.10 - 3.02 (m、1H)、2.66 (dd、J = 10.6、7.6 Hz、1H)、2.37 (t、J = 11.4 Hz、1H)、2.25 - 2.17 (m、1H)、1.09 (q、J = 11.9 Hz、1H)、1.0 (d、J = 6.6 Hz、3H)。

40

例 1 9 : N - (2 - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アミノ } エチル) アミノスルホンアミド

【化 1 3 7】



10

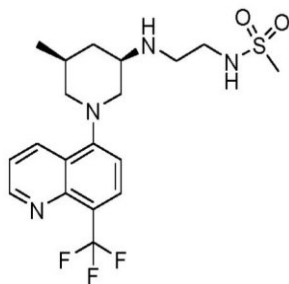
【 0 3 0 0】

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミニウムトリフルオロアセタートおよび [(2 - ブロモエチル) スルファモイル] アミンから、標題化合物を調製した。MS: 432 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.04 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.44 (d、J = 8.6 Hz、1H)、7.96 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.49 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.05 (d、J = 8.0 Hz、1H)、3.81 - 3.74 (m、2H)、3.31 (d、J = 11.6 Hz、1H)、3.13 - 3.07 (m、2H)、2.93 - 2.84 (m、2H)、2.53 (d、J = 12.0 Hz、1H)、2.37 (t、J = 11.3 Hz、1H)、2.28 (d、J = 12.4 Hz、1H)、2.18 - 2.08 (m、1H)、1.12 - 0.94 (m、4H)。

20

例 2 0 : N - (2 - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アミノ } エチル) メタンスルホンアミド

【化 1 3 8】



30

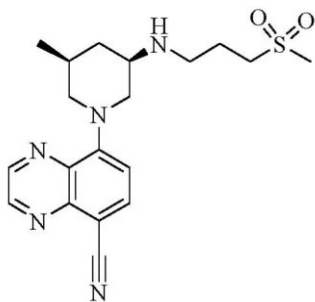
【 0 3 0 1】

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミニウムトリフルオロアセタートおよび N - (2 - ブロモエチル) メタンスルホンアミドから、標題化合物を調製した。MS: 431 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.09 - 9.01 (m、1H)、8.43 (dd、J = 8.5、1.5 Hz、1H)、7.97 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.48 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.07 (d、J = 7.9 Hz、1H)、3.56 (d、J = 11.2 Hz、1H)、3.33 (d、J = 11.7 Hz、1H)、3.21 (t、J = 5.6 Hz、2H)、3.10 - 2.83 (m、6H)、2.44 (t、J = 10.7 Hz、1H)、2.36 (t、J = 11.3 Hz、1H)、2.19 (d、J = 12.7 Hz、1H)、2.13 - 2.03 (m、1H)、0.99 (d、J = 6.6 Hz、3H)、0.98 - 0.87 (m、1H)。

40

例 2 1 : 8 - [(3 R , 5 S) - 3 - [(3 - メタンスルホニルプロピル) アミノ] - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルメタンスルホンアミド

【化 1 3 9】



10

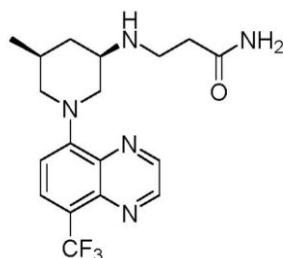
【 0 3 0 2】

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミニウムトリフルオロアセタートおよび 1 - ブロモ - 3 - メタンシルホニルプロパンから、標題化合物を調製した。MS: 388 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.02 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.94 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.16 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.19 (d、J = 8.5 Hz、1H)、4.46 (d、J = 11.7 Hz、1H)、4.14 (d、J = 12.2 Hz、1H)、3.30 (d、J = 1.2 Hz、2H)、3.16 (dd、J = 6.4、4.0 Hz、2H)、2.96 (s、3H)、2.86 - 2.67 (m、2H)、2.65 - 2.52 (m、2H)、2.50 (p、J = 1.8 Hz、4H)、2.05 (d、J = 12.5 Hz、1H)、1.95 - 1.66 (m、3H)、0.93 (t、J = 6.6 Hz、4H)。

20

例 2 2 : 3 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノキサリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - プロピオンアミド

【化 1 4 0】



30

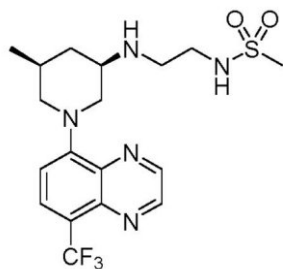
【 0 3 0 3】

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノキサリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩および 3 - ブロモ - プロピオンアミドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 382。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.98 (dd、J = 21.1、1.8 Hz、2H)、8.04 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.34 (s、1H)、7.20 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.73 (s、1H)、4.28 (d、J = 11.4 Hz、1H)、4.02 (d、J = 11.8 Hz、1H)、2.80 (d、J = 6.4 Hz、3H)、2.48 - 2.43 (m、1H)、2.21 (t、J = 6.8 Hz、2H)、2.05 (d、J = 12.5 Hz、1H)、1.91 (s、1H)、1.64 (d、J = 6.5 Hz、1H)、1.01 - 0.76 (m、4H)。

40

例 2 3 : N - { 2 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノキサリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - メタンシルホンアミド

【化 1 4 1】



10

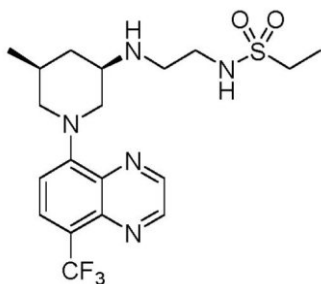
【0304】

(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノキサリン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩およびN-(2-プロモ-エチル)-メタンズルホンアミドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 432。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.98 (dd, J = 21.3, 1.8 Hz, 2H)、8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.19 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H)、6.92 (s, 1H)、4.30 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.07 - 3.92 (m, 1H)、3.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、2.91 (s, 3H)、2.83 (d, J = 10.7 Hz, 1H)、2.74 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、2.48 - 2.43 (m, 2H)、2.06 (d, J = 13.1 Hz, 1H)、1.99 - 1.83 (m, 1H)、1.75 (s, 1H)、1.0 - 0.80 (m, 4H)。

20

例 2 4 : N - { 2 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノキサリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - メタンズルホンアミド

【化 1 4 2】



30

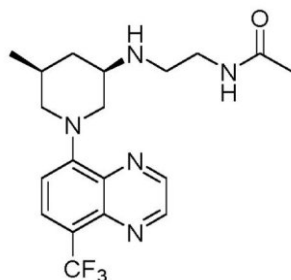
【0305】

(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノキサリン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩およびN-(2-プロモエチル)エタン-1-スルホンアミドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 446。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.99 (d, J = 22.3 Hz, 2H)、8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.96 (s, 1H)、4.31 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、4.0 (d, J = 11.9 Hz, 1H)、3.08 - 2.93 (m, 4H)、2.83 (d, J = 11.2 Hz, 1H)、2.72 (s, 2H)、2.45 (d, J = 11.1 Hz, 2H)、2.05 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、1.91 (s, 1H)、1.75 (s, 1H)、1.19 (td, J = 7.3, 2.0 Hz, 3H)、1.01 - 0.78 (m, 4H)。

40

例 2 5 : N - { 2 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノキサリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - アセトアミドギ酸

【化 1 4 3】



10

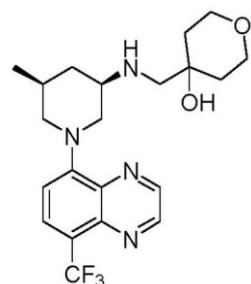
【0306】

(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノキサリン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩およびN-(2-クロロ-エチル)-アセトアミドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 442。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.0 - 8.87 (m, 2H)、8.54 (s, 1H)、8.08 (t, J = 6.5 Hz, 1H)、7.30 (t, J = 9.6 Hz, 1H)、4.31 (d, J = 11.8 Hz, 1H)、4.17 (q, J = 12.3 Hz, 1H)、3.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H)、3.84 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、3.77 (dt, J = 10.7, 5.2 Hz, 2H)、3.57 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、3.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、2.79 (t, J = 11.1 Hz, 1H)、2.74 - 2.59 (m, 1H)、2.37 (d, J = 2.2 Hz, 2H)、2.23 (q, J = 31.3, 22.4 Hz, 2H)、1.46 (q, J = 11.9 Hz, 1H)、1.30 (q, J = 11.9 Hz, 1H)、1.16 - 0.99 (m, 3H)。

20

例 2 6 : 4 - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノキサリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - メチル } - テトラヒドロ - ピラン - 4 - オール

【化 1 4 4】



30

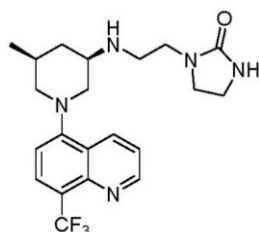
【0307】

(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノキサリン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩およびN-(2-クロロ-エチル)-アセトアミドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 425。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.98 (d, J = 22.3 Hz, 2H)、8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.29 (d, J = 12.2 Hz, 2H)、4.04 (dd, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H)、3.69 - 3.48 (m, 4H)、2.81 (dd, J = 13.5, 8.2 Hz, 2H)、2.57 (d, J = 4.5 Hz, 2H)、2.08 (d, J = 12.1 Hz, 1H)、1.91 (s, 1H)、1.61 - 1.45 (m, 2H)、1.39 (d, J = 13.3 Hz, 2H)、0.93 (t, J = 7.3 Hz, 4H)。

40

例 2 7 : 1 - { 2 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - イミダゾリジン - 2 - オン

【化 1 4 5】



【 0 3 0 8】

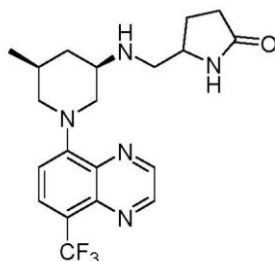
10

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩および 1 - (2 - プロモ - エチル) - イミダゾリジン - 2 - オンから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 422。¹H NMR (400 MHz、DMSO -d₆) 9.0 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.49 (d、J = 8.6 Hz、1H)、8.04 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.67 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.20 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.22 (s、1H)、3.60 - 3.47 (m、1H)、3.34 (dd、J = 8.9、6.5 Hz、2H)、3.20 (t、J = 7.9 Hz、2H)、3.09 (hept、J = 6.6 Hz、2H)、2.95 (s、1H)、2.69 (s、2H)、2.37 (td、J = 11.1、7.1 Hz、2H)、2.14 - 1.85 (m、2H)、1.62 (s、1H)、0.94 (d、J = 6.5 Hz、3H)、0.84 (t、J = 11.7 Hz、1H)。

例 2 8 : 5 - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノキサリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - メチル } - ピロリジン - 2 - オン

20

【化 1 4 6】



30

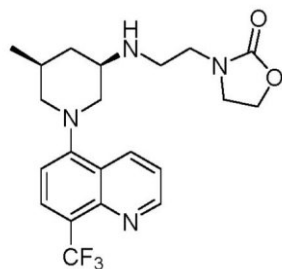
【 0 3 0 9】

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノキサリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩および 5 - プロモメチル - ピロリジン - 2 - オンから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 408。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.05 - 8.89 (m、2H)、8.42 (s、1H)、8.08 (t、J = 8.5 Hz、1H)、7.29 (d、J = 8.6 Hz、1H)、4.50 (d、J = 11.2 Hz、1H)、3.94 (d、J = 14.0 Hz、2H)、3.75 (m、1H)、3.37 (d、J = 11.7 Hz、1H)、3.13 (d、J = 4.7 Hz、1H)、2.99 (dd、J = 13.0、7.6 Hz、1H)、2.71 (t、J = 11.0 Hz、1H)、2.61 (q、J = 11.9 Hz、1H)、2.37 (td、J = 23.1、19.0、10.1 Hz、3H)、2.13 (s、1H)、1.91 (d、J = 11.4 Hz、1H)、1.25 (dt、J = 46.9、12.0 Hz、1H)、1.09 (dd、J = 9.7、7.2 Hz、3H)。

40

例 2 9 : 3 - { 2 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - オキサゾリジン - 2 - オン

【化 1 4 7】



10

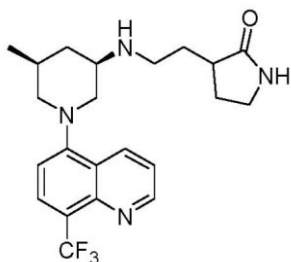
【0 3 1 0】

(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩および3-(2-プロモ-エチル)-オキサゾリジン-2-オンから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 423。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H)、8.49 (dd, J = 8.6、1.6 Hz, 1H)、8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.66 (dd, J = 8.6、4.2 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H)、3.55 (q, J = 7.0、5.7 Hz, 2H)、3.29 (s, 1H)、3.22 (td, J = 6.5、2.9 Hz, 2H)、2.95 (s, 1H)、2.82 - 2.65 (m, 2H)、2.38 (td, J = 11.1、5.2 Hz, 2H)、2.06 (dd, J = 32.7、11.4 Hz, 2H)、1.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、0.99 - 0.87 (m, 3H)、0.83 (d, J = 11.7 Hz, 1H)。

20

例 3 0 : 3 - { 2 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - ピロリジン - 2 - オン

【化 1 4 8】



30

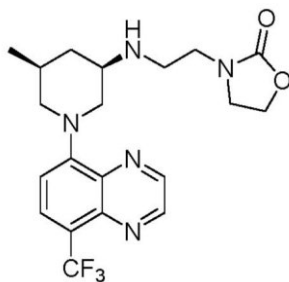
【0 3 1 1】

(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩および3-(2-プロモ-エチル)-ピロリジン-2-オンから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 421。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.01 (d, J = 4.1 Hz, 1H)、8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.66 (dd, J = 8.6、4.2 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、3.53 (d, J = 11.3 Hz, 1H)、3.21 - 3.04 (m, 2H)、2.92 (s, 1H)、2.64 (s, 2H)、2.44 - 2.30 (m, 2H)、2.25 (dd, J = 9.1、4.6 Hz, 1H)、2.21 - 1.91 (m, 3H)、1.89 - 1.73 (m, 1H)、1.61 (d, J = 9.7 Hz, 2H)、1.32 (dt, J = 14.2、7.9 Hz, 1H)、0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.89 - 0.76 (m, 1H)。

40

例 3 1 : 3 - { 2 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノキサリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - オキサゾリジン - 2 - オンギ酸

【化 1 4 9】



10

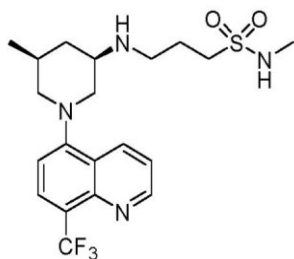
【0 3 1 2】

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノキサリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩および 3 - (2 - ブロモ - エチル) - オキサゾリジン - 2 - オンから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 424。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.94 (d、J = 6.4 Hz、2H)、8.47 (s、1H)、8.07 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.29 (d、J = 8.3 Hz、1H)、4.51 (d、J = 11.6 Hz、1H)、4.41 (t、J = 8.1 Hz、2H)、3.94 (d、J = 11.8 Hz、1H)、3.71 (t、J = 8.3 Hz、2H)、3.57 (s、2H)、3.46 (s、1H)、3.19 (d、J = 6.2 Hz、2H)、2.74 (t、J = 11.0 Hz、1H)、2.61 (t、J = 11.5 Hz、1H)、2.31 (d、J = 12.5 Hz、1H)、2.12 (s、1H)、1.18 (q、J = 12.0 Hz、1H)、1.08 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

20

例 3 2 : 3 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - プロパン - 1 - スルホン酸メチルアミド

【化 1 5 0】



30

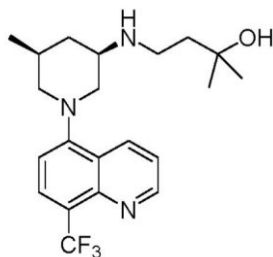
【0 3 1 3】

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミンおよび 3 - クロロ - プロパン - 1 - スルホン酸メチルアミドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 445。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (s、1H)、8.48 (d、J = 8.6 Hz、1H)、8.05 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.66 (d、J = 10.3 Hz、1H)、7.20 (d、J = 7.9 Hz、1H)、6.86 (s、1H)、3.53 (d、J = 11.2 Hz、1H)、3.04 (t、J = 7.9 Hz、1H)、2.90 (s、1H)、2.68 (s、2H)、2.56 (t、J = 2.7 Hz、2H)、2.38 (d、J = 9.2 Hz、3H)、2.17 - 1.90 (m、3H)、1.87 (s、1H)、1.83 - 1.64 (m、2H)、1.03 - 0.91 (m、3H)、0.91 - 0.79 (m、1H)。

40

例 3 3 : 2 - メチル - 4 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - ブタン - 2 - オール

【化151】



10

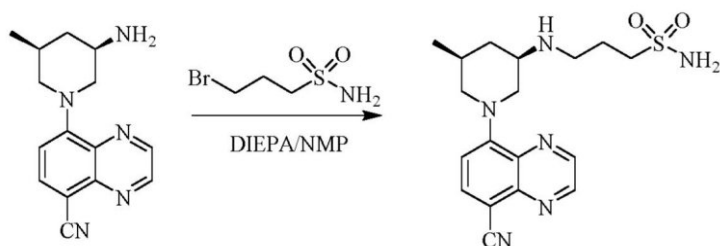
【0314】

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩および 4 - ブロモ - 2 - メチル - ブタン - 2 - オールから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 396。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.0 - 8.83 (m, 1H)、8.61 (d, J = 8.6 Hz、1H)、8.05 (d, J = 8.1 Hz、1H)、7.61 (dt, J = 6.4、3.0 Hz、1H)、7.25 (d, J = 8.2 Hz、1H)、3.64 (d, J = 11.3 Hz、1H)、3.40 (s, 1H)、3.08 (d, J = 11.3 Hz、1H)、2.87 (p, J = 9.8、8.3 Hz、2H)、2.48 (dt, J = 23.2、11.1 Hz、2H)、2.24 (d, J = 12.7 Hz、1H)、2.13 (s, 2H)、1.70 (t, J = 7.6 Hz、2H)、1.23 (s, 6H)、1.08 - 0.77 (m, 4H)。

例34： 3 - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - プロパン - 1 - スルホン酸アミド

20

【化152】



30

【0315】

マイクロ波管へ、8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル (50 mg ; 0.19 mmol ; 1.0 eq .)、3 - ブロモ - プロパン - 1 - スルホン酸アミド (56 mg ; 0.28 mmol ; 1.50 eq .)、エチル - ジイソプロピル - アミン (0.08 ml ; 0.47 mmol ; 2.50 eq .) および NMP (1 ml) を入れた。混合物を 80 にて 4 時間攪拌した。粗製のものを、10 ~ 60 % ACN / 水 (0.1 % アンモニアを含有) で溶出する分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物 (33 mg、収率 : 45 %) が提供された。LC-MS (M+1) = 389。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.98 (dd, J = 31.1、1.9 Hz、2H)、8.16 (d, J = 8.3 Hz、1H)、7.18 (d, J = 8.4 Hz、1H)、6.75 (s, 2H)、4.50 - 4.36 (m, 1H)、4.20 - 4.09 (m, 1H)、3.03 (dd, J = 9.1、6.5 Hz、2H)、2.85 - 2.63 (m、3H)、2.58 (dt, J = 15.5、11.4 Hz、2H)、2.05 (d, J = 12.6 Hz、1H)、1.83 (p, J = 7.0 Hz、3H)、1.01 - 0.85 (m, 3H)。

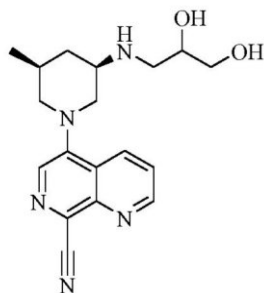
40

【0316】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例35： 5 - [(3 R , 5 S) - 3 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピルアミノ) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル

【化 1 5 3】



10

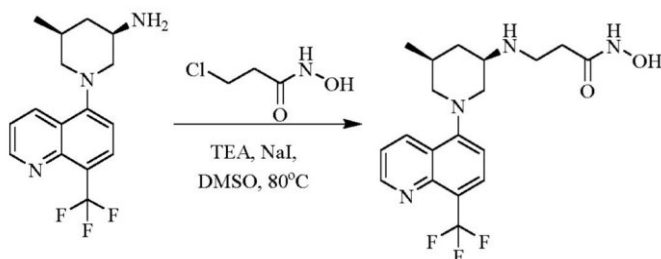
【 0 3 1 7】

5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび 3 - プロモ - プロパン - 1 , 2 - ジオールから、標題化合物を調製した。MS: 342.3 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.17 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.48 (d、J = 8.6 Hz、1H)、8.36 (s、1H)、7.86 (dd、J = 8.7、4.2 Hz、1H)、5.75 (s、3H)、3.81 - 3.72 (m、2H)、3.57 - 3.48 (m、3H)、2.92 (s、1H)、2.73 (dd、J = 11.9、4.5 Hz、1H)、2.60 (q、J = 10.6 Hz、2H)、2.54 (s、1H)、2.09 (d、J = 12.6 Hz、1H)、1.99 (s、1H)、0.95 (d、J = 6.6 Hz、3H)。

20

例 3 6 : N - ヒドロキシ - 3 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - プロピオンアミド

【化 1 5 4】



30

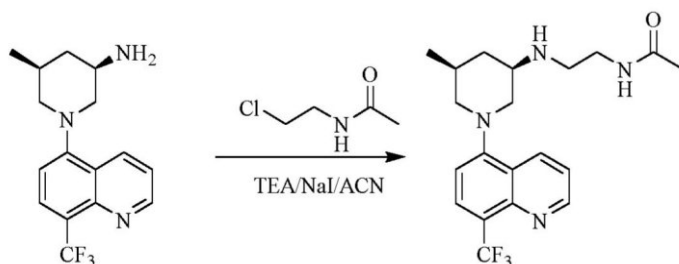
【 0 3 1 8】

DMSO (1 ml) 中の (3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン (5 5 . 0 m g ; 0 . 1 8 m m o l ; 1 . 0 e q .)、3 - クロロ - N - ヒドロキシ - プロピオンアミド (3 2 . 9 5 m g ; 0 . 2 7 m m o l ; 1 . 5 0 e q .) およびトリエチル - アミン (4 4 . 9 8 m g ; 0 . 4 4 m m o l ; 2 . 5 0 e q .) の混合物を、80 にて終夜攪拌した。ひとたび完了したら、反応を、アセトニトリル / 水 (0 . 1 % N H ₄ O H 修飾 (modified)) 勾配での分取 H P L C によって精製したことで、標題化合物 (4 . 5 0 m g ; 0 . 0 1 m m o l ; 6 . 4 %) が産出された。MS: 397.1 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (dd、J = 4.1、1.7 Hz、1H)、8.48 (dt、J = 10.1、3.1 Hz、1H)、8.08 - 8.02 (m、1H)、7.68 - 7.63 (m、1H)、7.34 (s、1H)、7.19 (d、J = 8.1 Hz、1H)、3.57 - 3.48 (m、1H)、3.32 (s、2H)、2.99 - 2.89 (m、1H)、2.85 - 2.72 (m、1H)、2.37 (td、J = 10.9、4.7 Hz、2H)、2.20 (t、J = 6.8 Hz、1H)、2.12 - 1.95 (m、2H)、0.93 (dd、J = 6.5、3.5 Hz、3H)、0.86 (q、J = 11.5 Hz、1H)。

40

例 3 7 : N - { 2 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - アセトアミドギ酸

【化 1 5 5】



10

【0 3 1 9】

10 ml マイクロ波管内において、ACN (3 ml) 中の (3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩 (300 mg; 0.87 mmol; 1.0 eq.)、N - (2 - クロロ - エチル) - アセトアミド (166 mg; 1.30 mmol; 1.50 eq.)、ヨウ化ナトリウム (39.01 mg; 0.26 mmol; 0.30 eq.) およびトリエチル - アミン (0.30 ml; 2.17 mmol; 2.50 eq.) の混合物を、反応が完了するまで 80 にて 72 時間攪拌した。反応混合物を r t まで冷却した。粗製のものを、20 ~ 60 % CAN / 水 (0.1 % アンモニアを含有) で溶出する分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物 (150 mg、収率 39%) が産生された。LC-MS (M+1) = 372。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.03 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.58 (dd、J = 24.6、8.7 Hz、1H)、8.42 (s、1H)、8.09 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.68 (dd、J = 8.7、4.2 Hz、1H)、7.24 (d、J = 8.1 Hz、1H)、4.18 (d、J = 25.1 Hz、1H)、4.0 (s、1H)、3.69 - 3.46 (m、4H)、2.79 (t、J = 10.9 Hz、1H)、2.64 (d、J = 10.4 Hz、1H)、2.40 (t、J = 9.8 Hz、1H)、2.33 (s、1H)、2.24 (s、1H)、2.20 - 2.06 (m、2H)、1.33 (d、J = 12.4 Hz、1H)、1.16 (q、J = 13.2、12.3 Hz、1H)、0.97 (d、J = 6.3 Hz、3H)。

20

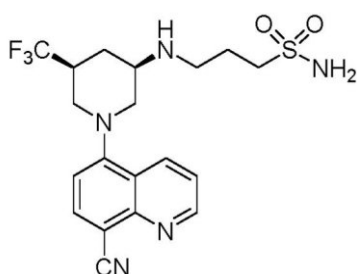
【0 3 2 0】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 38 : 3 - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - プロパン - 1 - スルホン酸アミド

30

【化 1 5 6】



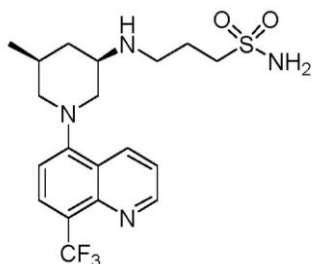
40

【0 3 2 1】

5 - ((3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリルおよび 3 - プロモ - プロパン - 1 - スルホン酸アミドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 442。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.06 (d、J = 4.2 Hz、1H)、8.51 (d、J = 8.5 Hz、1H)、8.25 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.71 (dd、J = 8.9、4.2 Hz、1H)、7.31 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.74 (s、2H)、3.57 (t、J = 13.5 Hz、3H)、3.02 (dd、J = 9.1、6.7 Hz、4H)、2.88 (t、J = 11.4 Hz、1H)、2.70 (d、J = 6.8 Hz、2H)、2.29 (d、J = 12.2 Hz、1H)、2.03 (d、J = 47.9 Hz、1H)、1.81 (t、J = 7.8 Hz、2H)、1.25 (q、J = 12.0 Hz、1H)、0.95 (d、J = 6.6 Hz、1H)。

50

例 39 : 3 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - プロパン - 1 - スルホン酸アミド
【化 1 5 7】



10

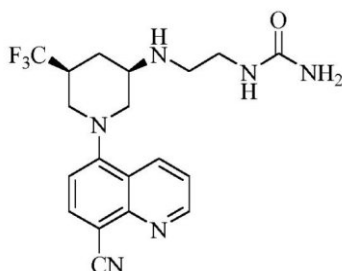
【 0 3 2 2 】

(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミンおよび 3 - ブロモ - プロパン - 1 - スルホン酸アミドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 431。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (dd、J = 4.1、1.9 Hz、1H)、8.56 - 8.45 (m、1H)、8.05 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.66 (dd、J = 8.8、4.2 Hz、1H)、7.19 (d、J = 8.0 Hz、1H)、6.74 (s、2H)、3.53 (d、J = 11.7 Hz、1H)、3.02 (dd、J = 9.2、6.4 Hz、2H)、2.91 (s、1H)、2.69 (h、J = 5.2 Hz、2H)、2.37 (td、J = 11.3、4.0 Hz、2H)、2.15 - 1.90 (m、2H)、1.82 (q、J = 7.3 Hz、2H)、0.94 (d、J = 6.4 Hz、3H)、0.86 (q、J = 11.9 Hz、1H)。

20

例 40 : { 2 - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - 尿素

【化 1 5 8】



30

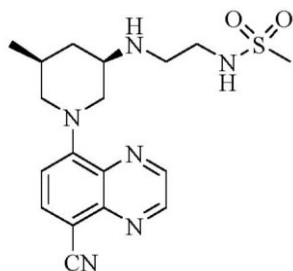
【 0 3 2 3 】

5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリルおよび (2 - クロロ - エチル) - 尿素から、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 407。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.10 - 8.99 (m、1H)、8.52 (d、J = 8.5 Hz、1H)、8.24 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.72 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.31 (d、J = 8.1 Hz、1H)、5.89 (d、J = 5.9 Hz、1H)、5.42 (s、2H)、3.57 (t、J = 12.6 Hz、2H)、3.03 (q、J = 6.4 Hz、3H)、2.88 (t、J = 11.4 Hz、1H)、2.63 (d、J = 6.5 Hz、2H)、2.29 (d、J = 12.5 Hz、1H)、1.87 (s、1H)、1.25 (q、J = 12.0 Hz、1H)。

40

例 41 : N - { 2 - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - メタンスルホンアミド

【化 1 5 9】



10

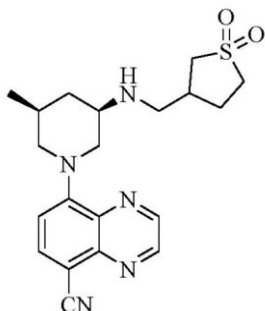
【 0 3 2 4】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (2) および N - (2 - プロモ - エチル) - メタンスルホンアミドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 389。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.98 (dd、J = 32.5、1.7 Hz、2H)、8.17 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.20 (d、J = 8.5 Hz、1H)、6.92 (s、1H)、4.46 (d、J = 12.3 Hz、1H)、4.14 (d、J = 12.2 Hz、1H)、3.02 (t、J = 6.5 Hz、2H)、2.91 (s、3H)、2.83 - 2.67 (m、2H)、2.59 (dt、J = 17.0、11.3 Hz、3H)、2.05 (d、J = 12.4 Hz、1H)、1.82 (d、J = 44.5 Hz、2H)、1.04 - 0.84 (m、3H)。

20

例 4 2 : 8 - { (3 R , 5 S) - 3 - [(1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 ラムダ 6 - チオフェン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 1 6 0】



30

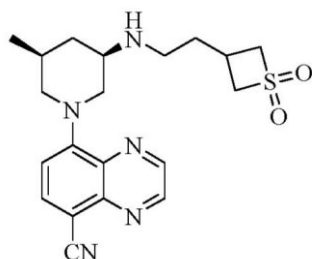
【 0 3 2 5】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (2) および 3 - プロモメチル - テトラヒドロ - チオフェン 1 , 1 - ジオキシドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 400。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.10 - 8.86 (m、2H)、8.16 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.19 (d、J = 8.5 Hz、1H)、4.44 (d、J = 11.7 Hz、1H)、4.15 (d、J = 12.4 Hz、1H)、3.26 - 3.10 (m、2H)、3.04 (q、J = 12.2、10.6 Hz、1H)、2.86 - 2.65 (m、3H)、2.65 - 2.54 (m、2H)、2.22 (s、1H)、2.05 (d、J = 13.1 Hz、1H)、1.94 - 1.70 (m、3H)、0.93 (d、J = 6.8 Hz、4H)。

40

例 4 3 : 8 - { (3 R , 5 S) - 3 - [2 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ 6 - チエタン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 1 6 1】



10

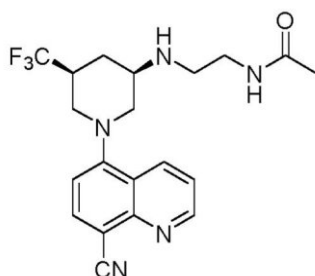
【 0 3 2 6】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (2) および 3 - (2 - プロモ - エチル) - チエタン 1 , 1 - ジオキシドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 400。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.92 (d、J = 17.1 Hz、2H)、8.10 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.23 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.58 (d、J = 11.9 Hz、1H)、4.26 (dd、J = 14.1、9.6 Hz、2H)、4.21 - 4.07 (m、1H)、3.86 (dd、J = 14.2、6.6 Hz、2H)、3.02 (t、J = 10.9 Hz、1H)、2.73 (q、J = 6.6 Hz、1H)、2.63 (dt、J = 13.5、6.6 Hz、2H)、2.20 (d、J = 12.5 Hz、1H)、1.93 (q、J = 7.4 Hz、2H)、1.04 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

20

例 4 4 : N - { 2 - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - アセトアミド

【化 1 6 2】



30

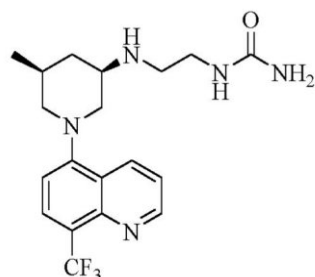
【 0 3 2 7】

5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリルおよび N - (2 - クロロ - エチル) - アセトアミドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 406。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.05 (d、J = 4.3 Hz、1H)、8.70 - 8.52 (m、1H)、8.22 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.70 (dd、J = 8.5、4.2 Hz、1H)、7.32 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.37 (s、1H)、4.02 (s、1H)、3.69 (s、1H)、3.56 (d、J = 11.1 Hz、1H)、3.44 (s、2H)、3.13 (s、3H)、2.93 (s、1H)、2.68 (s、1H)、2.01 (d、J = 19.4 Hz、1H)、1.96 - 1.66 (m、3H)、1.60 - 1.30 (m、1H)。

40

例 4 5 : { 2 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - 尿素

【化 1 6 3】



50

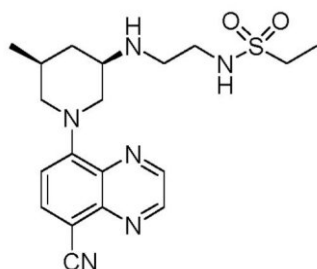
【 0 3 2 8 】

(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミンおよび (2 - クロロ - エチル) - 尿素から、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 396。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (d、J = 4.2 Hz、1 H)、8.54 - 8.42 (m、1H)、8.05 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.67 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.20 (d、J = 8.1 Hz、1H)、5.94 (d、J = 34.6 Hz、1H)、5.45 (d、J = 22.7 Hz、2H)、3.53 (d、J = 11.1 Hz、1H)、3.03 (q、J = 6.1 Hz、2H)、2.92 (s、1H)、2.67 - 2.54 (m、2H)、2.37 (q、J = 10.2、9.5 Hz、2H)、2.18 - 1.89 (m、2H)、1.65 (s、1H)、0.94 (d、J = 6.5 Hz、3H)、0.86 (q、J = 11.8 Hz、1H)。

10

例 4 6 : エタンスルホン酸 { 2 - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - アミド

【 化 1 6 4 】



20

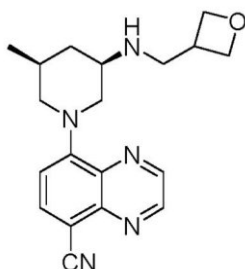
【 0 3 2 9 】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよびエタンスルホン酸 (2 - プロモ - エチル) - アミドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 403。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.98 (d、J = 33.6 Hz、2H)、8.16 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.19 (d、J = 8.6 Hz、1H)、6.95 (s、1H)、4.46 (d、J = 11.8 Hz、1H)、4.13 (d、J = 12.3 Hz、1H)、3.01 (q、J = 7.4 Hz、3H)、2.76 (d、J = 36.2 Hz、3H)、2.59 (dd、J = 20.2、10.9 Hz、1H)、2.04 (d、J = 12.7 Hz、1H)、1.83 (d、J = 41.6 Hz、2H)、1.25 - 1.11 (m、2H)、0.93 (t、J = 7.5 Hz、3H)。

30

例 4 7 : 8 - { (3 S , 5 R) - 3 - メチル - 5 - [(オキシタン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【 化 1 6 5 】



40

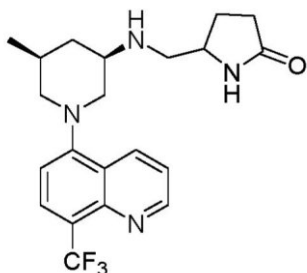
【 0 3 3 0 】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 3 - プロモメチル - オキシタンから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 338。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.98 (d、J = 31.1 Hz、2H)、8.16 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.19 (d、J = 8.5 Hz、1H)、4.62 (t、J = 6.9 Hz、2H)、4.44 (d、J = 12.5 Hz、1H)、4.27 (s、2H)、4.16 (d、J = 12.7 Hz、1H)、3.0 (p、J = 7.0 Hz、1H)、2.88 (d、J = 7.4 Hz、2H)、2.77 (s、1H)、2.58 (q、J = 11.2、10.8 Hz

50

、2H)、2.06 (d、J = 12.6 Hz、1H)、1.88 (s、1H)、1.69 (s、1H)、0.99 - 0.84 (m、3H)) .

例 48 : 5 - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - メチル } - ピロリジン - 2 - オン
【化 1 6 6】



10

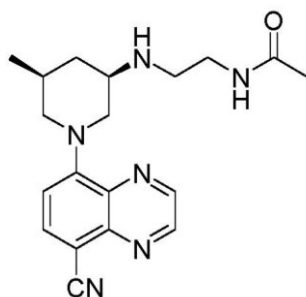
【 0 3 3 1】

(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩および 5 - プロモメチル - ピロリジン - 2 - オンから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 407。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (dd、J = 4.1、1.7 Hz、1H)、8.48 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.05 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.67 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.60 (s、1H)、7.20 (d、J = 8.1 Hz、1H)、3.63 - 3.46 (m、3H)、2.93 (s、1H)、2.58 (tt、J = 11.8、6.9 Hz、2H)、2.38 (t、J = 10.9 Hz、2H)、2.19 - 1.89 (m、4H)、1.81 - 1.56 (m、2H)、0.94 (d、J = 6.5 Hz、3H)、0.84 (t、J = 11.8 Hz、1H) .

20

例 49 : N - { 2 - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エチル } - アセトアミド

【化 1 6 7】



30

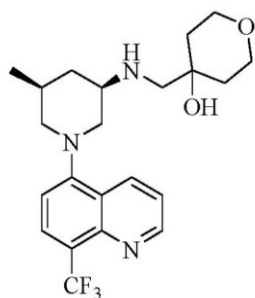
【 0 3 3 2】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩および N - (2 - クロロ - エチル) - アセトアミドから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 353。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.92 (dd、J = 15.3、1.8 Hz、2H)、8.10 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.22 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.66 - 4.52 (m、1H)、4.21 - 4.04 (m、1H)、3.36 (t、J = 6.5 Hz、2H)、3.10 - 2.98 (m、1H)、2.85 (td、J = 6.5、2.4 Hz、2H)、2.70 - 2.54 (m、2H)、2.19 (d、J = 12.8 Hz、1H)、2.12 - 2.01 (m、1H)、1.97 (s、3H)、1.15 (t、J = 7.3 Hz、1H)、1.11 - 0.99 (m、3H) .

40

例 50 : 4 - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - メチル } - テトラヒドロ - ピラン - 4 - オール

【化 1 6 8】



10

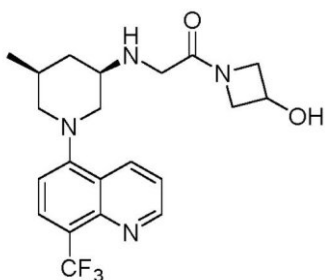
【0 3 3 3】

(3R, 5S)-5-methyl-1-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)piperidine-3-ylamine hydrochloride salt and 4-(4-hydroxy-4-propylpiperidin-1-yl)butan-1-ol from 4-ol, the title compound was synthesized. LC-MS (M+1) = 424. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.01 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.53 - 8.44 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.59 (q, J = 13.3, 11.9 Hz, 4H), 2.90 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.17 - 1.96 (m, 2H), 1.53 (dd, J = 17.0, 7.6 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.04 - 0.82 (m, 4H).

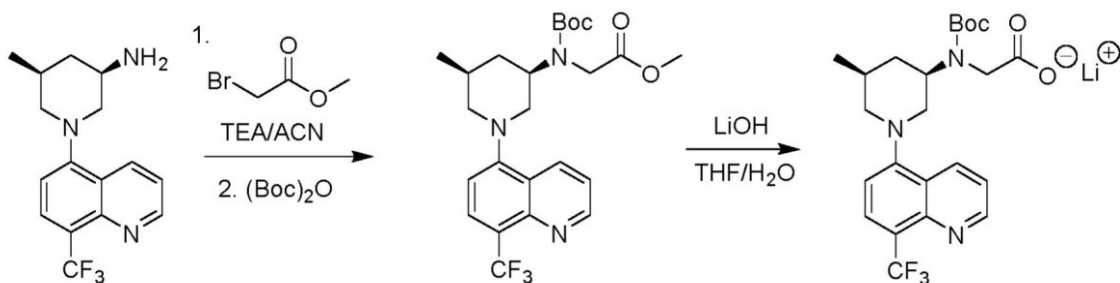
20

例 5 1 : 1-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)butan-1-ol - 2 - [(3R, 5S)-5-methyl-1-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)piperidine-3-ylamine] - ethanol

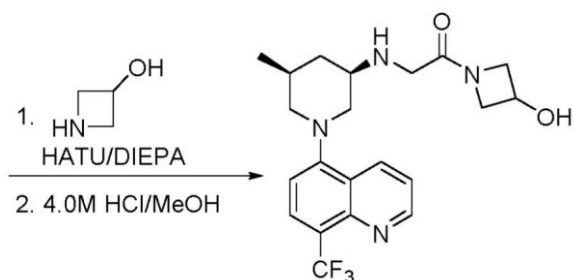
【化 1 6 9】



30



40



50

【0334】

{tert-ブトキシカルボニル-[(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミノ} - 酢酸メチルエステル: 10 ml マイクロ波管中において、(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩 (220 mg; 0.64 mmol; 1.0 eq.)、プロモ - 酢酸メチルエステル (146 mg; 0.95 mmol; 1.50 eq.)、トリエチル - アミン (0.27 ml; 1.91 mmol; 3.0 eq.) および ACN (3 ml) の混合物を、反応が完了するまで 80 10
にて 7 時間攪拌した。反応混合物を rt まで冷却し、および次いで tert - ブトキシカルボニル tert - ブチルカルボナート (208 mg; 0.95 mmol; 1.50 eq.) を加えた。混合物を、反応が完了するまで rt にて終夜攪拌した。溶媒を除去し、および残渣を、ヘキサン / EA 0 ~ 50 % で溶出する 25 g シリカカラム上にローディングしたことで、標題化合物 (128 mg、収率: 42%) が産生された。LC-MS (M+1) = 482。

【0335】

{tert-ブトキシカルボニル-[(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミノ} - 酢酸リチウム: THF (2 ml) および水 (2 ml) の中の {tert-ブトキシカルボニル-[(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピ 20
ペリジン - 3 - イル] - アミノ} - 酢酸メチルエステル (128 mg; 0.27 mmol; 1.0 eq.)、リチウム水酸化物水和物 (22 mg; 0.53 mmol; 2.0 eq.) の混合物を、rt にて終夜攪拌した。溶媒を除去したことで、黄色固体が標題化合物として産生された。LC-MS (M+1) = 467。

【0336】

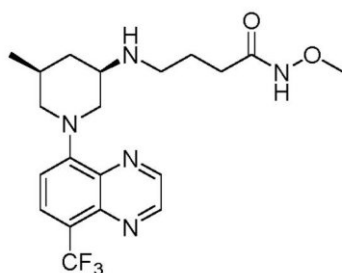
1 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - エタノン: DMF (1 ml) 中の {tert-ブトキシカルボニル-[(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミノ} - 酢酸リチウム (50 mg; 0.11 mmol; 1.0 eq.) の 30
溶液へ、HATU (60 mg; 0.16 mmol; 1.50 eq.) を加えた。その結果得られる混合物を rt にて 20 min 攪拌し、および次いでエチル - ジイソプロピル - アミン (0.03 ml; 0.16 mmol; 1.50 eq.) およびアゼチジン - 3 - オール (0.02 ml; 0.21 mmol; 2.0 eq.) を加えた。混合物を、反応が完了するまで追加の 1 時間攪拌した。反応を水 (30 ml) で希釈し、EA (30 ml x 2) で抽出した。合わせた有機層を、10% クエン酸、ブライン、5% NaHCO₃、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、および濃縮した。残渣を 1 ml のメタノール中に溶解させ、および塩化水素 (ジオキサン中 4.0 M) (0.18 ml; 0.74 mmol; 7.0 eq.) を加えた。混合物を、反応が完了するまで rt にて 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、および、残渣を、0 ~ 60% CAN / 水 (0.1% アンモニアを 40
含有) で溶出する分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物 (18 mg、収率: 40%) が提供された。LC-MS (M+1) = 423。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.03 - 8.83 (m, 1H)、8.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H)、4.40 (s, 1H)、4.24 (s, 1H)、4.02 - 3.88 (m, 1H)、3.80 (s, 1H)、3.61 (d, J = 11.5 Hz, 1H)、3.33 (s, 1H)、3.07 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、2.48 (dt, J = 31.4, 11.2 Hz, 2H)、2.29 - 1.96 (m, 2H)、1.12 - 0.85 (m, 4H)。

【0337】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 52: N - メトキシ - 4 - [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロ 50

メチル - キノキサリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - ブチルアミド
【化 1 7 0】



10

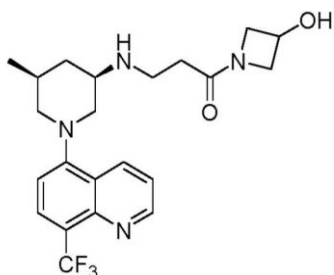
【 0 3 3 8】

4 - { tert - ブトキシカルボニル - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノキサリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミノ } - 酪酸リチウムおよび O - メチル - ヒドロキシルアミン塩酸塩から、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 426。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.92 (d、J = 4.4 Hz、2H)、8.04 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.24 (d、J = 8.4 Hz、1H)、5.50-5.31 (m、1H)、4.40 (d、J = 11.8 Hz、1H)、4.06 - 3.91 (m、1H)、3.70 (s、3H)、3.09 (s、2H)、2.86 - 2.67 (m、2H)、2.54 (t、J = 11.3 Hz、2H)、2.17 (d、J = 8.2 Hz、2H)、2.07 (s、1H)、1.87 (s、2H)、1.17 (s、1H)、1.04 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

20

例 5 3 : 1 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - 3 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - プロパン - 1 - オン

【化 1 7 1】



30

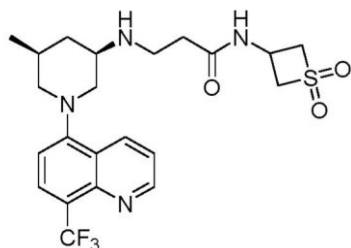
【 0 3 3 9】

3 - { tert - ブトキシカルボニル - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミノ } - プロピオン酸リチウムおよびアゼチジン - 3 - オールから、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 437。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (dd、J = 4.1、1.9 Hz、1H)、8.49 (dd、J = 8.7、2.1 Hz、1H)、8.05 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.66 (dd、J = 8.7、3.9 Hz、1H)、7.20 (d、J = 8.1 Hz、1H)、5.68 (d、J = 6.2 Hz、1H)、4.43 (d、J = 6.3 Hz、1H)、4.27 (t、J = 7.9 Hz、1H)、4.0 (t、J = 8.6 Hz、1H)、3.82 (d、J = 8.3 Hz、1H)、3.55 (d、J = 5.0 Hz、2H)、3.18 (s、1H)、2.96 (s、1H)、2.80 (s、2H)、2.38 (d、J = 9.3 Hz、2H)、2.18 (d、J = 8.0 Hz、2H)、2.13 - 1.83 (m、2H)、0.94 (d、J = 6.1 Hz、3H)、0.86 (d、J = 12.0 Hz、1H)。

40

例 5 4 : N - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ 6 - チエタン - 3 - イル) - 3 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - プロピオンアミド

【化 1 7 2】



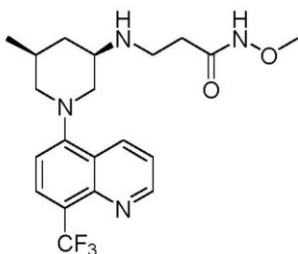
【 0 3 4 0】

10

3 - { tert - ブトキシカルボニル - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミノ } - プロピオン酸リチウムおよび 1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ 6 - チエタン - 3 - イルアミンから、
 標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 485。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.11 - 8.96 (m、1H)、8.77 (s、1H)、8.50 (d、J = 8.9 Hz、1H)、8.22 - 8.0 (m、2H)、7.68 (s、1H)、7.22 (d、J = 8.6 Hz、1H)、4.52 (t、J = 11.3 Hz、2H)、4.34 (d、J = 7.9 Hz、1H)、4.03 (d、J = 11.8 Hz、3H)、3.59 (d、J = 11.4 Hz、2H)、3.13 (s、1H)、2.95 (s、2H)、2.35 (s、2H)、2.10 (dd、J = 37.0、14.6 Hz、2H)、0.96 (d、J = 6.9 Hz、3H)。
 例 5 5 : N - メトキシ - 3 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - プロピオンアミド

20

【化 1 7 3】



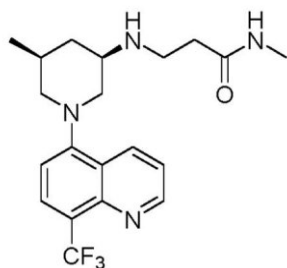
【 0 3 4 1】

30

3 - { tert - ブトキシカルボニル - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミノ } - プロピオン酸リチウムおよび O - メチル - ヒドロキシルアミン塩酸塩から、
 標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 411。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.04 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.53 (t、J = 7.2 Hz、1H)、8.16 - 8.03 (m、1H)、7.69 (dd、J = 8.8、4.0 Hz、1H)、7.26 (d、J = 8.0 Hz、1H)、3.60 (s、4H)、3.13 (s、1H)、2.82 - 2.57 (m、2H)、2.40 - 2.15 (m、2H)、2.06 (s、1H)、1.22 - 1.02 (m、1H)、0.98 (d、J = 6.5 Hz、2H)。
 例 5 6 : N - メチル - 3 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - プロピオンアミド

【化 1 7 4】

40



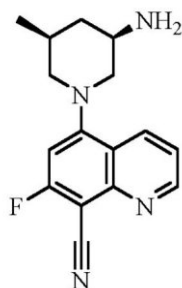
【 0 3 4 2】

50

3 - { tert - ブトキシカルボニル - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミノ } - プロピオン酸リチウムおよびメタンアミン塩酸塩から、標題化合物を調製した。LC-MS (M+1) = 395。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、3.72 (s, 1H)、3.56 - 3.37 (m, 2H)、3.23 (s, 2H)、2.76 (s, 3H)、2.63 - 2.42 (m, 2H)、2.35 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、2.20 (s, 1H)、1.17 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、1.14 - 0.93 (m, 3H)。

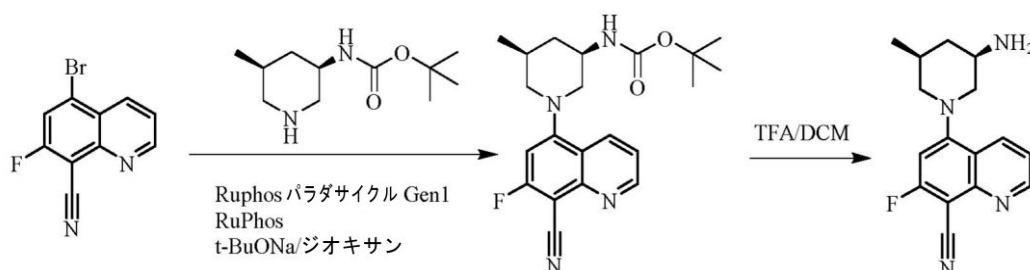
例 57 : 5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルボニトリル

【化 175】



10

【化 176】



20

【0343】

[(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - 7 - フルオロ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル : 5 ml マイクロ波管中の 5 - ブロモ - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルボニトリル (100 mg ; 0.40 mmol ; 1.0 eq.)、((3 R , 5 S) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (85 mg ; 0.40 mmol ; 1.0 eq.)、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジ - i - プロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル) [2 - (2 - アミノエチルフェニル)] パラジウム (ii)、メチル - t - ブチルエーテル付加体 (16 mg ; 0.02 mmol ; 0.05 eq.)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジ - i - プロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル (9 mg、0.02 mmol、0.05 eq.)、ナトリウム tert - ブトシド (42 mg、0.44 mmol、1.1 eq) およびジオキサン (2 ml) の混合物を脱気し、および次いで 100 にて 600 min マイクロ波加熱した。LCMS は、反応が完了したことを示唆した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、EA / ヘキサン 20 ~ 80 % で溶出するシリカカラム 50 g 上のクロマトグラフィーによって精製したことで、標題化合物が産生され、これを直接次のステップ反応に使用した。LC-MS (M+1) = 385。

30

40

【0344】

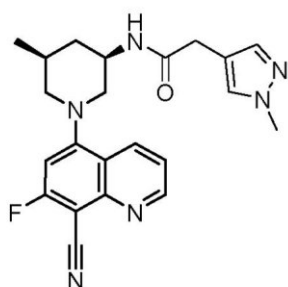
5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルボニトリル : DCM (0.6 ml) 中の [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - 7 - フルオロ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 -

50

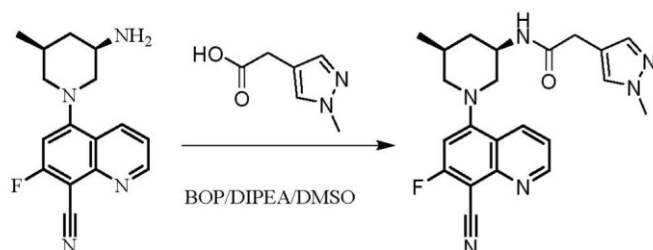
イル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (110 mg; 0.29 mmol; 1.0 eq) へ、トリフルオロ - 酢酸 (652 mg; 5.72 mmol; 20.0 eq.) を加えた。混合物を、反応が完了するまで *rt* にて 10 min 攪拌した。溶媒を除去し、および、残渣を、10 ~ 50% ACN / 水 (0.1% アンモニアを含有) で溶出する prep waters によって精製したことで、標題化合物が与えられた。LC-MS (M+1) = 285。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) 9.05 (ddd, J = 15.7、4.2、1.6 Hz、1H)、8.43 (dd, J = 8.6、1.7 Hz、1H)、7.63 (dd, J = 8.6、4.3 Hz、1H)、7.15 (d, J = 12.4 Hz、1H)、3.57 (d、J = 13.0 Hz、1H)、3.44 (d, J = 12.1 Hz、1H)、3.0 (td, J = 10.7、5.4 Hz、2H)、2.50-2.54 (m, 1H)、2.05 - 1.86 (m, 2H)、1.60 (s, 2H)、0.93 (d, J = 6.4 Hz、3H)、0.85 (d, J = 12.3 Hz、1H)。

10

例 58: N - [(3*R*, 5*S*) - 1 - (8 - シアノ - 7 - フルオロ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - 1*H* - ピラゾール - 4 - イル) - アセトアミド
【化 177】



20



30

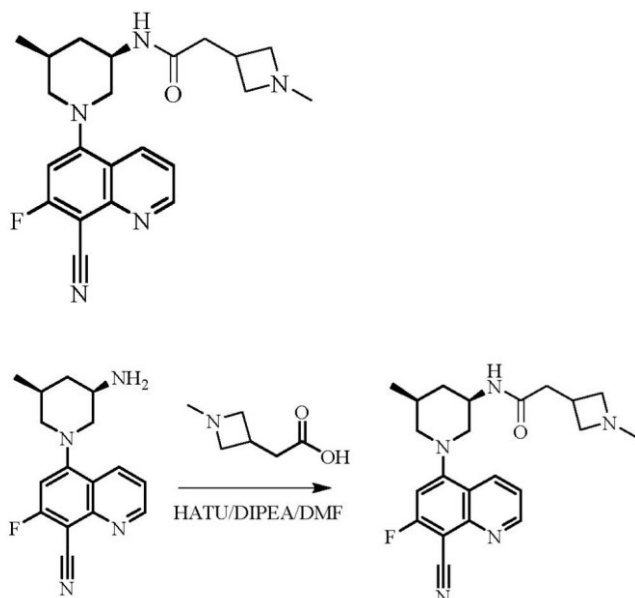
【0345】

DMSO (2 ml) 中の 5 - ((3*R*, 5*S*) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルボニトリル (40 mg; 0.14 mmol; 1.0 eq.)、(1 - メチル - 1*H* - ピラゾール - 4 - イル) - 酢酸 (29 mg; 0.21 mmol; 1.50 eq.) および DIEPA (0.05 ml; 0.28 mmol; 2.0 eq.) の溶液へ、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩 (93 mg; 0.21 mmol; 1.50 eq.) を加えた。その結果得られる混合物を、反応が完了するまで *rt* にて 1 時間攪拌した。粗製のものを、20 ~ 60% ACN / 水 (0.1% アンモニアを含有) で溶出する分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物を産生した。LC-MS (M+1) = 407。¹H NMR (400 MHz、メタノール-*d*₄) 9.04 - 8.91 (m, 1H)、8.59 (dd, J = 8.6、1.6 Hz、1H)、7.61 (dd, J = 8.6、4.3 Hz、1H)、7.50 (s, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.10 (d, J = 11.8 Hz、1H)、4.19 (t, J = 11.3 Hz、1H)、3.85 (s, 3H)、3.79 (d, J = 11.8 Hz、1H)、3.52 (d, J = 12.1 Hz、1H)、3.38 (s, 2H)、2.58 (q, J = 11.0 Hz、2H)、2.13 (d、J = 11.6 Hz、1H)、1.22 (q, J = 12.5 Hz、2H)、1.05 (d, J = 6.3 Hz、3H)。

40

例 59: N - [(3*R*, 5*S*) - 1 - (8 - シアノ - 7 - フルオロ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (1 - メチル - アゼチジン - 3 - イル) - アセトアミド

【化 178】



10

【0346】

DMF (1 ml) 中の 5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルボニトリル (20 mg ; 0 . 07 mmol ; 1 . 0 eq .) の溶液へ、HATU (45 mg ; 0 . 12 mmol ; 1 . 70 eq .) を加えた。rt にて 100 min 攪拌した後で、エチル - イソプロピル - アミン (0 . 04 ml ; 0 . 21 mmol ; 3 . 0 eq .) および 5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルボニトリル (20 mg ; 0 . 07 mmol ; 1 . 0 eq .) を加えた。その結果得られる混合物を、反応が終わるまで、rt にて 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、および、残渣を、20 ~ 60 % ACN / 水 (0 . 1 % アンモニアを含有) で溶出する分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物が産生された。LC-MS (M+1) = 396。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (dd, J = 4.3、1.6 Hz、1H)、8.59 (dd, J = 8.6、1.7 Hz、1H)、7.62 (dd、J = 8.6、4.3 Hz、1H)、7.11 (d, J = 11.8 Hz、1H)、4.24 - 4.11 (m、1H)、3.78 (d、J = 12.3 Hz、1H)、3.51 (q, J = 7.4 Hz、2H)、3.05 - 2.92 (m、3H)、2.80 (p, J = 7.5 Hz、1H)、2.61 - 2.50 (m、2H)、2.47 (dd, J = 7.7、2.1 Hz、2H)、2.32 (d, J = 3.9 Hz、3H)、2.18 - 2.02 (m、2H)、1.22 (t, J = 12.6 Hz、1H)、1.05 (d, J = 6.4 Hz、3H)。

20

30

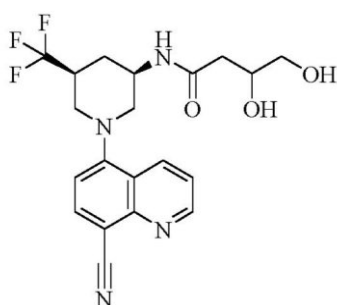
【0347】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 60 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピオンアミド

40

【化 179】

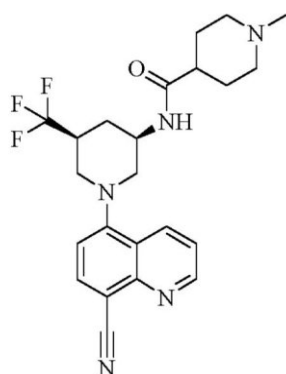


50

【0348】

5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリルトリフルオロアセタートおよび 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピオン酸から、標題化合物を調製した。MS: 409 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.99 (s、1H)、8.65 (d、J = 7.9 Hz、1H)、8.14 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.68 (dd、J = 8.1、3.9 Hz、1H)、7.30 (dd、J = 8.2、2.5 Hz、1H)、4.44 - 4.29 (m、1H)、4.09 (p、J = 4.3 Hz、1H)、3.82 - 3.61 (m、4H)、3.0 (q、J = 13.7、11.3 Hz、2H)、2.72 (q、J = 10.9 Hz、1H)、2.36 (d、J = 12.5 Hz、1H)、1.77 - 1.62 (m、1H)。

例 6 1 : 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - アミド
【化 1 8 0】



10

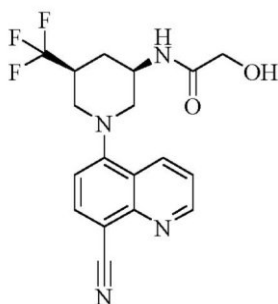
20

【0349】

5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリルトリフルオロアセタートおよび 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 446 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 9.0 (dd、J = 4.3、1.5 Hz、1H)、8.66 (dd、J = 8.7、1.6 Hz、1H)、8.15 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.70 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.31 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.39 - 4.23 (m、1H)、3.75 - 3.60 (m、2H)、3.14 - 2.89 (m、4H)、2.60 (t、J = 11.2 Hz、1H)、2.35 (d、J = 12.6 Hz、1H)、2.28 (s、3H)、2.24 - 2.15 (m、1H)、2.06 (ddd、J = 14.9、11.6、7.0 Hz、2H)、1.93 - 1.68 (m、4H)、1.60 (q、J = 12.1 Hz、1H)。

例 6 2 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - アセトアミド

【化 1 8 1】



40

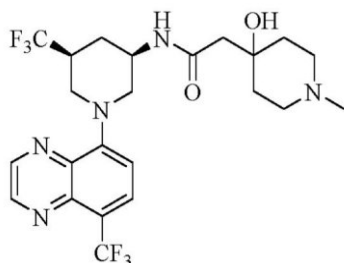
【0350】

50

5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニルトリフルオロアセタートおよびグリコール酸から、標題化合物を調製した。MS: 379 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.99 (dd、J = 4.2、1.4 Hz、1H)、8.73 - 8.57 (m、1H)、8.14 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.68 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.31 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.46 - 4.32 (m、1H)、4.02 (s、2H)、3.66 (d、J = 8.5 Hz、2H)、3.14 - 2.92 (m、2H)、2.74 (t、J = 11.3 Hz、1H)、2.35 (d、J = 12.2 Hz、1H)、1.73 (q、J = 12.2 Hz、1H)、1.41 - 1.27 (m、1H)、.

例 6 3 : 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

10



20

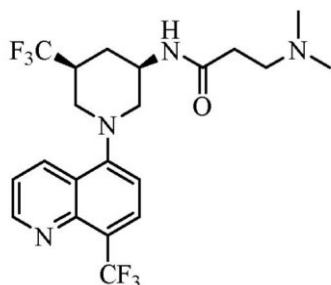
【 0 3 5 1 】

c i s - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミン塩化水素および 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 520 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.98 - 8.91 (m、2 H)、8.08 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.35 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、4.50 - 4.44 (m、1 H)、4.33 - 4.21 (m、1 H)、4.20 - 4.11 (m、1 H)、3.0 - 2.90 (m、2 H)、2.80 (t、J = 11.2 Hz、1 H)、2.68 - 2.60 (m、2 H)、2.54 - 2.42 (m、2 H)、2.39 (s、

例 6 4 : 3 - (ジメチルアミノ) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] プロパンアミド

30

【 化 1 8 3 】



40

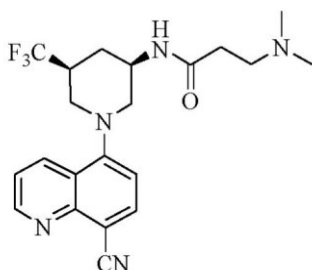
(3 R , 5 S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミンおよび 3 - (ジメチルアミノ) プロパン酸から、標題化合物を調製した。MS: 463 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm)

8.97 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1 H)、8.69 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.08 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.67 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.32 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、4.39 - 4.26 (m、1 H)、3.71 - 3.58 (m、2 H)、3.12 - 2.90 (m、2 H)、2.71 - 2.62 (m、2 H)、2.58 (t、J = 11.1 Hz、1 H)、2.49 - 2.33 (m、3 H)、2.28 (s、6 H)、1.63 - 1.50 (m、1 H)。

例 6 5 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリ

50

フルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド
【化 1 8 4】



10

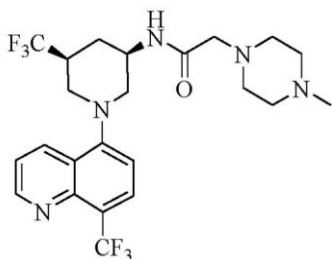
【0352】

5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリルおよび 3 - (ジメチルアミノ) プロパン酸から、標題化合物を調製した。MS: 420 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.01 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1 H)、8.68 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1 H)、8.17 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.70 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.33 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、4.38 - 4.26 (m、1 H)、3.80 - 3.64 (m、2 H)、3.14 - 2.96 (m、2 H)、2.74 - 2.66 (m、2 H)、2.61 (t、J = 11.2 Hz、1 H)、2.48 - 2.35 (m、3 H)、2.31 (s、6 H)、1.65 - 1.52 (m、1 H)。

20

例 6 6 : 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

【化 1 8 5】



30

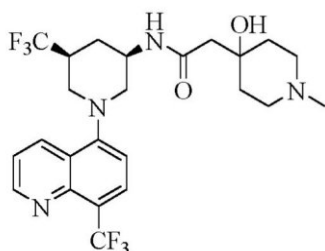
【0353】

(3 R , 5 S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミンおよび 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 504 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.0 - 8.94 (m、1 H)、8.69 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.08 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.66 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.32 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、4.40 - 4.35 (m、1 H)、3.65 - 3.57 (m、2 H)、3.09 - 3.06 (m、3 H)、3.02 - 2.91 (m、1 H)、2.75 - 2.39 (m、9 H)、2.39 - 2.32 (m、1 H)、2.32 (s、3 H)、1.75 - 1.61 (m、1 H)。

40

例 6 7 : 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

【化 1 8 6】



10

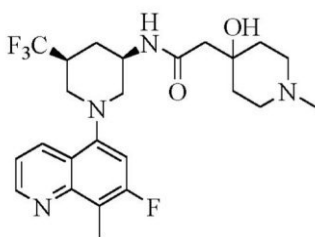
【 0 3 5 4】

(3R, 5S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミンおよび 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 519 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.97 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1 H)、8.68 (dd、J = 8.7、1.8 Hz、1 H)、8.07 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.66 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.31 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、4.40 - 4.28 (m、1 H)、3.73 - 3.55 (m、2 H)、3.14 - 2.88 (m、2 H)、2.64 - 2.54 (m、3 H)、2.52 - 2.38 (m、3 H)、2.36 (s、2 H)、2.29 (s、3 H)、1.78 - 1.64 (m、4 H)、1.63-1.56 (m、1 H)。

20

例 6 8 : (3 R , 5 S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - アミン塩酸塩

【化 1 8 7】



キラル

30

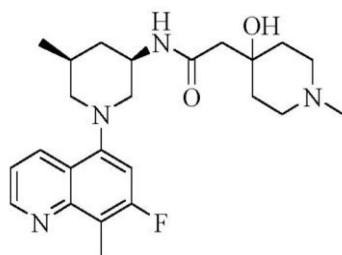
【 0 3 5 5】

(3R, 5S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - アミンおよび 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 483 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.43 - 9.37 (m、1 H)、9.20 - 9.15 (m、1 H)、8.14 - 8.07 (m、1 H)、7.51 (d、J = 11.1 Hz、1 H)、4.40 - 4.28 (m、1 H)、3.68 - 3.55 (m、2 H)、3.36 - 3.32 (m、2 H)、3.32 - 3.27 (m、2 H)、3.15 - 2.96 (m、2 H)、2.86 (s、3 H)、2.76 - 2.66 (m、4 H)、2.46 (s、2 H)、2.43 - 2.33 (m、1 H)、2.07 - 1.88 (m、4 H)、1.71 - 1.57 (m、1 H)。

40

例 6 9 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

【化 1 8 8】



キラル

10

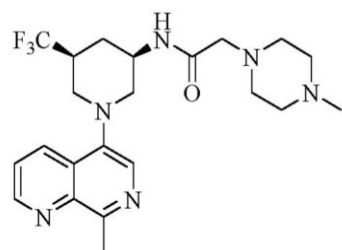
【 0 3 5 6】

(3R, 5S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - メチル
 ピペリジン - 3 - アミンおよび 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル)
) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 429 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄
 、ppm) 9.36 (dd、J = 8.5、1.5 Hz、1 H)、9.13 (dd、J = 5.5、1.6 Hz、1 H)、8.07
 (dd、J = 8.5、5.5 Hz、1 H)、7.38 (d、J = 11.5 Hz、1 H)、4.27 - 4.23 (m、1 H)、3
 .69 - 3.62 (m、1 H)、3.43 - 3.35 (m、3 H)、3.32 - 3.24 (m、2 H)、2.87 (s、3 H)、
 2.65 (s、3 H)、2.63 - 2.53 (m、2 H)、2.45 (s、2 H)、2.19 - 2.11 (m、2 H)、2.04 -
 1.87 (m、4 H)、1.33 - 1.15 (m、1 H)、1.06 (d、J = 6.4 Hz、3 H)。

20

例 7 0 : N - [(3R, 5S) - 1 - (8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル)
) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチルピペラジン
 - 1 - イル) アセトアミド

【化 1 8 9】



30

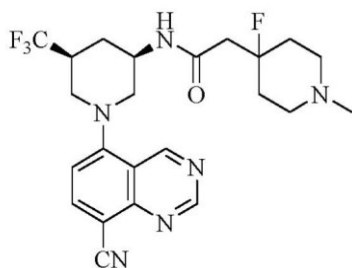
【 0 3 5 7】

(3R, 5S) - 1 - (8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - (トリ
 フルオロメチル) ピペリジン - 3 - アミンおよび 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)
) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 451 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、クロロホルム-d
 、ppm) 9.01 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1 H)、8.42 (dd、J = 8.5、1.8 Hz、1 H)、8.1
 6 (s、1 H)、7.65 (dd、J = 8.5、4.1 Hz、1 H)、7.19 (d、J = 8.6 Hz、1 H)、4.42 - 4
 .31 (m、1 H)、3.62 - 3.46 (m、2 H)、3.19 - 2.69 (m、7 H)、2.65 - 2.33 (m、9 H)、
 2.37 - 2.34 (m、1 H)、2.29 (s、3 H)、1.75 - 1.65 (m、1 H)。

40

例 7 1 : N - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノキナゾリン - 5 - イル) - 5 - (トリ
 フルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジ
 ン - 4 - イル) アセトアミド

【化 1 9 0】



10

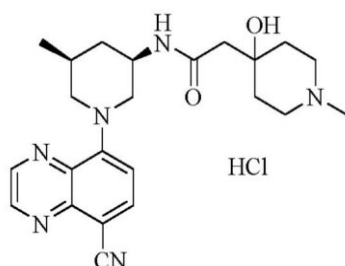
【 0 3 5 8】

5 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] キナゾリン - 8 - カルボニトリルおよび 2 - (4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 479 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.73 (s, 1 H)、9.32 (s, 1 H)、8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、4.38 - 4.26 (m, 1 H)、3.90 - 3.77 (m, 2 H)、3.17 - 3.06 (m, 2 H)、2.83 - 2.65 (m, 3 H)、2.59 - 2.50 (m, 2 H)、2.41 - 2.30 (m, 3 H)、2.28 (s, 3 H)、1.99 - 1.76 (m, 4 H)、1.72 - 1.57 (m, 1 H)。

例 7 2 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アセトアミド塩酸塩

20

【化 1 9 1】



30

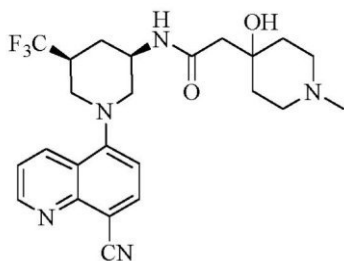
【 0 3 5 9】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 423 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.93 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.88 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、4.43 - 4.26 (m, 2 H)、4.23 - 4.06 (m, 1 H)、3.39 - 3.31 (m, 2 H)、2.88 (s, 3 H)、2.84 - 2.62 (m, 2 H)、2.45 (s, 2 H)、2.17 - 1.78 (m, 7 H)、1.40 - 1.14 (m, 2 H)、1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。

例 7 3 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

40

【化 1 9 2】



キラル

10

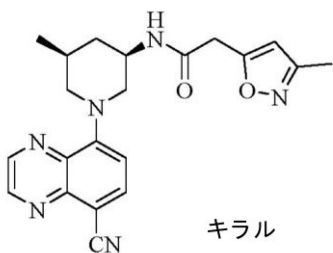
【 0 3 6 0】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 467 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.05 - 8.98 (m, 1 H)、8.67 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1 H)、8.16 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.70 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.32 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、4.39 - 4.27 (m, 1 H)、3.80 - 3.70 (m, 1 H)、3.70 - 3.63 (m, 1 H)、3.13 - 2.92 (m, 2 H)、2.68 - 2.53 (m, 3 H)、2.48 - 2.37 (m, 2 H)、2.36 (s, 3 H)、2.28 (s, 3 H)、1.78 - 1.53 (m, 5 H)。

20

例 7 4 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 2 - (3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) アセトアミド

【化 1 9 3】



キラル

30

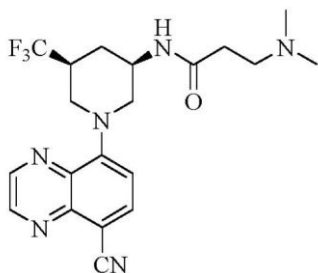
【 0 3 6 1】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 2 - (3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 391 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.04 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.96 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.33 (d、J = 7.3 Hz、1 H)、8.21 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.29 (d、J = 8.5 Hz、1 H)、6.21 (s, 1 H)、4.44 - 4.21 (m, 2 H)、3.95 - 3.89 (m, 1 H)、3.67 (s, 2 H)、2.85 - 2.64 (m, 2 H)、2.21 (s, 3 H)、2.06 - 1.82 (m, 2 H)、1.27 - 1.09 (m, 1 H)、0.94 (d、J = 6.5 Hz、3 H)。

40

例 7 5 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 3 - (ジメチルアミノ) プロペンアミド

【化 1 9 4】



キラル

10

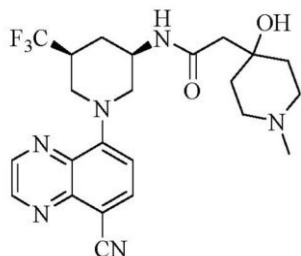
【 0 3 6 2】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 3 - (ジメチルアミノ) プロパン酸から、標題化合物を調製した。MS: 421 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.96 - 8.91 (m、2 H)、8.14 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.35 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.72 - 4.55 (m、1 H)、4.36 - 4.16 (m、2 H)、3.12 - 2.80 (m、3 H)、2.68 (t、J = 7.3 Hz、2 H)、2.43 (t、J = 7.6、6.5 Hz、2 H)、2.39 - 2.32 (m、1 H)、2.30 (s、6 H)、1.69 - 1.55 (m、1 H)

例 7 6 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

20

【化 1 9 5】



キラル

30

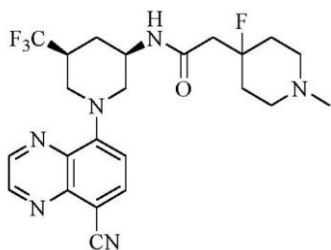
【 0 3 6 3】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 477 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.96 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.92 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.13 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.34 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.71 - 4.63 (m、1 H)、4.31 - 4.16 (m、2 H)、3.16 - 2.82 (m、3 H)、2.69 - 2.62 (m、2 H)、2.57 - 2.46 (m、2 H)、2.39 (s、2 H)、2.37 - 2.35 (m、1 H)、2.34 (s、3 H)、1.83 - 1.68 (m、4 H)、1.71 - 1.57 (m、1 H)

40

例 7 7 : 2 - (4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

【化 1 9 6】



キラル

10

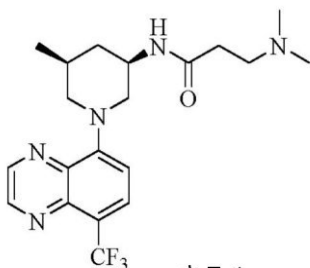
【 0 3 6 4】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 2 - (4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 479 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.96 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.92 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.13 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.33 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、4.69 - 4.61 (m、1 H)、4.34 - 4.16 (m、2 H)、3.06 (t、J = 11.7 Hz、1 H)、2.99 - 2.82 (m、3 H)、2.70 - 2.55 (m、4 H)、2.49 (s、3 H)、2.40 - 2.31 (m、1 H)、2.13 - 1.89 (m、4 H)、1.71 - 1.57 (m、1 H)、1.49 - 1.40 (m、1 H)。

20

例 7 8 : 3 - (ジメチルアミノ) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] プロペンアミド

【化 1 9 7】



キラル

30

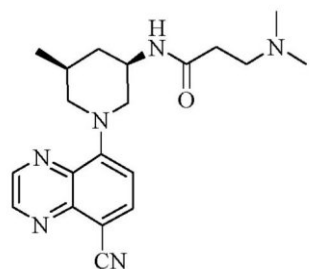
【 0 3 6 5】

(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミンおよび 3 - (ジメチルアミノ) プロパン酸から、標題化合物を調製した。MS: 410 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.94 - 8.87 (m、2 H)、8.04 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.29 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、4.59 (br s、1 H)、4.28 - 4.07 (m、3 H)、2.71 - 2.62 (m、3 H)、2.62 - 2.52 (m、1 H)、2.45 - 2.37 (m、2 H)、2.29 (s、6 H)、2.17 - 2.02 (m、2 H)、1.23 - 1.10 (m、1 H)、1.02 (d、J = 6.4 Hz、3 H)。

40

例 7 9 : N - ((3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロペンアミド

【化 1 9 8】



50

【 0 3 6 6 】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 3 - (ジメチルアミノ) プロパン酸から、標題化合物を調製した。MS: 367 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.93 - 8.88 (m、2 H)、8.09 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.29 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.35 (dd、J = 23.1、10.0 Hz、2 H)、4.17 - 4.11 (m、1 H)、2.81 - 2.60 (m、4 H)、2.46 - 2.35 (m、2 H)、2.29 (s、6 H)、2.16 - 2.0 (m、2 H)、1.33 - 1.11 (m、1 H)、1.01 (d、J = 6.5 Hz、3 H)。

例 8 0 : 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド塩酸塩

10

【 化 1 9 9 】



20

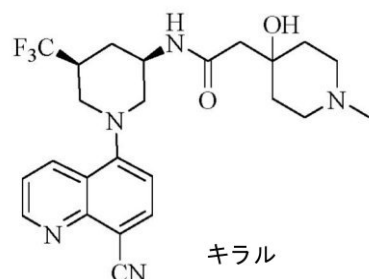
【 0 3 6 7 】

(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミンおよび 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 466 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.10 - 9.0 (m、2 H)、8.22 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.84 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、4.47 - 4.32 (m、1 H)、4.19 - 4.09 (m、1 H)、4.04 - 3.95 (m、1 H)、3.57-3.42 (m、2 H)、3.36 - 3.30 (m、1 H)、3.21 - 2.98 (m、3 H)、2.85 (s、3 H)、2.45 (s、2 H)、2.32 - 2.23 (m、1 H)、2.21 - 2.11 (m、1 H)、2.05 - 1.84 (m、4 H)、1.43 - 1.30 (m、1 H)、1.07 (d、J = 6.6 Hz、3 H)。

30

例 8 1 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

【 化 2 0 0 】



40

【 0 3 6 8 】

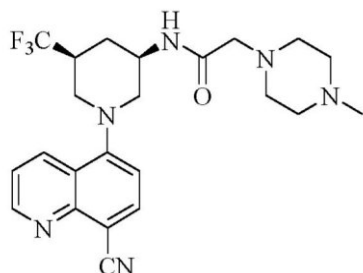
5 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリルおよび 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 467 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.05 - 8.98 (m、1 H)、8.67 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1 H)、8.16 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.70 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.32 (d、J = 8.0 Hz、1 H)

50

)、4.39 - 4.27 (m, 1 H)、3.80 - 3.70 (m, 1 H)、3.70 - 3.63 (m, 1 H)、3.13 - 2.92 (m, 2 H)、2.68 - 2.53 (m, 3 H)、2.48 - 2.37 (m, 2 H)、2.36 (s, 3 H)、2.28 (s, 3 H)、1.78 - 1.53 (m, 5 H)。

例 8 2 : N - ((3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アセトアミド

【化 2 0 1】



10

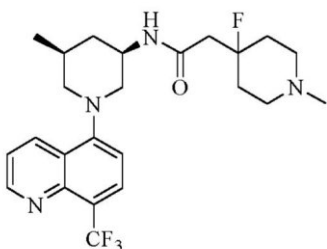
【 0 3 6 9 】

5 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) 酢酸から、
 標題化合物を調製した。MS: 461 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.01 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1 H)、8.68 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1 H)、8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.70 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1 H)、7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、4.42 - 4.31 (m, 1 H)、3.70 - 3.65 (m, 2 H)、3.07 (s, 2 H)、3.05 - 2.95 (m, 2 H)、2.78 - 2.43 (m, 9 H)、2.39 - 2.32 (m, 1 H)、2.30 (s, 3 H)、1.77 - 1.63 (m, 1 H)。

20

例 8 3 : 2 - (4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

【化 2 0 2】



30

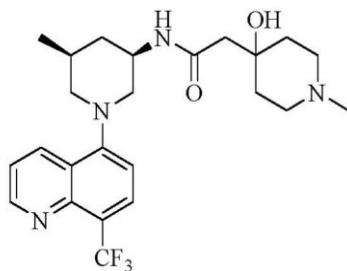
【 0 3 7 0 】

標題化合物は、(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミンおよび 2 - (4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸からであった。MS: 468 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.97 - 8.91 (m, 1 H)、8.66 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1 H)、8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.63 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1 H)、7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、4.26 - 4.22 (m, 1 H)、3.68 - 3.60 (m, 1 H)、3.43 - 3.36 (m, 1 H)、2.73 - 2.65 (m, 2 H)、2.58 - 2.44 (m, 4 H)、2.35 - 2.31 (m, 2 H)、2.29 (s, 3 H)、2.22 - 2.08 (m, 2 H)、2.0 - 1.77 (m, 4 H)、1.24 - 1.10 (m, 1 H)、1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。

40

例 8 4 : 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

【化 2 0 3】



10

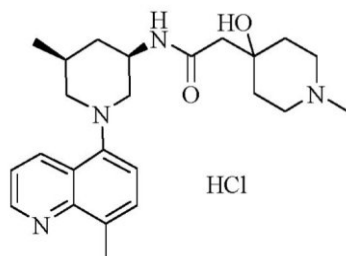
【 0 3 7 1】

(3R, 5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-アミンおよび2-(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 465 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.94 (dd、J = 4.2、1.8 Hz、1 H)、8.66 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.04 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、7.63 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.23 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、4.30 - 4.19 (m、1 H)、3.70 - 3.62 (m、1 H)、3.43 - 3.36 (m、1 H)、2.64 - 2.56 (m、2 H)、2.56 - 2.40 (m、4 H)、2.35 (s、2 H)、2.29 (s、3 H)、2.25 - 2.11 (m、2 H)、1.78 - 1.62 (m、4 H)、1.24 - 1.10 (m、1 H)、1.08 - 1.02 (m、3 H)。

20

例 8 5 : 2-(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)-N-[(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-メチルキノリン-5-イル)ピペリジン-3-イル]アセトアミド塩酸塩

【化 2 0 4】



30

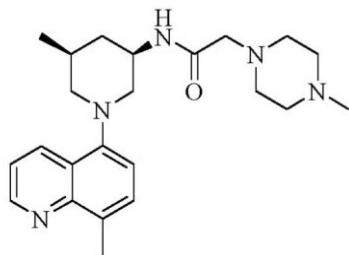
【 0 3 7 2】

標題化合物を、(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-メチルキノリン-5-イル)ピペリジン-3-アミンおよび2-(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)酢酸で調製した。MS: 411 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 10.15 (br s、1 H)、9.19 - 9.13 (m、1 H)、9.09 - 9.02 (m、1 H)、8.18 (d、J = 7.4 Hz、1 H)、8.03 - 7.95 (m、1 H)、7.82 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.37 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、4.07 (d、J = 10.6 Hz、1 H)、3.45 - 3.37 (m、1 H)、3.26 - 3.17 (m、3 H)、3.15 - 3.01 (m、2 H)、2.76 - 2.68 (m、6 H)、2.51 - 2.36 (m、2 H)、2.31 (s、2 H)、2.17 - 1.82 (m、4 H)、1.73 - 1.65 (m、2 H)、1.18 - 1.03 (m、1 H)、0.95 (d、J = 6.4 Hz、3 H)。

40

例 8 6 : N-[(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-メチルキノリン-5-イル)ピペリジン-3-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド

【化 2 0 5】



10

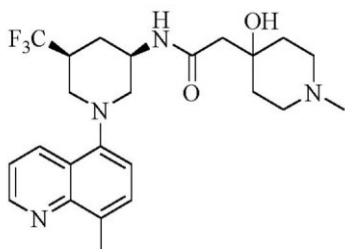
【 0 3 7 3】

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - メチルキノリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - アミンおよび 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 396 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 8.90 (dd、J = 4.1、1.8 Hz、1 H)、8.46 (dd、J = 8.5、1.8 Hz、1 H)、7.62 - 7.46 (m、3 H)、7.08 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、4.11 - 4.03 (m、1 H)、3.33 - 3.23 (m、1 H)、3.20 - 3.10 (m、1 H)、2.89 (s、2 H)、2.64 (s、3 H)、2.47 - 2.24 (m、10 H)、2.14 (s、3 H)、2.09 - 1.86 (m、2 H)、1.22 - 1.04 (m、1 H)、0.94 (d、J = 6.5 Hz、3 H)。

例 8 7 : 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

20

【化 2 0 6】



30

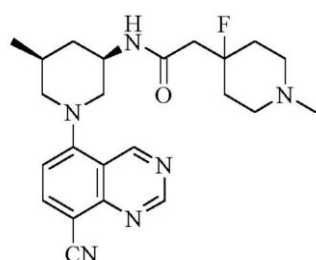
【 0 3 7 4】

(3R, 5S) - 1 - (8 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - アミンおよび 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 465 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.86 (dd、J = 4.3、1.7 Hz、1 H)、8.65 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1 H)、7.61 - 7.49 (m、2 H)、7.19 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、4.35 - 4.22 (m、1 H)、3.52 - 3.37 (m、2 H)、3.04 - 2.93 (m、2 H)、2.89 - 2.75 (m、1 H)、2.69 (s、3 H)、2.62 - 2.29 (m、7 H)、2.25 (s、3 H)、1.78 - 1.63 (m、4 H)、1.59 - 1.41 (m、1 H)。

例 8 8 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノゾリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

40

【化 2 0 7】



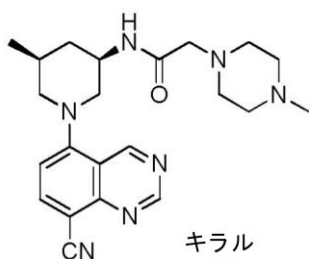
50

【 0 3 7 5 】

5 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キナゾリン - 8 - カルボニトリルおよび 2 - (4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 425 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.68 (s、1 H)、9.30 (s、1 H)、8.28 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.30 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、4.26 - 4.14 (m、1 H)、3.95 - 3.87 (m、1 H)、3.70 - 3.63 (m、1 H)、3.10 - 3.06 (m、2 H)、2.93 - 2.67 (m、4 H)、2.65 - 2.56 (m、5 H)、2.24 - 1.84 (m、6 H)、1.31 - 1.17 (m、1 H)、1.05 (d、J = 6.4 Hz、3 H)。

例 8 9 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アセトアミド

【 化 2 0 8 】



10

20

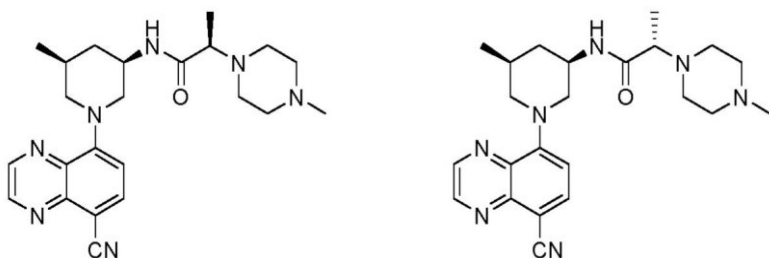
【 0 3 7 6 】

5 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キナゾリン - 8 - カルボニトリルおよび 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 408 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.60 (s、1 H)、9.37 (s、1 H)、8.37 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.77 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.25 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.07 - 4.03 (m、1 H)、3.79 - 3.72 (m、1 H)、3.66 - 3.59 (m、1 H)、2.97 (s、2 H)、2.82 - 2.52 (m、9 H)、2.38 - 2.34 (m、3 H)、2.13 - 1.91 (m、2 H)、1.33 - 1.20 (m、2 H)、0.95 (d、J = 6.5 Hz、3 H)。

例 9 0 : (2 R) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド & 例 9 1 : (2 S) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド

30

【 化 2 0 9 】



40

【 0 3 7 7 】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン酸から、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下のキラル - HPLC 上で分離させた：ラム Repaired CHIRALPAK IC-3、0.46 × 10cm、3μm；移動相、EtOH 中の MeBE (0 . 1 % DEA を伴う)、20 min において 70 % 均一濃度、検出器、UV 220 nm。(2

50

- (4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドのキラリティは無作為に割り当てられた。)

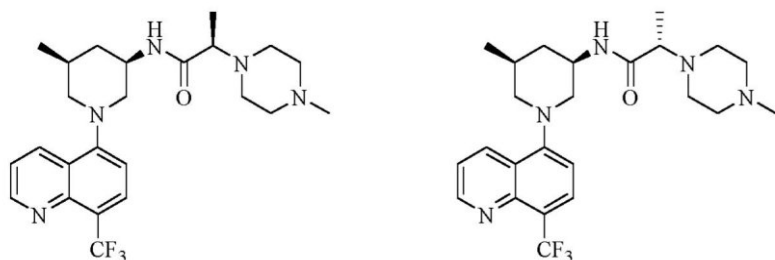
例 9 0 : MS: 422 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.92 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.88 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、4.69 - 4.52 (m, 1 H)、4.34 - 4.23 (m, 2 H)、4.21 - 4.05 (m, 1 H)、3.08 - 2.96 (m, 1 H)、2.88 - 2.75 (m, 1 H)、2.76 - 2.39 (m, 8 H)、2.28 (s, 3 H)、2.15 - 1.94 (m, 2 H)、1.35 - 1.16 (m, 4 H)、1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

例 9 1 : MS: 422 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.91 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.88 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、4.62 - 4.58 (m, 1 H)、4.40 - 4.25 (m, 2 H)、4.21 - 4.09 (m, 1 H)、3.09 - 2.99 (m, 1 H)、2.88 - 2.78 (m, 1 H)、2.76 - 2.44 (m, 8 H)、2.29 (s, 3 H)、2.14 - 1.92 (m, 2 H)、1.34 - 1.21 (m, 4 H)、1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

10

例 9 2 : (2R) - N - [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル]ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロパンアミド & 例 9 3 : (2S) - N - [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル]ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロパンアミド

【化 2 1 0】



20

【0378】

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル]ピペリジン - 3 - アミンおよび 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロパン酸から、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下のキラル - HPLC上で分離させた：カラム、CHIRALPAK ADH、0.46 x 10cm、3um；移動相、EtOH中のヘキサン(0.1% DEAを伴う)、20minにおいて90%均一濃度；検出器、UV 220 nm。(2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロパンアミドのキラリティは無作為に割り当てられた。)

30

例 9 2 : MS: 464 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.94 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1 H)、8.67 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1 H)、8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.63 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1 H)、7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、4.26 - 4.22 (m, 1 H)、3.67 - 3.60 (m, 1 H)、3.43 - 3.36 (m, 1 H)、3.09 - 3.0 (m, 1 H)、2.76 - 2.38 (m, 10 H)、2.29 (s, 3 H)、2.23 - 2.04 (m, 2 H)、1.28 - 1.14 (m, 4 H)、1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

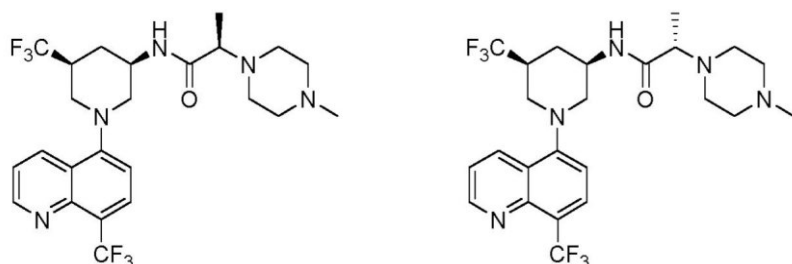
40

例 9 3 : MS: 464 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.94 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1 H)、8.67 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1 H)、8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.62 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1 H)、7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、4.26 - 4.22 (m, 1 H)、3.67 - 3.60 (m, 1 H)、3.43 - 3.36 (m, 1 H)、3.09 - 3.0 (m, 1 H)、2.76 - 2.38 (m, 10 H)、2.29 (s, 3 H)、2.23 - 2.04 (m, 2 H)、1.28 - 1.14 (m, 4 H)、1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

例 9 4 : (2R) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - [(3R, 5S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル]ピペリジン - 3 - イル]プロパンアミド & 例 9 5 : (2S) - 2 - (4 - メチルピ

50

ペラジン - 1 - イル) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] プロパンアミド
【化 2 1 1】



10

【 0 3 7 9 】

(3 R , 5 S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミンおよび 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン酸から、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下のキラル - H P L C 上で分離させた：カラム、CHIRALPAK IC-3、0.46 × 5cm、3μm；移動相、E t O H へキサン (0 . 1 % D E A を伴う)、2 0 m i n において 9 3 % 均一濃度；検出器、UV 254 nm。(2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドのキラリティは無作為に割り当てられた。)

20

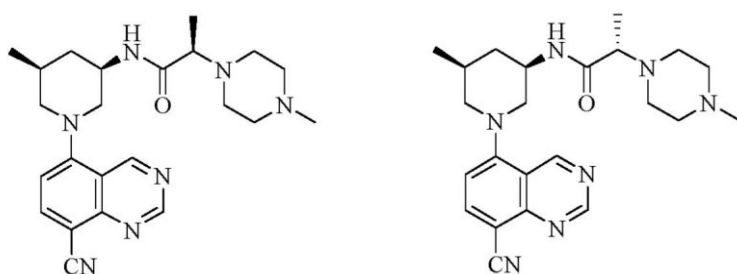
例 9 4 : MS: 518 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.97 (dd、J = 4.3、1.7 Hz、1H)、8.68 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.08 (d、J = 8.2 Hz、1H)、7.67 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.32 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.34 (m、J = 15.5、10.8、4.2 Hz、1H)、3.60 (d、J = 11.1 Hz、2H)、3.06 (m、J = 6.9 Hz、2H)、2.96 (m、J = 11.2 Hz、1H)、2.84-2.17 (m、13H)、1.65 (m、J = 12.3 Hz、1H)、1.24 (d、J = 6.9 Hz、3 H)。

例 9 5 : MS: 518 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.0 - 8.94 (m、1 H)、8.68 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.08 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、7.67 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.32 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、4.41 - 4.28 (m、1 H)、3.64 - 3.57 (m、2 H)、3.14 - 3.0 (m、2 H)、2.96 (t、J = 11.2 Hz、1 H)、2.76 - 2.45 (m、9 H)、2.40 - 2.35 (m、1 H)、2.34 (s、3 H)、1.72 - 1.59 (m、1 H)、1.24 (d、J = 6.9 Hz、3 H)。

30

例 9 6 : (2 R) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - アミノ - 1 - (8 - シアノキノゾリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド & 例 9 7 : (2 S) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - アミノ - 1 - (8 - シアノキノゾリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド

【化 2 1 2】



40

【 0 3 8 0 】

5 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キナゾリン - 8 - カルボニトリルおよび 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン酸から、標

50

題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下のキラル - H P L C 上で分離させた：これに続き、以下の条件下のキラル - H P L C 上で分離させた：カラム Repaired CHIRALPAK IC-3、0.46 × 10cm、3um；移動相、E t O H 中の M t B E (0 . 1 % D E A を伴う)、2 0 m i n において 7 0 % 均一濃度、カラム Repaired Chiral Cellulose-SB、0.46 × 10cm、3um；移動相、E t O H 中のヘキサン (2 0 m m o l N H 3)、2 0 m i n において 7 0 % 均一濃度；検出器、UV 254 nm。(2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドのキラリティは無作為に割り当てられた。)

例 9 6 : MS: 422 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) 9.61 (s, 1 H)、9.37 (s, 1 H)、8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)、7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)、7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、4.07 - 3.99 (m, 1 H)、3.81 - 3.73 (m, 1 H)、3.66 - 3.58 (m, 1 H)、3.06 - 2.96 (m, 1 H)、2.80 - 2.66 (m, 2 H)、2.49 - 2.19 (m, 8 H)、2.13 (s, 3 H)、2.09 - 1.89 (m, 2 H)、1.32 - 1.18 (m, 1 H)、1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)、0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

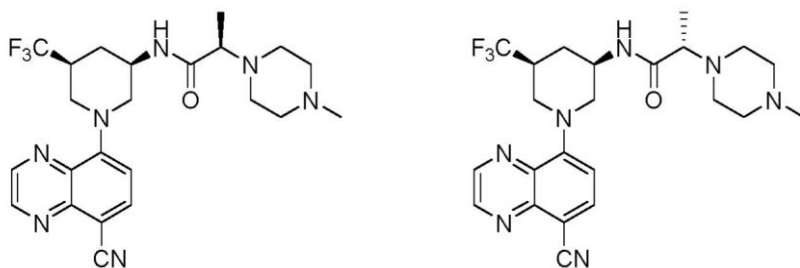
10

例 9 7 : MS: 422 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) 9.61 (s, 1H)、9.36 (s, 1H)、8.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.08-3.98 (m, 1H)、3.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H)、3.63 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、3.01 (q, J = 6.9 Hz, 1H)、2.72 (dt, J = 23.2, 11.5 Hz, 2H)、2.44 (d, J = 14.7 Hz, 4H)、2.33 (s, 4H)、2.15 (s, 3H)、2.05 (s, 1H)、1.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、1.25 (q, J = 12.0 Hz, 1H)、1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H)、0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

例 9 8 : (2 R) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド & 例 9 9 : (2 S) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド

20

【化 2 1 3】



30

【 0 3 8 1】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン酸から、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下のキラル - H P L C 上で分離させた：カラム、Repaired Chiral-ADH、0.46 × 10cm、3um；移動相、E t O H 中のヘキサン (0 . 2 % I P A)、2 0 m i n において 8 5 % 均一濃度；検出器、UV 220 nm。(2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドのキラリティは無作為に割り当てられた。)

40

例 9 8 : MS: 476 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm) 9.0 - 8.91 (m, 2 H)、8.15 (d, J = 8.3, 1.1 Hz, 1 H)、7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、4.68 - 4.60 (m, 1 H)、4.30 - 4.18 (m, 2 H)、3.16 - 3.03 (m, 2 H)、2.98 - 2.87 (m, 2 H)、2.69 - 2.64 (m, 8 H)、2.40 (s, 3 H)、2.37 - 2.29 (m, 1 H)、1.78 - 1.65 (m, 1 H)、1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).

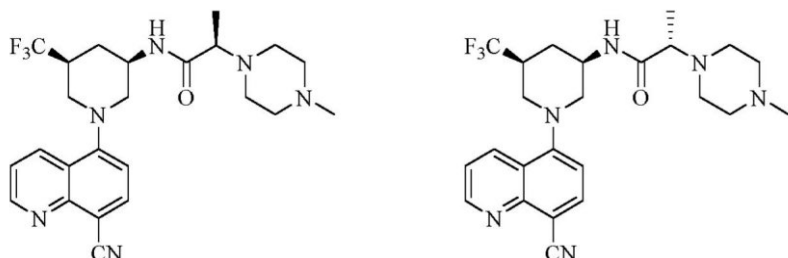
例 9 9 : MS: 476 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm) 8.97-8.91 (m, 2 H)、8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、4.69 - 4.61 (m, 1 H)、4.26 - 4.19 (m, 2 H)、3.15 - 3.03 (m, 2 H)、2.98 - 2.87 (m, 2 H)、2.80 - 2.52

50

(m, 8 H)、2.42 (s, 3 H)、2.36 - 2.29 (m, 1 H)、1.79 - 1.66 (m, 1 H)、1.28 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).

例 100 : (2R) - N - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド & 例 101 : (2S) - N - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド

【化 2 1 4】



10

【0382】

5 - [(3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリルおよび 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン酸から、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下のキラル - HPLC 上で分離させた：カラム Repaired ADH、0.46 x 10cm、3um；移動相、EtOH 中のヘキサン (0.1% DEA を伴う)、20min において 90% 均一濃度；検出器、UV 220 nm。(2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドのキラリティは無作為に割り当てられた。)

20

例 100 : MS: 475 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.04 - 8.98 (m, 1 H)、8.68 (dd, J = 8.6、1.7 Hz、1 H)、8.16 (d, J = 8.0 Hz、1 H)、7.70 (dd, J = 8.6、4.3 Hz、1 H)、7.33 (d, J = 8.0 Hz、1 H)、4.39 - 4.27 (m, 1 H)、3.74 - 3.63 (m, 2 H)、3.11 - 2.95 (m, 3 H)、2.73 - 2.41 (m, 9 H)、2.38 - 2.31 (m, 1 H)、2.30 (s, 3 H)、1.74 - 1.61 (m, 1 H)、1.25 (d, J = 6.9 Hz、3 H).

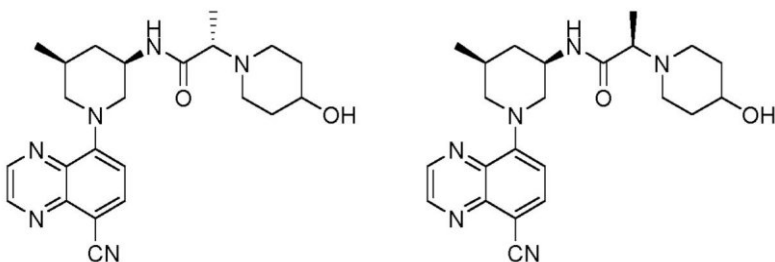
30

例 101 : MS: 475 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.04 - 8.98 (m, 1 H)、8.68 (dd, J = 8.6、1.7 Hz、1 H)、8.16 (d, J = 8.0 Hz、1 H)、7.70 (dd, J = 8.6、4.3 Hz、1 H)、7.33 (d, J = 8.0 Hz、1 H)、4.39 - 4.27 (m, 1 H)、3.74 - 3.63 (m, 2 H)、3.11 - 2.95 (m, 3 H)、2.73 - 2.41 (m, 9 H)、2.38 - 2.31 (m, 1 H)、2.30 (s, 3 H)、1.74 - 1.61 (m, 1 H)、1.25 (d, J = 6.9 Hz、3 H).

例 102 : (2S) - N - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロパンアミド & 例 103 : (2R) - N - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロパンアミド

40

【化 2 1 5】



50

【 0 3 8 3 】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロパン酸から、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下のキラル - H P L C 上で分離させた：カラム、CHIRALPAK IE-3、0.46 × 10cm、3um；移動相、E t O H 中のヘキサン (0 . 1 % D E A を伴う)、2 0 m i n において 90 % 均一濃度；検出器、UV 254 nm。(2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロパンアミドのキラリティは無作為に割り当てられた。)

例 1 0 2 : MS: 423 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.93 - 8.88 (m、2 H)、8.10 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.29 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.86 (br s、1 H)、4.41 - 4.23 (m、2 H)、4.18 - 4.13 (m、1 H)、3.66 - 3.57 (m、1 H)、3.14 - 3.05 (m、1 H)、2.89 - 2.79 (m、2 H)、2.71 (t、J = 11.7 Hz、1 H)、2.45 - 2.35 (m、1 H)、2.33 - 2.23 (m、1 H)、2.14 - 2.03 (m、3 H)、1.91 - 1.85 (m、2 H)、1.65 - 1.51 (m、2 H)、1.37 - 1.21 (m、4 H)、1.03 (d、J = 6.4 Hz、3 H).

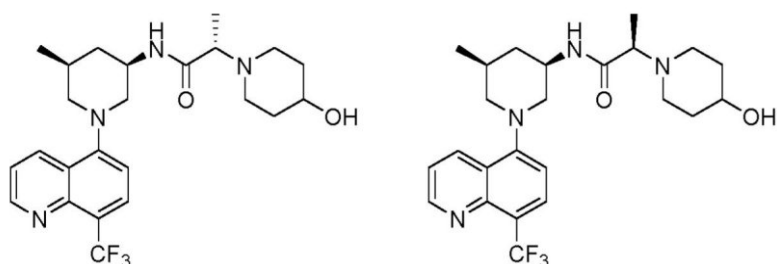
10

例 1 0 3 : MS: 423 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.94 - 8.87 (m、2H)、8.10 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.30 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.60 (s、1H)、4.32 (d、J = 22.5、12.3 Hz、2H)、4.14 (m、J = 8.4、5.7、4.1 Hz、1H)、3.62 (m、J = 9.2、4.8 Hz、1H)、3.05 (t、J = 6.9 Hz、1H)、2.87 - 2.78 (m、2H)、2.78 - 2.69 (m、1H)、2.37 (t、J = 10.6 Hz、1H)、2.27 (t、J = 10.7 Hz、1H)、2.15 - 2.05 (m、2H)、1.96 - 1.77 (m、2H)、1.59 (t、J = 11.0 Hz、2H)、1.33 - 1.28 (m、1H)、1.24 (s、3H)、1.03 (d、J = 6.4 Hz、3H).

20

例 1 0 4 : (2 S) - 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] プロパンアミド & 例 1 0 5 : (2 R) - 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] プロパンアミド

【 化 2 1 6 】



30

【 0 3 8 4 】

(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミンおよび 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロパン酸から、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下のキラル - H P L C 上で分離させた：カラム、CHIRALPAK IE-3、0.46 × 5cm、3um；移動相、E t O H 中のヘキサン (2 0 m m o l N H ₃)、2 0 m i n において 8 5 % 均一濃度；検出器、UV 254 nm。(2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロパンアミドのキラリティは無作為に割り当てられた。)

40

例 1 0 4 : MS: 465 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.94 (dd、J = 4.2、1.8 Hz、1 H)、8.66 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.03 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、.63 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.23 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、4.31 - 4.18 (m、1 H)、3.68 - 3.56 (m、2 H)、3.43 - 3.35 (m、1 H)、3.13 - 3.04 (m、1 H)、2.88 - 2.76 (m、2 H)、2.60 - 2.45 (m、2 H)、2.46 - 2.24 (m、2 H)、2.22 - 2.09 (m、2 H)、1.91 - 1.87 (m、2 H)、1.65 - 1.52 (m、2 H)、1.26 - 1.14 (m、4 H)、1.05 (d、J = 6.5 H

50

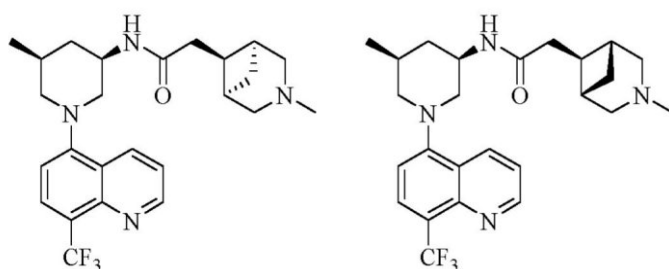
z、3 H)。

例 1 0 5 : MS: 465 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.94 (dd、J = 4.2、1.8 Hz、1H)、8.66 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.03 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.63 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.23 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.31-4.18 (m、1H)、3.62 (m、J = 12.8、11.2、4.4 Hz、2H)、3.43-3.35 (m、1H)、3.09 (m、J = 6.9 Hz、1H)、2.82 (m、J = 12.2、5.7 Hz、2H)、2.53 (m、J = 22.2、11.1 Hz、2H)、2.35 (m、J = 46.2、10.7 Hz、2H)、2.21-2.09 (m、2H)、1.87 (d、J = 13.3 Hz、2H)、1.59 (m、J = 12.6、8.0、3.3 Hz、2H)、1.27-1.14 (m、4H)、1.05 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

例 1 0 6 : N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] - 2 - [(1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル] アセトアミド & 例 1 0 7 : N - ((3 S , 5 R) - 5 - メチル - 1 - (8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - イル) - 2 - ((1 R , 5 S , 6 r) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) アセトアミド

10

【化 2 1 7】



20

【 0 3 8 5 】

(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミンおよび 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロパン酸から、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下の分取 H P L C 上で分離させた : カラム、XBridge Prep C18 OBDカラム、150 × 19mm、5um ; 移動相、水中のアセトニトリル (1 0 m m o l / L N H ₄ H C O ₃ および 0 . 1 % N H ₃ · H ₂ O を伴う) 、 8 m i n において 3 2 % ~ 6 8 % 勾配 ; 検出器、UV 254 nm。

30

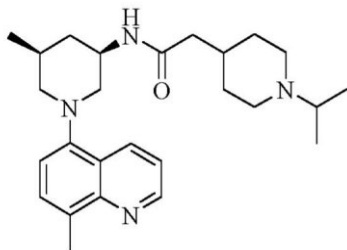
例 1 0 6 : MS: 461 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.01 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1 H)、8.52 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.05 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、7.88 (d、J = 7.4 Hz、1 H)、7.66 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.19 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、4.06 - 4.0 (m、1 H)、3.54 - 3.45 (m、1 H)、3.37 - 3.32 (m、1 H)、2.99 - 2.83 (m、2 H)、2.71 - 2.58 (m、2 H)、2.48 - 2.22 (m、6 H)、2.18 - 2.12 (m、1 H)、2.05 - 1.93 (m、5 H)、1.54 - 1.48 (m、1 H)、1.27 - 1.21 (m、1 H)、1.12 - 1.05 (m、1 H)、0.94 (d、J = 6.4 Hz、3 H)。

例 1 0 7 : MS: 461 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 8.95 (dd、J = 4.3、1.7 Hz、1H)、8.66 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.05 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.64 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.24 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.23 (s、1H)、3.64 (d、J = 11.4 Hz、2H)、3.45 (m、1H)、3.16 (d、J = 11.6 Hz、2H)、2.67 (d、J = 25.2 Hz、4H)、2.58-2.31 (m、6H)、2.16 (s、3H)、1.81 (d、J = 9.9 Hz、1H)、1.39-1.02 (m、5H)。

40

例 1 0 8 : 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アセトアミド

【化 2 1 8】



10

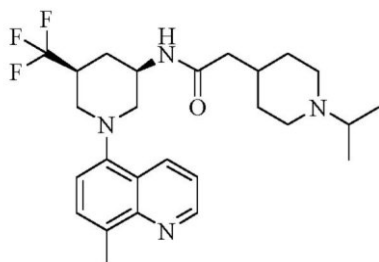
【0386】

(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-メチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩(2)および(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-酢酸から、標題化合物を合成した。MS: 423.6 [M+H]⁺。H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.91 (dd, J = 4.1, 1.8 Hz, 1H)、8.47 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H)、7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.55 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H)、7.51 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H)、7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、4.10 - 3.98 (m, 1H)、3.16 (d, J = 10.6 Hz, 1H)、2.75 - 2.65 (m, 3H)、2.65 (d, J = 1.0 Hz, 3H)、2.64 - 2.58 (m, 1H)、2.32 (dt, J = 18.3, 10.9 Hz, 2H)、2.08 - 1.99 (m, 3H)、1.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、1.56 (t, J = 12.8 Hz, 3H)、1.06 (dq, J = 24.1, 11.9 Hz, 4H)、0.93 (dd, J = 6.5, 3.5 Hz, 9H)。

20

例 109: 2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-N-[(3R, 5S)-1-(8-メチル-キノリン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-ピペリジン-3-イル]-アセトアミド

【化 2 1 9】



30

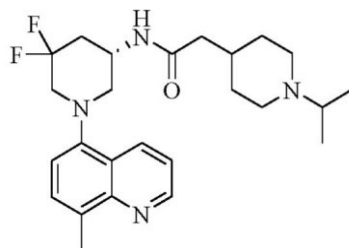
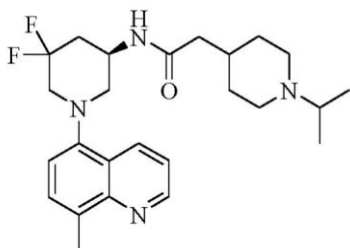
【0387】

(3R, 5S)-1-(8-メチル-キノリン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩(2)および(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-酢酸から、標題化合物を合成した。MS: 477.6。[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.93 (dd, J = 4.1, 1.8 Hz, 1H)、8.53 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H)、7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.58 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H)、7.54 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H)、7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、4.13 (s, 1H)、3.14 (s, 1H)、2.76 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、2.70 (s, 2H)、2.61 (q, J = 6.6 Hz, 1H)、2.16 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、2.08 - 1.99 (m, 2H)、1.97 (s, 2H)、1.57 (t, J = 12.5 Hz, 3H)、1.44 (q, J = 12.3 Hz, 1H)、1.08 (s, 2H)、0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

40

例 110: N-[(R)-5,5-ジフルオロ-1-(8-メチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド & 例 111: N-[(S)-5,5-ジフルオロ-1-(8-メチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イル]-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド & 例

【化 2 2 0】



10

【 0 3 8 8】

5, 5 - ジフルオロ - 1 - (8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩および (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - 酢酸から標題化合物を合成し、これに続き、以下の条件下のキラル SFC 分離を行った：カラム、IA、Prep SFC-P100；移動相、エタノール中の 0.5% ジメチルエチルアミン (D M E A)、40 / 80 bar、70 g / min；波長：240nm。

例 1 1 0：MS: 44.6 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.94 (dd、J = 4.1、1.8 Hz、1H)、8.51 (dd、J = 8.5、1.8 Hz、1H)、7.97 (d、J = 7.5 Hz、1H)、7.59 (dd、J = 8.5、4.1 Hz、1H)、7.55 (dd、J = 7.6、1.1 Hz、1H)、7.20 (d、J = 7.6 Hz、1H)、4.24 (d、J = 5.7 Hz、0H)、2.70 (d、J = 9.9 Hz、2H)、2.67 (d、J = 0.9 Hz、3H)、2.61 (p、J = 6.7 Hz、1H)、2.44 (d、J = 11.5 Hz、1H)、2.06 - 1.95 (m、5H)、1.57 (s、3H)、1.16 - 1.02 (m、2H)、0.92 (d、J = 6.6 Hz、6H)。

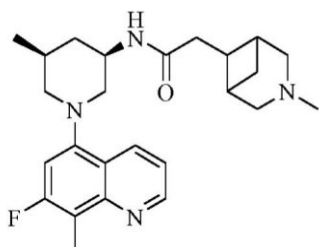
20

例 1 1 1：MS: 445.6 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.94 (dd、J = 4.1、1.8 Hz、1H)、8.51 (dd、J = 8.5、1.8 Hz、1H)、7.97 (d、J = 7.5 Hz、1H)、7.59 (dd、J = 8.5、4.1 Hz、1H)、7.55 (dd、J = 7.6、1.1 Hz、1H)、7.20 (d、J = 7.6 Hz、1H)、4.23 (d、J = 5.7 Hz、0H)、2.70 (d、J = 9.9 Hz、2H)、2.67 (d、J = 0.9 Hz、3H)、2.61 (p、J = 6.7 Hz、1H)、2.44 (d、J = 11.5 Hz、1H)、2.06 - 1.95 (m、5H)、1.56 (s、3H)、1.16 - 1.02 (m、2H)、0.92 (d、J = 6.6 Hz、6H)。

例 1 1 2：N - [(3 R , 5 S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (3 - メチル - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタ - 6 - イル) - アセトアミド

30

【化 2 2 1】



40

【 0 3 8 9】

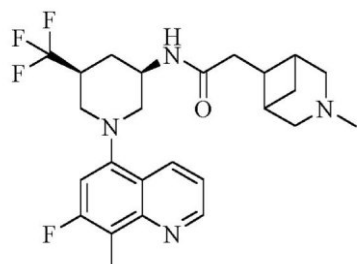
(3 R , 5 S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩および (3 - メチル - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタ - 6 - イル) - 酢酸から、標題化合物を合成した。MS: 425.6 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.93 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.44 (dt、J = 8.4、1.6 Hz、1H)、7.81 (dd、J = 23.9、7.5 Hz、1H)、7.52 (dd、J = 8.5、4.2 Hz、1H)、7.04 (d、J = 11.5 Hz、1H)、4.08 - 3.93 (m、1H)、3.20 (d、J = 11.4 Hz、1H)、2.90 - 2.71 (m、4H)、2.64 - 2.58 (m、1H)、2.53 (d、J = 2.3 Hz、3H)、2.41 - 2.31 (m、3H)、2.29 (d、J = 6.4 Hz、3H)、2.25 - 2.12 (m、3H)、2.04 - 1.92 (m、3H)、1.57 - 1.48

50

(m, 1H)、1.05 (q, J = 12.0 Hz, 1H)、0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

例 1 1 3 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (3 - メチル - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタ - 6 - イル) - アセトアミド

【化 2 2 2】



10

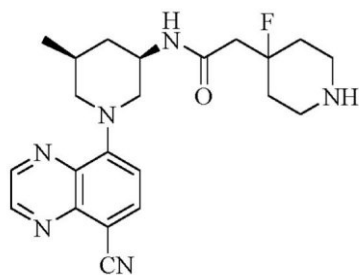
【 0 3 9 0】

(3 R , 5 S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イルアミンおよび (3 - メチル - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタ - 6 - イル) - 酢酸から、標題化合物を合成した。MS: 479.5 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H)、8.49 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H)、7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.55 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 11.3 Hz, 1H)、4.11 (dd, J = 10.8, 5.0 Hz, 2H)、3.14 (s, 1H)、2.90 - 2.70 (m, 5H)、2.62 (d, J = 13.4 Hz, 1H)、2.55 (d, J = 2.4 Hz, 3H)、2.48 - 2.34 (m, 2 H)、2.29 (s, 2H)、2.25 - 2.09 (m, 4H)、1.77 - 1.70 (m, 1H)、1.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、1.45 (q, J = 12.3 Hz, 1H)。

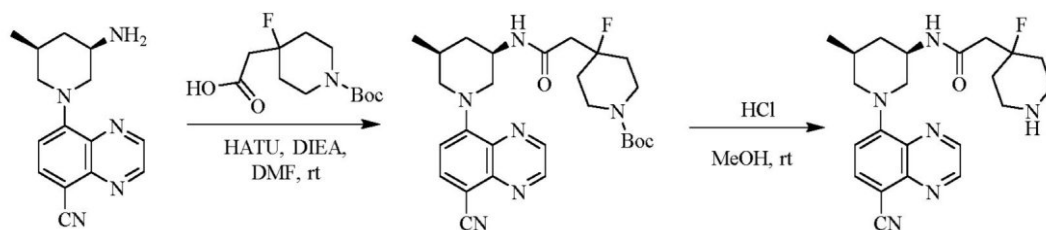
20

例 1 1 4 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

【化 2 2 3】



30



40

【 0 3 9 1】

tert - ブチル 4 - ([[(3 R) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル] カルバモイル] メチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート : DMF (3 m l) 中の 8 - [(3 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル (6 1 m g 、 0 . 2 3 m m o l) の溶液へ、 2 - [1 -

50

〔(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-フルオロピペリジン-4-イル]酢酸(211 mg、0.81 mmol)、DIEA(184 mg、1.43 mmol)、HATU(361 mg、0.95 mmol)を室温にて加えた。その結果得られる混合物を室温にて3 h 攪拌した。反応が済んだとき、それを水(10 ml)の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を酢酸エチル(30 ml × 3)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、およびNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去したことで、N-[(3R, 5S)-1-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル]-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)アセトアミドが黄色固体(60 mg、粗製)として産生され、これを、さらなる精製はせずに次のステップで使用した。

10

【0392】

N-[(3R, 5S)-1-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル]-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)アセトアミド：メタノール(3 ml)中のtert-ブチル4-([[(3R, 5S)-1-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバモイル]メチル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(60 mg、粗製)の溶液へ、塩化水素の水性溶液(6 N、1 ml、6.0 mmol)を室温にて加えた。その結果得られる混合物を室温にて3 h 攪拌した。反応が済んだとき、それを水(10 ml)の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を酢酸エチル(30 ml × 3)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、およびNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を以下の条件下の分取HPLCによって精製した：カラム、XBridge Prep C18 OBD、150 × 19mm、5μm；移動相、水中のアセトニトリル(mmol/L NH₄HCO₃および0.1% NH₃・H₂Oを伴う)、8 minにおいて15%~45%勾配；検出器、UV 254 nm。N-[(3R, 5S)-1-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル]-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)アセトアミドが黄色固体(26 mg、2ステップに対して30%)として得られた。MS: 411 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.93 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.89 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.10 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.29 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.44 - 4.27 (m、2 H)、4.17 - 4.12 (m、1 H)、2.93 - 2.86 (m、4 H)、2.78 (t、J = 11.3 Hz、1 H)、2.68 (t、J = 11.6 Hz、1 H)、2.53 (d、J = 16.0 Hz、2 H)、2.17 - 1.67 (m、6 H)、1.33 - 1.16 (m、1 H)、1.02 (d、J = 6.5 Hz、3 H)。

20

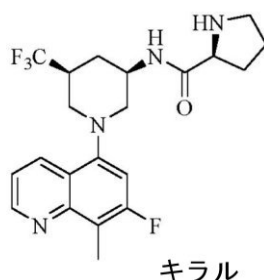
30

【0393】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例115：(2S)-N-[(3R, 5S)-1-(7-フルオロ-8-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル]ピロリジン-2-カルボキサミド

【化224】



40

【0394】

(3R, 5S)-1-(7-フルオロ-8-メチルキノリン-5-イル)-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-アミンおよび(2S)-1-[(tert-ブトキシ)カ

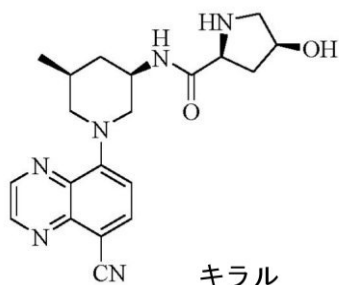
50

ルボニル]ピロリジン - 2 - カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 425 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 8.98 - 8.93 (m、1 H)、8.50 (dd、J = 8.4、1.8 Hz、1 H)、8.04 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、7.55 (dd、J = 8.5、4.2 Hz、1 H)、7.21 (d、J = 11.3 Hz、1 H)、4.17 - 4.12 (m、1 H)、3.54 - 3.46 (m、1 H)、3.27 - 3.06 (m、3 H)、2.87 - 2.75 (m、3 H)、2.66 - 2.57 (m、1 H)、2.55 (d、J = 2.3 Hz、3 H)、2.17 - 2.09 (m、1 H)、2.02 - 1.87 (m、1 H)、1.72 - 1.51 (m、4 H)。

例 1 1 6 : (2S, 4S) - N - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 2 5】

10



20

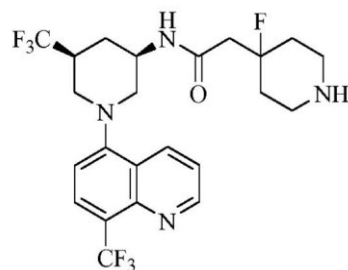
【0395】

8 - [(3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル]キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび(2S, 4S) - 1 - [(tert - ブトキシ)カルボニル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 381 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.91 - 8.87 (m、2 H)、8.09 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.28 (d、J = 8.5 Hz、1 H)、4.45 - 4.23 (m、3 H)、4.15 - 4.09 (m、1 H)、3.71 - 3.61 (m、1 H)、3.05 - 2.90 (m、2 H)、2.86 - 2.57 (m、2 H)、2.40 - 2.25 (m、1 H)、2.16 - 2.01 (m、2 H)、1.91 - 1.81 (m、1 H)、1.37 - 1.23 (m、1 H)、1.02 (d、J = 6.4 Hz、3 H)。

例 1 1 7 : 2 - (4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - N - [(3R, 5S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル]ピペリジン - 3 - イル]アセトアミド

30

【化 2 2 6】



40

【0396】

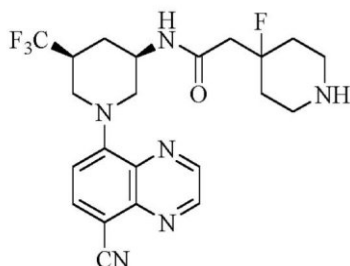
tert - ブチル 4 - フルオロ - 4 - ([(3R, 5S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル]ピペリジン - 3 - イル]カルバモイル}メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートおよびジオキサン中の塩化水素から、標題化合物を調製した。MS: 507 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.07 - 9.01 (m、1 H)、8.60 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.11 (dd、J = 16.0、7.7 Hz、2 H)、7.71 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.32 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、4.22 - 4.05 (m、1 H)、3.54 - 3.47 (m、2 H)、3.24 - 3.20 (m、2 H)、2.89 (t、J = 11.5 Hz、1 H)

50

、2.79 - 2.55 (m, 5 H)、2.43 (d, J = 18.7 Hz, 2 H)、2.22 - 2.14 (m, 1 H)、1.78 - 1.45 (m, 5 H)。

例 1 1 8 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

【化 2 2 7】



10

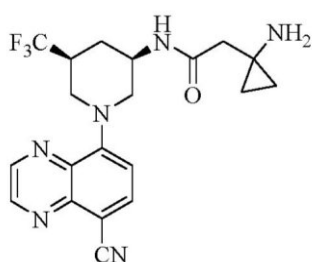
【 0 3 9 7 】

tert - ブチル 4 - ({ [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] カルバモイル } メチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートおよびジオキサン中の塩化水素から、標題化合物を調製した。MS: 465 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.04 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.96 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、8.14 (d, J = 7.2 Hz, 1 H)、7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、4.71 - 4.61 (m, 1 H)、4.17 - 3.90 (m, 2 H)、3.10 (t, J = 11.9 Hz, 1 H)、2.99 - 2.93 (m, 1 H)、2.84 (t, J = 11.5 Hz, 1 H)、2.76 - 2.59 (m, 4 H)、2.51-2.40 (m, 2 H)、2.17 - 2.08 (m, 2 H)、1.80 - 1.45 (m, 5 H)。

20

例 1 1 9 : 2 - (1 - アミノシクロプロピル) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

【化 2 2 8】



30

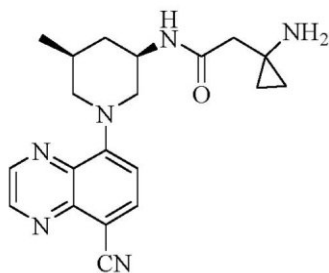
【 0 3 9 8 】

tert - ブチル N - [1 - ({ [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] カルバモイル } メチル) シクロプロピル] カルバマートおよびジオキサン中の塩化水素から、標題化合物を調製した。MS: 419 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.0 - 8.91 (m, 2 H)、8.14 (d, J = 8.4, 1.8 Hz, 1 H)、7.35 (d, J = 8.4, 1.5 Hz, 1 H)、4.67 (d, J = 11.7 Hz, 1 H)、4.31 - 4.17 (m, 2 H)、3.15 - 2.78 (m, 3 H)、2.37 - 2.33 (m, 3 H)、1.66 - 1.57 (m, 1 H)、0.70 - 0.63 (m, 2 H)、0.63 - 0.53 (m, 2 H)。

40

例 1 2 0 : 2 - (1 - アミノシクロプロピル) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

【化 2 2 9】



10

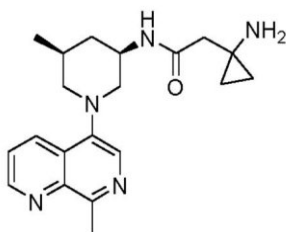
【 0 3 9 9】

tert - ブチル N - [1 - ({ [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] カルバモイル } メチル) シクロプロピル] カルバマートおよび ジオキサンの塩化水素から、標題化合物を調製した。MS: 365 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.02 - 8.86 (m、2 H)、8.10 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.30 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.43 - 4.29 (m、2 H)、4.23 - 4.11 (m、1 H)、2.85 - 2.61 (m、2 H)、2.57 (s、2 H)、2.16 - 2.03 (m、2 H)、1.26 - 1.16 (m、1 H)、1.08 - 0.96 (m、5 H)、0.95 - 0.82 (m、2 H)。

例 1 2 1 : 2 - (1 - アミノシクロプロピル) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - メチル - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

20

【化 2 3 0】



30

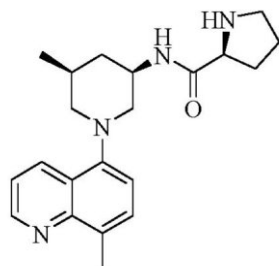
【 0 4 0 0】

tert - ブチル N - [1 - ({ [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - メチル - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - イル] カルバモイル } メチル) シクロプロピル] カルバマートおよびジオキサン中の塩化水素から、標題化合物を調製した。MS: 354 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.02 (dd、J = 4.1、1.7 Hz、1 H)、8.61 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1 H)、8.05 (s、1 H)、7.79 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、4.30 - 4.17 (m、1 H)、3.62 - 3.54 (m、1 H)、3.33 - 3.29 (m、1 H)、2.96 (s、3 H)、2.58 - 2.42 (m、2 H)、2.33 (s、2 H)、2.22 - 2.07 (m、2 H)、1.25 - 1.11 (m、1 H)、1.05 (d、J = 6.4 Hz、3 H)、0.66 - 0.61 (m、2 H)、0.59 - 0.49 (m、2 H)。

40

例 1 2 2 : (2 S) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - メチルキノリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - イル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 3 1】



10

【 0 4 0 1】

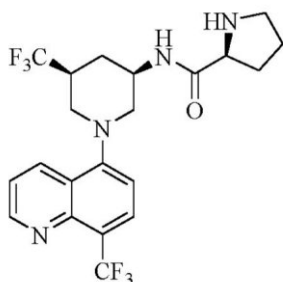
tert - ブチル (2 S) - 2 - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - メチルキノリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - イル] カルバモイル } ピロリジン - 1 - カルボキシレートおよびジオキサン中の塩化水素から、標題化合物を調製した。MS: 353 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 8.91 (dd、J = 4.1、1.8 Hz、1 H)、8.47 (dd、J = 8.5、1.8 Hz、1 H)、7.84 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、7.59 - 7.48 (m、2 H)、7.09 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、4.03 - 3.98 (m、1 H)、3.51 - 3.43 (m、1 H)、3.30 - 3.23 (m、1 H)、3.19 - 3.12 (m、1 H)、2.85 - 2.72 (m、3 H)、2.64 (s、3 H)、2.44 (t、J = 10.7 Hz、1 H)、2.30 (t、J = 11.2 Hz、1 H)、2.12 - 1.86 (m、2 H)、1.68 - 1.50 (m、3 H)、1.18 - 1.05 (m、1 H)、0.94 (d、J = 6.5 Hz、3 H)。

20

例 1 2 3 : (2 S) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 3 2】



30

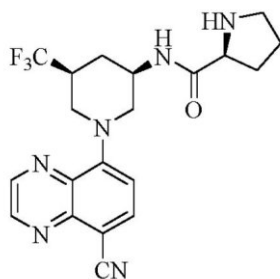
【 0 4 0 2】

tert - ブチル (2 S) - 2 - { [(3 R , 5 S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバモイル } ピロリジン - 1 - カルボキシレートおよびジオキサン中の塩化水素から、標題化合物を調製した。MS: 461 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.0 - 8.94 (m、1 H)、8.69 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.08 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.67 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.32 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、4.37 - 4.26 (m、1 H)、3.67 - 3.57 (m、3 H)、3.19 - 2.80 (m、4 H)、2.65 (t、J = 11.1 Hz、1 H)、2.40 - 2.32 (m、1 H)、2.21 - 2.09 (m、1 H)、1.85 - 1.70 (m、3 H)、1.70 - 1.56 (m、1 H)。

40

例 1 2 4 : (2 S) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 3 3】



10

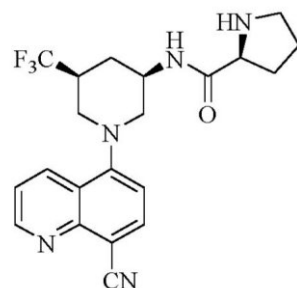
【 0 4 0 3】

tert - ブチル (2 S) - 2 - { [(3 R , 5 S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバモイル } ピロリジン - 1 - カルボキシレートおよびジオキサン中の塩化水素から、標題化合物を調製した。MS: 419 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.94 (dd、J = 16.6、1.8 Hz、2 H)、8.13 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.33 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.67 - 4.59 (m、1 H)、4.27 - 4.15 (m、2 H)、3.71 - 3.63 (m、1 H)、3.11 - 2.82 (m、5 H)、2.37 - 2.30 (m、1 H)、2.25 - 2.09 (m、1 H)、1.88 - 1.57 (m、4 H)。

例 1 2 5 : (2 S) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド

20

【化 2 3 4】



30

【 0 4 0 4】

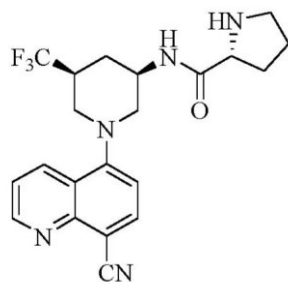
tert - ブチル (2 S) - 2 - { [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] カルバモイル } ピロリジン - 1 - カルボキシレートおよびジオキサン中の塩化水素から、標題化合物を調製した。

MS: 418 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.99 (dd、J = 4.3、1.7 Hz、1 H)、8.66 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1 H)、8.15 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.68 (dd、J = 8.6、4.3 Hz、1 H)、7.31 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、4.43 - 4.21 (m、1 H)、3.69 - 3.56 (m、3 H)、3.15 - 2.82 (m、4 H)、2.65 (t、J = 11.2 Hz、1 H)、2.39 - 2.29 (m、1 H)、2.21 - 2.06 (m、1 H)、1.87 - 1.50 (m、4 H)。

例 1 2 6 : (2 R) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド

40

【化 2 3 5】



50

【0405】

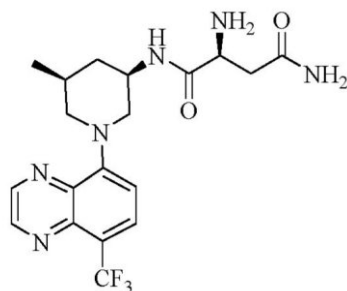
tert - ブチル (2R) - 2 - { [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] カルバモイル } ピロリジン - 1 - カルボキシレートおよびジオキサン中の塩化水素から、標題化合物を調製した。

MS: 418 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.01 (dd、J = 4.3、1.7 Hz、1 H)、8.67 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1 H)、8.17 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.69 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.33 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、4.37 - 4.25 (m、1 H)、3.74 - 3.59 (m、3 H)、3.17 - 2.86 (m、4 H)、2.67 (t、J = 11.2 Hz、1 H)、2.39 - 2.32 (m、1 H)、2.19 - 2.07 (m、1 H)、1.87 - 1.50 (m、4 H).

10

例 127: (2S) - 2 - アミノ - N - [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] ブタンジアミド

【化236】



20

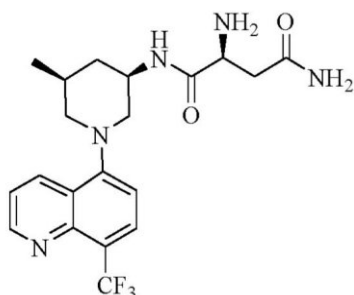
【0406】

tert - ブチル N - [(1S) - 2 - カルバモイル - 1 - { [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバモイル } エチル] カルバマートおよびジオキサン中の塩化水素から、標題化合物を調製した。MS: 425 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.94 - 8.83 (m、2 H)、8.03 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.28 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、4.27 - 3.97 (m、3 H)、3.70 - 3.59 (m、1 H)、2.77 - 2.41 (m、4 H)、2.17 - 2.04 (m、2 H)、1.31 - 1.15 (m、1 H)、1.01 (d、J = 6.4 Hz、3 H).

30

例 128: (2S) - 2 - アミノ - N - [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] ブタンジアミド

【化237】



40

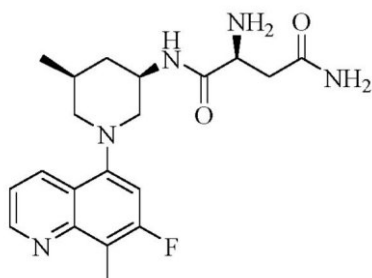
【0407】

tert - ブチル N - [(1S) - 2 - カルバモイル - 1 - { [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバモイル } エチル] カルバマートおよびジオキサン中の塩化水素から、標題化合物を調製した。MS: 424 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.97 - 8.91 (m、1 H)、8.66 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.04 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、7.63 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.23 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、4.25 - 4.21 (m、1 H)、3.68

50

- 3.59 (m, 2 H)、3.43 - 3.36 (m, 1 H)、2.67 - 2.44 (m, 4 H)、2.20 - 2.11 (m, 2 H)、1.26 - 1.13 (m, 1 H)、1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。

例 1 2 9 : (2 S) - 2 - アミノ - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] ブタンジアミド
【化 2 3 8】



10

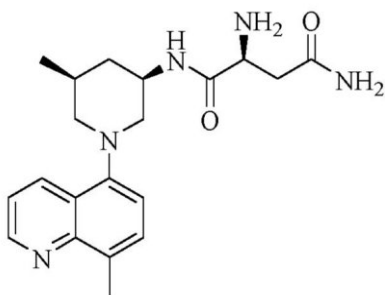
【 0 4 0 8 】

tert - ブチル N - [(1 S) - 2 - カルバモイル - 1 - { [(3 R , 5 S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] カルバモイル } エチル] カルバマートおよびジオキサン中の塩化水素から、標題化合物を調製した。MS: 388 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 8.95 - 8.87 (m, 1 H)、8.46 - 8.37 (m, 1 H)、7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.50 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1 H)、7.35 (br s, 1 H)、7.01 (d, J = 11.6 Hz, 1 H)、6.81 (br s, 1 H)、4.03 - 3.94 (m, 1 H)、3.47 - 3.37 (m, 2 H)、3.23 - 3.13 (m, 1 H)、2.54 - 2.47 (m, 3 H)、2.46 - 2.24 (m, 3 H)、2.21 - 1.89 (m, 3 H)、1.83 (br s, 2 H)、1.17 - 0.99 (m, 1 H)、0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。

20

例 1 3 0 : (2 S) - 2 - アミノ - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - メチルキノリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - イル] ブタンジアミド

【化 2 3 9】



30

【 0 4 0 9 】

tert - ブチル N - [(1 S) - 2 - カルバモイル - 1 - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - メチルキノリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - イル] カルバモイル } エチル] カルバマートおよびジオキサン中の塩化水素から、標題化合物を調製した。MS: 370 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 8.93 - 8.87 (m, 1 H)、8.47 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1 H)、7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1 H)、7.58 - 7.47 (m, 2 H)、7.36 (br s, 1 H)、7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)、6.83 (br s, 1 H)、4.06 - 3.94 (m, 1 H)、3.48 - 3.41 (m, 3 H)、3.20 - 3.11 (m, 1 H)、2.64 (s, 3 H)、2.45 - 2.25 (m, 4 H)、2.21 - 1.88 (m, 3 H)、1.15 - 1.02 (m, 1 H)、0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)。

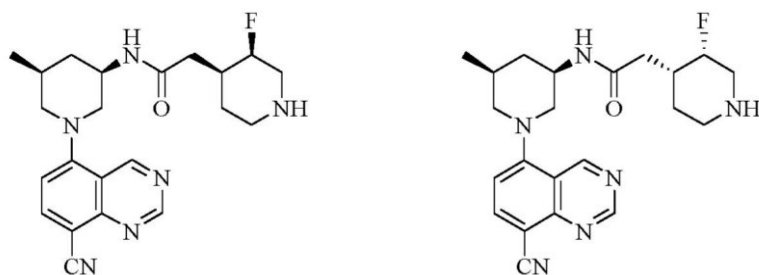
40

例 1 3 1 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキナゾリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 4 S) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] アセトアミド & 例 1 3 2 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキナゾリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 S , 4 R) - 3 - フルオ

50

ロピペリジン - 4 - イル] アセトアミド

【化 2 4 0】



10

【 0 4 1 0】

5 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キナゾリン - 8 - カルボニトリルおよび 2 - { 1 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル } 酢酸から、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下の分取 H P L C 上で分離させた：カラム、Repaired CHIRALPAK ID-3、0.46 × 10cm、3μm；移動相、E t O H 中の M t B E (0 . 1 % D E A を伴う)、2 0 m i n において 8 0 % 均一濃度；検出器、UV 254 nm。

例 1 3 1 : MS: 411 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.61 (s、1H)、9.36 (s、1H)、8.41 - 8.33 (m、1H)、8.06 - 7.95 (m、1H)、7.30 - 7.21 (m、1H)、4.52 (s、0H)、4.40 (s、0H)、4.10 - 3.91 (m、0H)、3.85 - 3.76 (m、1H)、3.67 - 3.57 (m、1H)、3.10 - 2.99 (m、1H)、2.90 - 2.79 (m、1H)、2.76 - 2.59 (m、3H)、2.50 - 2.37 (m、2H)、2.28 - 1.91 (m、5H)、1.37 - 1.04 (m、3H)、0.94 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

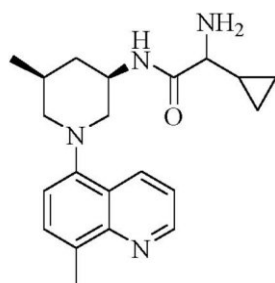
20

例 1 3 2 : MS: 411 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.61 (s、1 H)、9.36 (s、1 H)、8.37 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、8.0 (d、J = 7.1 Hz、1 H)、7.25 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.46 (d、J = 49.4 Hz、1 H)、4.04 - 4.0 (m、1 H)、3.85 - 3.78 (m、1 H)、3.67 - 3.59 (m、1 H)、3.09 - 2.98 (m、1 H)、2.92 - 2.84 (m、1 H)、2.76 - 2.55 (m、5 H)、2.25 - 2.15 (m、1 H)、2.13 - 1.89 (m、4 H)、1.37 - 1.32 (m、2 H)、1.22 - 1.09 (m、1 H)、0.94 (d、J = 6.4 Hz、3 H)。

例 1 3 3 : 2 - アミノ - 2 - シクロプロピル - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アセトアミド

30

【化 2 4 1】



40

【 0 4 1 1】

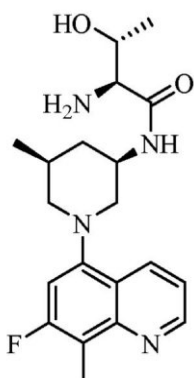
(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩および tert - ブトキシカルボニルアミノ - シクロプロピル - 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 353.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8 . 91 (dd、J = 4.1、1.8 Hz、1H)、8.48 (ddd、J = 8.4、1.8、0.8 Hz、1H)、7.67 (t、J = 7.5 Hz、1H)、7.55 (dd、J = 8.5、4.1 Hz、1H)、7.52 (dt、J = 7.6、1.0 Hz、1H)、7 . 08 (d、J = 7.6 Hz、1H)、4.05 (s、1H)、3.17 (d、J = 11.3 Hz、1H)、2.69 - 2.64 (m、3H)、2.36 (dtd、J = 30.4、10.9、5.1 Hz、3H)、1.98 (d、J = 12.7 Hz、1H)、1.67 (s、1H)、1.09 (qd、J = 12.0、4.6 Hz、1H)、0.95 (dd、J = 6.5、1.2 Hz、3H)、0.88 (d

50

ddd、 $J = 9.9$ 、 7.8 、 4.8 、 2.4 Hz、 $1H$)、 $0.41 - 0.27$ (m、 $3H$)、 $0.25 - 0.13$ (m、 $1H$) .

例 1 3 4 : (2 S , 3 R) - 2 - アミノ - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (7 - フルオロ
- 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 3 - ヒド
ロキシ - プチルアミド

【化 2 4 2】



10

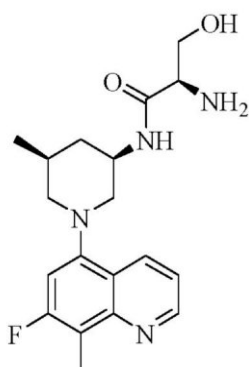
【 0 4 1 2】

(3 R , 5 S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチ
ル - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩および (2 S , 3 R) - 2 - tert - ブトキシ
カルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 酪酸から、標題化合物を調製した。MS: 375.5 [M+H]
 $^+$ 。 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 8.97 (d、 $J = 3.6$ Hz、 $1H$)、 8.61 (s、 $1H$)、 8.50 (s
、 $1H$)、 8.10 (s、 $3H$)、 7.56 (s、 $1H$)、 7.07 (d、 $J = 11.5$ Hz、 $1H$)、 4.10 (s、 $1H$)、 3.88
(q、 $J = 6.6$ Hz、 $1H$)、 3.45 (s、 $3H$)、 3.39 (q、 $J = 7.0$ Hz、 $1H$)、 3.24 (d、 $J = 10.7$
Hz、 $1H$)、 2.55 (d、 $J = 2.2$ Hz、 $3H$)、 $2.48 - 2.37$ (m、 $1H$)、 2.03 (d、 $J = 14.4$ Hz、 $2H$
)、 $1.20 - 1.03$ (m、 $5H$)、 0.96 (d、 $J = 6.4$ Hz、 $3H$) .

20

例 1 3 5 : (R) - 2 - アミノ - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メ
チル - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ -
プロピオンアミド

【化 2 4 3】



30

40

【 0 4 1 3】

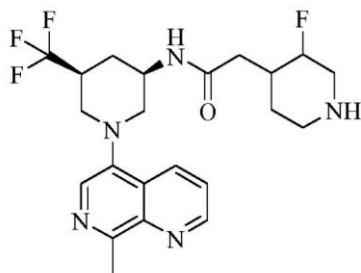
(3 R , 5 S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 5 - メ
チル - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩および boc - D - Ser - OH から、標題化
合物を合成した。MS: 361.4 [M+H] $^+$ 。 1H NMR (400 MHz、重水素オキシド) 9.23 (dd、
 $J = 8.5$ 、 1.6 Hz、 $1H$)、 8.98 (dd、 $J = 5.6$ 、 1.5 Hz、 $1H$)、 7.94 (dd、 $J = 8.5$ 、 5.6 Hz
、 $1H$)、 7.31 (d、 $J = 11.5$ Hz、 $1H$)、 4.22 (s、 $1H$)、 4.06 (dd、 $J = 5.5$ 、 4.1 Hz、 $1H$)、
 $3.97 - 3.82$ (m、 $2H$)、 3.71 (s、 $1H$)、 3.51 (d、 $J = 8.7$ Hz、 $1H$)、 3.34 (d、 $J = 11.9$ Hz
、 $1H$)、 2.64 (t、 $J = 11.0$ Hz、 $1H$)、 2.55 (d、 $J = 1.7$ Hz、 $3H$)、 2.47 (t、 $J = 11.5$ Hz、 $1H$)

50

z、1H)、2.14 (d、J = 11.5 Hz、2H)、1.15 (q、J = 12.6 Hz、1H)、0.95 (d、J = 6.3 Hz、3H)。

例 1 3 6 : 2 - (3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - メチル - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - アセトアミド

【化 2 4 4】



10

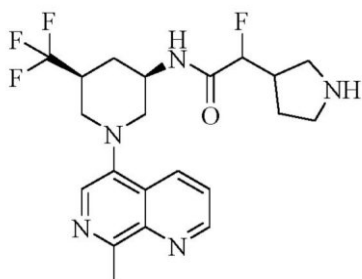
【0 4 1 4】

(3 R , 5 S) - 1 - (8 - メチル - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イルアミンおよび 4 - カルボキシメチル - 3 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、標題化合物を合成した。MS: 454.3 [M+H]⁺。

20

例 1 3 7 : 2 - フルオロ - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - メチル - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - ピロリジン - 3 - イル - アセトアミド

【化 2 4 5】



30

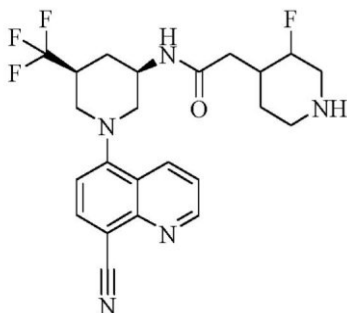
【0 4 1 5】

(3 R , 5 S) - 1 - (8 - メチル - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イルアミンおよび 3 - (カルボキシ - フルオロ - メチル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、標題化合物を調製した。MS: 439.2 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.98 - 8.94 (m、1H)、8.49 - 8.44 (m、1H)、8.32 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.88 (d、J = 2.7 Hz、1H)、7.83 (ddd、J = 8.5、4.2、1.5 Hz、1H)、7.41 - 7.36 (m、1H)、4.20 (s、2H)、4.04 (s、3H)、2.90 - 2.64 (m、6H)、2.11 (s、2H)、1.65 (s、3H)、1.15 (s、3H)、0.84 (s、3H)。

40

例 1 3 8 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - アセトアミド

【化 2 4 6】



10

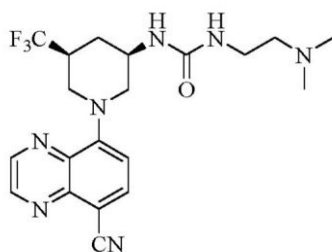
【 0 4 1 6】

5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリルおよび 4 - カルボキシメチル - 3 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、類似したやり方で調製した。MS: 464.3 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H)、8.58 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.72 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H)、7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、4.15 (s, 2H)、3.57 (d, J = 11.7 Hz, 2H)、3.20 (s, 2H)、2.94 (t, J = 11.6 Hz, 2H)、2.13 (dt, J = 49.4, 7.2 Hz, 5H)、1.50 (q, J = 12.1 Hz, 2H)、1.30 (s, 3H).

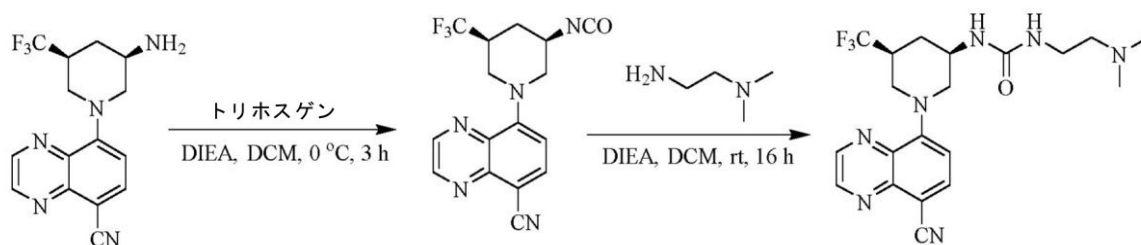
20

例 1 3 9 : 1 - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] 尿素

【化 2 4 7】



30



40

【 0 4 1 7】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - イソシアナート - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル: 0 にて、ジクロロメタン (8 m l) 中の 8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル (9 4 m g 、 0 . 2 9 m m o l) および D I E A (1 1 5 m g 、 0 . 8 9 m m o l) の溶液へ、トリホスゲン (7 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を 0 にて滴加した。その結果得られる混合物を 0 にて 3 h 攪拌し、および次いで減圧下で濃縮したことで、8 - [(3 R , 5 S) - 3 - イソシアナート - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルが薄黄色固体 (5 4 m g 、 粗製) として産生され、これを、さらなる精製はせずに次のステップで使用

50

した。MS: 348.2 [M+H]⁺。

【0418】

1 - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] 尿素: ジクロロメタン (8 ml) 中の 8 - [(3R, 5S) - 3 - イソシアナート - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル (54 mg、粗製の) の溶液へ、DIEA (115 mg、0.89 mmol) および (2 - アミノエチル) ジメチルアミン (6 mg、0.07 mmol) を室温にて加えた。その結果得られる混合物を室温にて 16 h 攪拌した。反応が済んだとき、それを水 (5 ml) の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を酢酸エチル (30 ml × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を以下の条件下の分取 HPLC によって精製した: カラム、XBridge Prep C18 OBD カラム、150 × 19mm、5μm; 移動相、水中のアセトニトリル (10 mmol / L NH₄HCO₃ および 0.1% NH₃ · H₂O を伴う)、8 min において 15% ~ 40% 勾配; 検出器、UV 254 nm。1 - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル] - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] 尿素が薄黄色固体 (23 mg、2 ステップに対して 18%) として得られた。MS: 436 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.07 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.99 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.26 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.39 (d、J = 8.5 Hz、1 H)、6.32 (d、J = 7.3 Hz、1 H)、5.89 - 5.79 (m、1 H)、4.78 - 4.68 (m、1 H)、4.20 - 4.10 (m、1 H)、3.91 - 3.76 (m、1 H)、3.27 - 2.75 (m、5 H)、2.33 - 2.23 (m、2 H)、2.19 - 2.13 (m、7 H)、1.57 - 1.43 (m、1 H)。

10

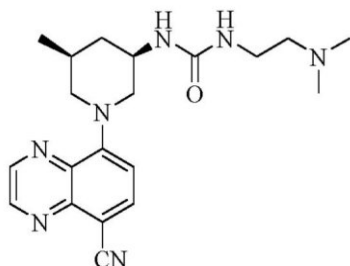
20

【0419】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 140: 1 - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] 尿素

【化248】



30

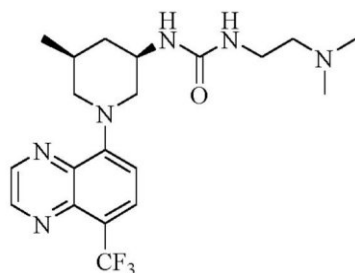
【0420】

8 - [(3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル および (2 - アミノエチル) ジメチルアミン から、標題化合物を調製した。MS: 382 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.03 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.94 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.19 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.31 (d、J = 8.6 Hz、1 H)、6.14 (d、J = 7.3 Hz、1 H)、5.79 - 5.72 (m、1 H)、4.43 - 4.36 (m、1 H)、4.30 - 4.22 (m、1 H)、3.72 - 3.68 (m、1 H)、3.16 - 3.0 (m、2 H)、2.75 - 2.63 (m、2 H)、2.29 - 2.22 (m、2 H)、2.14 (s、6 H)、2.0 - 1.76 (m、2 H)、1.12 - 0.98 (m、1 H)、0.90 (d、J = 6.5 Hz、3 H)。

40

例 141: 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] 尿素

【化 2 4 9】



10

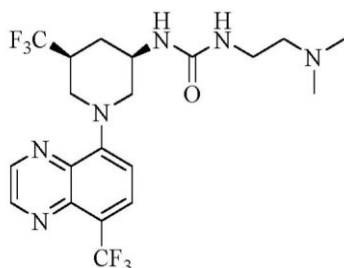
【 0 4 2 1】

(3R, 5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノキサリン-5-イル]ピペリジン-3-アミンおよび(2-アミノエチル)ジメチルアミンから、標題化合物を調製した。MS: 425 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.01 - 8.95 (m、2 H)、8.06 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.29 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、6.12 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、5.81 - 5.71 (m、1 H)、4.26 - 4.10 (m、2 H)、3.77 - 3.71 (m、1 H)、3.19 - 3.01 (m、2 H)、2.66 - 2.52 (m、2 H)、2.32 - 2.22 (m、2 H)、2.15 (s、6 H)、1.98 - 1.92 (m、2 H)、1.10 - 0.96 (m、1 H)、0.92 (d、J = 6.3 Hz、3 H)。

例 1 4 2 : 3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-[(3R, 5S)-5-(トリフルオロメチル)-1-[8-(トリフルオロメチル)キノキサリン-5-イル]ピペリジン-3-イル]尿素

20

【化 2 5 0】



30

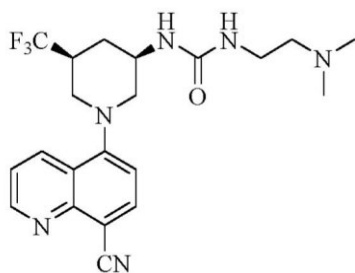
【 0 4 2 2】

(3R, 5S)-5-(トリフルオロメチル)-1-[8-(トリフルオロメチル)キノキサリン-5-イル]ピペリジン-3-アミンおよび(2-アミノエチル)ジメチルアミンから、標題化合物を調製した。MS: 479 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.04 - 8.98 (m、2 H)、8.10 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.37 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、6.30 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、5.83 (t、J = 5.3 Hz、1 H)、4.59 - 4.50 (m、1 H)、4.12 - 4.01 (m、1 H)、3.90 - 3.84 (m、1 H)、3.22 - 2.85 (m、4 H)、2.75 (t、J = 11.3 Hz、1 H)、2.32 - 2.22 (m、2 H)、2.22 - 2.19 (m、1 H)、2.15 (s、6 H)、1.53 - 1.36 (m、1 H)。

40

例 1 4 3 : 1-[(3R, 5S)-1-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル]-3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]尿素

【化 2 5 1】



10

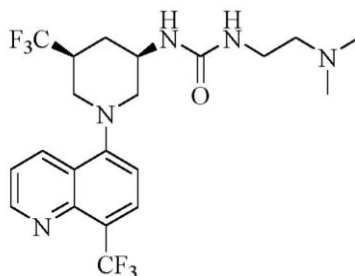
【 0 4 2 3】

5 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリルおよび (2 - アミノエチル) ジメチルアミンから、標題化合物を調製した。MS: 435 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.09 - 9.03 (m、1 H)、8.58 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1 H)、8.25 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.71 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.31 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、6.28 (d、J = 7.3 Hz、1 H)、5.79 (t、J = 5.4 Hz、1 H)、3.99 - 3.94 (m、1 H)、3.59 - 3.56 (m、2 H)、3.25 - 3.01 (m、3 H)、2.93 (t、J = 11.5 Hz、1 H)、2.57 (t、J = 11.1 Hz、1 H)、2.31 - 2.17 (m、3 H)、2.12 (s、6 H)、1.46 - 1.33 (m、1 H)。

20

例 1 4 4 : 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - [(3 R , 5 S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] 尿素

【化 2 5 2】



30

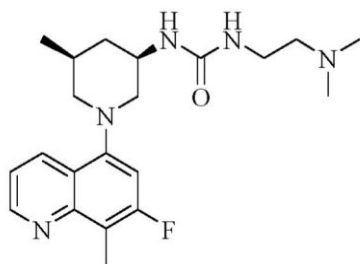
【 0 4 2 4】

(3 R , 5 S) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミンおよび (2 - アミノエチル) ジメチルアミンから、標題化合物を調製した。MS: 478 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.08 - 9.0 (m、1 H)、8.60 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.08 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、7.71 (dd、J = 8.6、4.1 Hz、1 H)、7.32 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、6.31 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、5.83 (t、J = 5.4 Hz、1 H)、4.02 - 3.96 (m、1 H)、3.55 - 3.46 (m、2 H)、3.27 - 3.03 (m、3 H)、2.87 (t、J = 11.4 Hz、1 H)、2.61 - 2.51 (m、1 H)、2.36 - 2.25 (m、2 H)、2.25 - 2.20 (m、1 H)、2.17 (s、6 H)、1.49 - 1.30 (m、1 H)。

40

例 1 4 5 : 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - [(3 R , 5 S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] 尿素

【化 2 5 3】



10

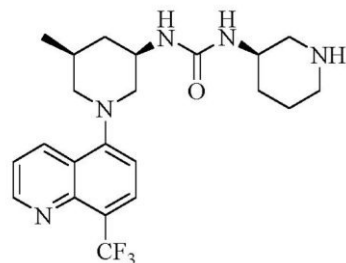
【 0 4 2 5】

(3R, 5S) - 1 - (7 - フルオロ - 8 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミンおよび (2 - アミノエチル) ジメチルアミンから、標題化合物を調製した。MS: 388 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 8.98 - 8.90 (m、1 H)、8.44 (dd、J = 8.5、1.8 Hz、1 H)、7.53 (dd、J = 8.5、4.2 Hz、1 H)、7.04 (d、J = 11.5 Hz、1 H)、6.09 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、5.73 (t、J = 5.4 Hz、1 H)、3.88 - 3.79 (m、1 H)、3.48 - 3.39 (m、1 H)、3.25 - 3.16 (m、1 H)、3.16 - 2.98 (m、2 H)、2.57 - 2.51 (m、3 H)、2.41 - 2.21 (m、4 H)、2.13 (s、6 H)、2.03 - 1.93 (m、2 H)、1.02 - 0.84 (m、4 H)。

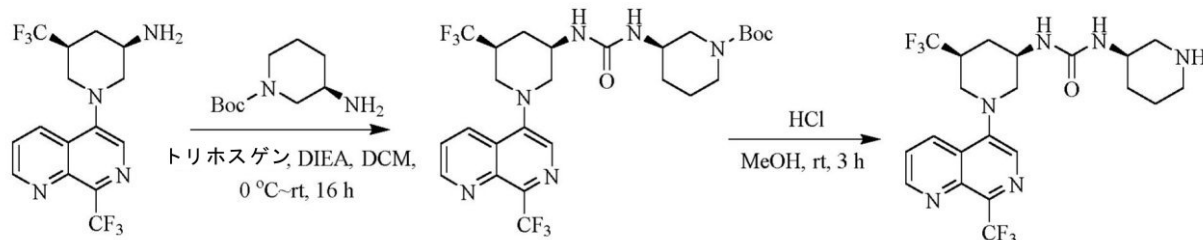
20

例 1 4 6 : 3 - [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] - 1 - [(3R) - ピペリジン - 3 - イル] 尿素

【化 2 5 4】



30



【 0 4 2 6】

40

tert - ブチル (3R) - 3 - ([[(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバモイル] アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート : 0 にて、ジクロロメタン (10 ml) 中の (3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミン (92 mg、0.28 mmol) および DIEA (77 mg、0.60 mmol) への溶液へ、ジクロロメタン (5 ml) 中のトリホスゲン (29 mg、0.10 mmol) の溶液へを滴加した。その結果得られる混合物を 0 にて 3 h 攪拌し、および次いで tert - ブチル (3R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (60 mg、0.30 mmol) を加えた。その結果得られる溶液を、室温にて追加の 16 h 攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したことで、tert - ブチル (3R) - 3 - (

50

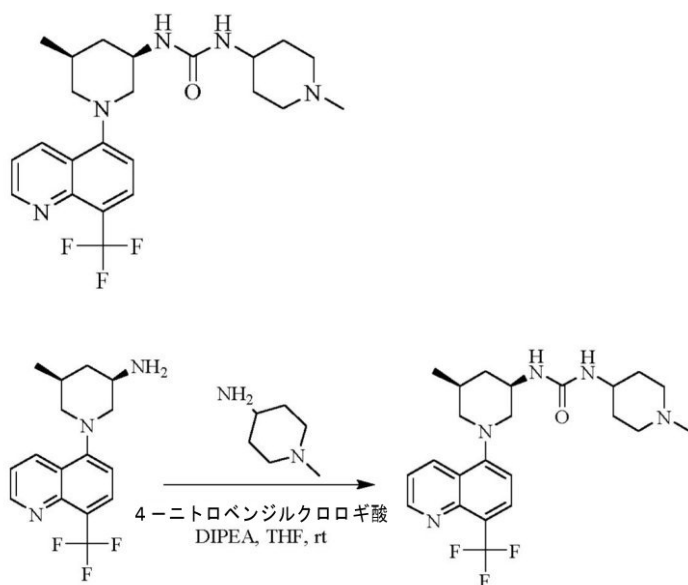
[[(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル]ピペリジン - 3 - イル]カルバモイル]アミノ)ピペリジン - 1 - カルボキシレートが薄黄色固体 (110 mg、粗製)として産生され、これをさらなる精製はせずに次のステップで使用した。

【0427】

3 - [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル]ピペリジン - 3 - イル] - 1 - [(3R) - ピペリジン - 3 - イル]尿素：メタノール (10 ml) 中の tert - ブチル (3R) - 3 - ([[(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル]ピペリジン - 3 - イル]カルバモイル]アミノ)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (110 mg、粗製)の溶液へ、HCl 水性溶液 (6 N、3.3 ml、19.99 mmol) を室温にて加えた。その結果得られる混合物を室温にて 5 h 攪拌した。反応が済んだ後で、反応混合物を減圧下で濃縮し、および残渣を以下の条件下の分取 HPLC によって精製した：カラム、X Bridge Prep C18 OBDカラム、150 x 19mm、5um；移動相、水中のアセトニトリル (10 mmol / L NH₄ HCO₃ および 0.1% NH₃ · H₂O を伴う)、8 min において 25% ~ 45% 勾配；検出器、UV 254 nm。3 - [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - イル]ピペリジン - 3 - イル] - 1 - [(3R) - ピペリジン - 3 - イル]尿素が白色固体 (59 mg、2ステップに対して 45%) として得られた。MS: 436 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.06 - 8.98 (m, 1 H)、8.53 (dd, J = 8.6、1.8 Hz、1 H)、8.04 (d, J = 8.1 Hz、1 H)、7.67 (dd, J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.20 (d, J = 8.1 Hz、1 H)、5.99 - 5.69 (m, 2 H)、3.88 - 3.80 (m, 1 H)、3.63 - 3.54 (m, 1 H)、3.52 - 3.37 (m, 2 H)、2.92 - 2.82 (m, 1 H)、2.74 - 2.64 (m, 1 H)、2.49 - 2.33 (m, 3 H)、2.30 - 2.17 (m, 1 H)、2.10 - 1.95 (m, 2 H)、1.72 - 1.66 (m, 1 H)、1.56 - 1.50 (m, 1 H)、1.39 - 1.13 (m, 2 H)、1.07 - 0.91 (m, 4 H)。

例 147： 1 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 3 - [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - 尿素

【化 255】



【0428】

1 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 3 - [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - 尿素：シンチレーションバイアル中において、窒素下で、(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (

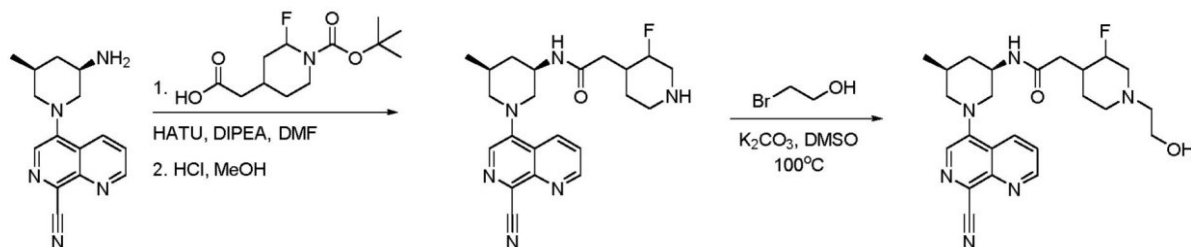
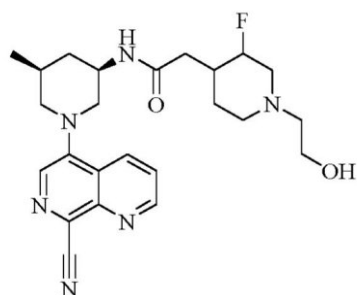
8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩 (2) (53.10 mg; 0.14 mmol; 1.0 eq.) を、無水 THF (3.0 ml) 中のジイソプロピルエチルアミン (0.12 ml; 0.69 mmol; 5.0 eq.) の溶液に懸濁させた。懸濁液を室温にて 5 min 攪拌し、次いで 4 - ニトロクロロギ酸フェニル (42.0 mg; 0.21 mmol; 1.50 eq.) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで 4 - アミノ - 1 - メチルピペリジン (0.03 ml; 0.28 mmol, 2.0 eq.) を加えた。反応を終夜攪拌した。

【0429】

反応を 1 ml にまで濃縮し、および以下の条件下の分取 HPLC によって精製した：カラム、XBridge BEH130 Prep C18 OBDカラム、19×150mm 5um 13nm；移動相、0.1% NH₄OH を修飾剤 (modifier) として伴う CAN / 水；検出器、UV 254 nm。純粋画分を冷凍し、および凍結乾燥させたことで、1 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 3 - [(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - 尿素 (31.40 mg; 0.07 mmol; 50.3%) が白色固体として与えられた。MS: 450 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.0 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H)、8.52 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.66 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H)、7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、5.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、3.85 (s, 1H)、3.34 (s, 5H)、2.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、2.40 (q, J = 11.4 Hz, 2H)、2.12 (s, 3H)、1.95 (q, J = 14.2, 11.2 Hz, 4H)、1.78 - 1.61 (m, 2H)、1.39 - 1.20 (m, 2H)、1.03 - 0.88 (m, 3H)。

例 148: N - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - [3 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - アセトアミド

【化256】



【0430】

N - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - アセトアミド: (3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミンおよび 4 - カルボキシメチル - 3 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、類似したやり方 (例えば 136) で、標題化合物を調製した。

【0431】

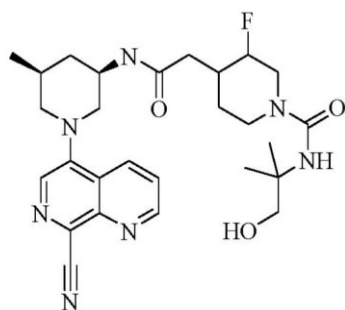
DMSO (1 ml) 中に、バイアル中で、N - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ -

[1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - [3 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - アセトアミド : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - アセトアミド (50 mg ; 0.11 mmol ; 1.0 eq.)、2 - ブロモ - エタノール (21 mg ; 0.17 mmol ; 1.50 eq.) および炭酸カリウム (38 mg ; 0.28 mmol ; 2.50 eq.) を組み合わせた。反応を 100 にて終夜攪拌した。反応を、アセトニトリル / 水 (0.1% NH₄OH 修飾された) 勾配での分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物 (28 mg ; 0.06 mmol ; 55.9%) が得られた。MS: 455.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.39 (s、1H)、9.17 (dd、J = 4.1、1.5 Hz、1H)、8.55 (dd、J = 8.7、1.6 Hz、1H)、8.39 (s、1H)、8.10 (d、J = 7.1 Hz、1H)、7.87 (dd、J = 8.7、4.1 Hz、1H)、5.26 (s、1H)、4.04 (s、1H)、3.75 (d、J = 11.6 Hz、4H)、3.62 - 3.53 (m、1H)、3.15 (s、3H)、2.65 (ddt、J = 11.0、7.2、3.8 Hz、2H)、2.31 (dt、J = 12.7、5.4 Hz、2H)、2.16 (d、J = 12.6 Hz、2H)、2.07 - 1.95 (m、2H)、1.77 - 1.64 (m、2H)、1.15 (q、J = 12.2 Hz、1H)、0.96 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

10

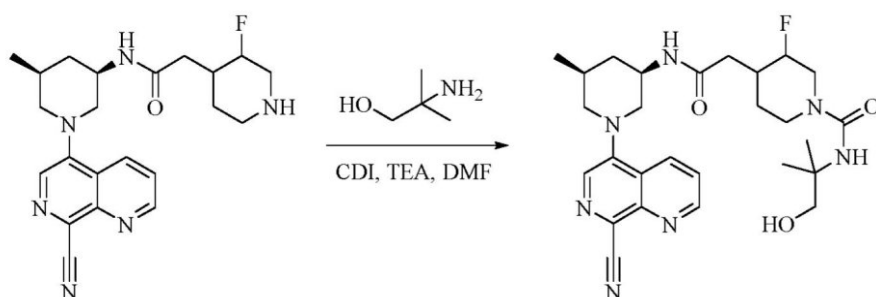
例 149 : 4 - { [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イルカルバモイル] - メチル } - 3 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - アミド 【化 257】

20



30

【化 258】



40

【0432】

N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - アセトアミド (200 mg ; 0.49 mmol ; 1.0 eq.)、2 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール (65 mg ; 0.73 mmol ; 1.50 eq.)、およびジ - イミダゾール - 1 - イル - メタノン (158 mg ; 0.97 mmol ; 2.0 eq.) をバイアルに加えた。次いで、DMF (1 ml) およびトリエチル - アミン (147 mg ; 1.46 mmol ; 3.0 eq.) を加えた。反応を 1 時間攪拌した。粗製のを、アセトニトリル / 水勾配 (0.1% NH₄OH 修飾された) での分取 HPLC によって精

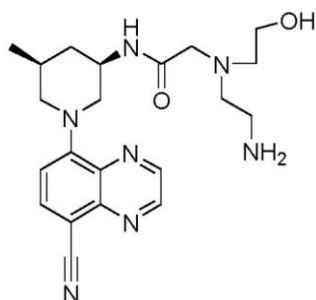
50

製したことで、標題化合物 (18.5 mg ; 0.04 mmol ; 7.2%) が得られた。
 MS: 526.4 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.17 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H)、8.55 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H)、8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、7.93 (s, 2H)、7.87 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H)、4.21 (s, 2H)、4.01 (d, J = 16.0 Hz, 3H)、3.75 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、3.06 (d, J = 14.6 Hz, 2H)、2.83 (s, 1H)、2.70 - 2.60 (m, 2H)、2.32 - 2.21 (m, 1H)、1.99 (d, J = 12.7 Hz, 2H)、1.49 (d, J = 6.2 Hz, 1H)、1.38 (s, 1H)、1.25 (d, J = 3.6 Hz, 6H)、1.15 (q, J = 12.2 Hz, 2H)、0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

例 150 : 2 - [(2 - アミノ - エチル) - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミノ] - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - アセトアミド

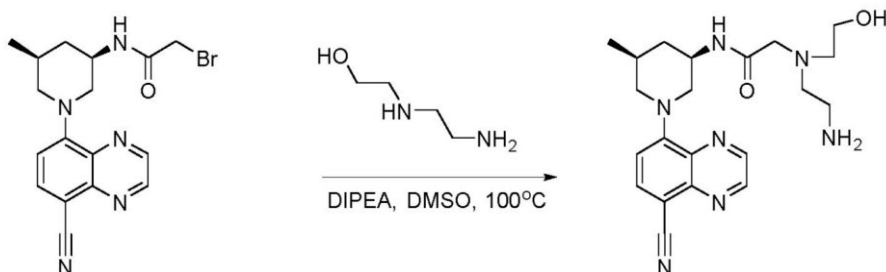
10

【化 259】



20

【化 260】



30

【0433】

2 - ブロモ - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - アセトアミド : 8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよびブromo - 酢酸から、類似したやり方 (例え ば 59) で、標題化合物を調製した。

【0434】

2 - [(2 - アミノ - エチル) - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミノ] - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - アセトアミド : DMSO (1 ml) 中に、バイアル中で、2 - ブロモ - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - アセトアミド (27 mg ; 0.07 mmol ; 1.0 eq.)、2 - (2 - アミノ - エチルアミノ) - エタノール (9 mg ; 0.08 mmol ; 1.20 eq.) およびエチル - ジイソプロピル - アミン (19 mg ; 0.21 mmol ; 3.0 eq.) を組み合わせた。反応を 100 まで終夜加熱した。ひとたび反応が完了したら、それをアセトニトリル / 水 (0.1% NH₄OH 修飾された) 勾配での分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物 (5.1 mg ; 0.01 mmol ; 17.8%) が得られた。MS: 412.4 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.03 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)、8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、

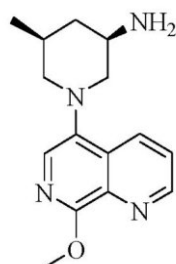
40

50

4.43 (s, 1H)、4.27 (dd, J = 24.8, 13.0 Hz, 3H)、3.95 (s, 2H)、3.44 (s, 2H)、3.09 (s, 2H)、2.83 (t, J = 11.5 Hz, 2H)、2.69 (t, J = 11.4 Hz, 2H)、2.56 (d, J = 5.3 Hz, 5H)、1.96 (d, J = 13.9 Hz, 3H)、1.23 (d, J = 12.0 Hz, 2H)、0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

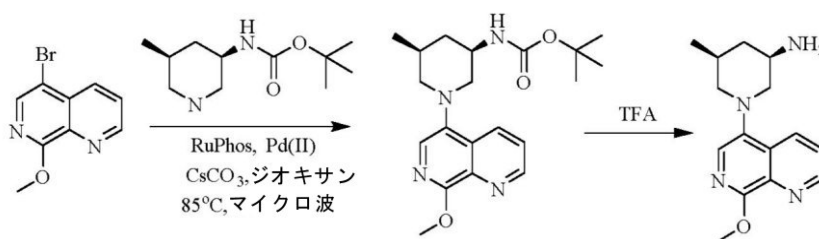
例 1 5 1 : (3 R , 5 S) - 1 - (8 - メトキシ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミン

【化 2 6 1】



10

【化 2 6 2】



20

【0 4 3 5】

[(3R, 5S)-1-(8-methoxy-[1,7]naphthylidene)-5-methylpiperidine-3-yl]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル：マイクロ波バイアル中において、5-ブロモ-8-メトキシ-[1,7]ナフチリジン (0.58 g ; 2.43 mmol ; 1.0 eq.)、(3R, 5S)-5-メチル-ピペリジン-3-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.62 g ; 2.91 mmol ; 1.20 eq.)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-i-プロポキシ-1, 1'-ピフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (ii)、メチル-t-ブチルエーテル付加体 (99 mg ; 0.12 mmol ; 0.05 eq.)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-i-プロポキシ-1, 1'-ピフェニル (56 mg ; 0.12 mmol ; 0.05 eq.) および炭酸セシウム (1.58 g ; 4.85 mmol ; 2.0 eq.) を、無水ジオキサン (11 ml) 中に溶解させた。反応を窒素下に置き、およびマイクロ波中で 85 まで 8 時間加熱した。反応を、酢酸エチル/ヘキサン勾配を用いてシリカ上で精製したことで、標題化合物 (578 mg ; 1.55 mmol ; 64.0%) が産出された。MS: 373.5 [M+H]⁺。

30

40

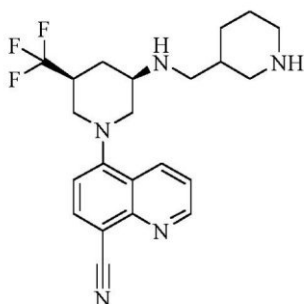
【0 4 3 6】

(3R, 5S)-1-(8-methoxy-[1,7]naphthylidene)-5-methylpiperidine-3-ylamine: [(3R, 5S)-1-(8-methoxy-[1,7]naphthylidene)-5-methylpiperidine-3-yl]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (185.0 mg ; 0.50 mmol ; 1.0 eq.) を、反応バイアル中でジオキサン (2 ml) に溶解させた。トリフルオロ酢酸 (4 ml ; 2.48 mmol ; 5.0 eq.) を加え、および反応を 4 時間攪拌した。混合物を、アセトニトリル/水 (0.1% NH₄OH 修飾された) 勾配での分取 HPLC を介して精製したことで、標題化合物 (114.0 mg ; 0.42 mmol ; 84.3%) が産出された。MS: 273.4 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.94 (dd, J = 4.3, 2.1 Hz, 1H)、8.38

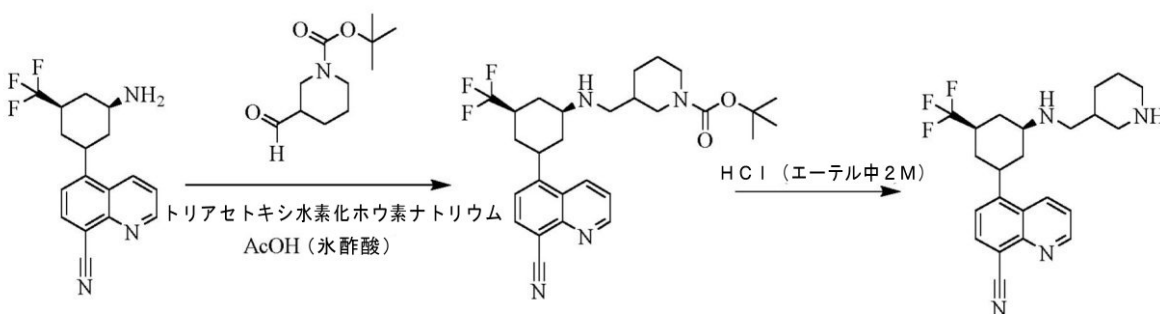
50

- 8.33 (m, 1H)、7.78 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、4.02 (d, J = 1.8 Hz, 3H)、3.27 - 3.18 (m, 1H)、3.10 (d, J = 11.4 Hz, 2H)、2.98 (s, 2H)、2.28 (t, J = 10.8 Hz, 2H)、1.94 (s, 2H)、0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H)、0.80 (q, J = 12.1 Hz, 1 H)。

例 1 5 2 : 5 - { (3 R , 5 S) - 3 - [(ピペリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル } - キノリン - 8 - カルボニトリル
【化 2 6 3】



10



20

【 0 4 3 7 】

3 - { [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - メチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル : DCE (5 ml) 中の 5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリル塩酸塩 (3) (199.0 mg ; 0.46 mmol ; 1.0 eq.)、tert - ブチル 3 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート (118.53 mg ; 0.56 mmol ; 1.20 eq.) および氷酢酸 (0.003 ml ; 0.05 mmol ; 0.10 eq.) の溶液を 1 時間攪拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (147.23 mg ; 0.69 mmol ; 1.50 eq.) の添加がこれに続いた。その結果得られる溶液を、アルゴン下で周囲温度にて完了まで攪拌した。粗製の生成物を、ヘキサン中 20 ~ 100 % の EtOAc の勾配を使用したフラッシュシステム上で精製したことで、3 - { [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - メチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (72.30 mg ; 0.14 mmol ; 30.2 %) が、濃縮後に油状残渣として与えられた。MS:518 [M+H]⁺。

30

40

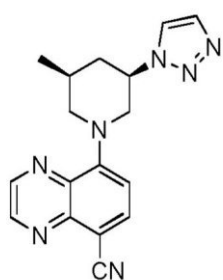
【 0 4 3 8 】

5 - { (3 R , 5 S) - 3 - [(ピペリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル } - キノリン - 8 - カルボニトリル : 攪拌子の入った丸底フラスコ中へと、3 - { [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - メチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (72.30 mg ; 0.14 mmol ; 1.0 eq.) を、最小限のジクロロメタン中に溶解させた。バイアルを、Ar 入口を固定されたゴム隔壁で密封し、次いで塩化水素 (エーテル中 2 M) (0.35 ml ; 0.70

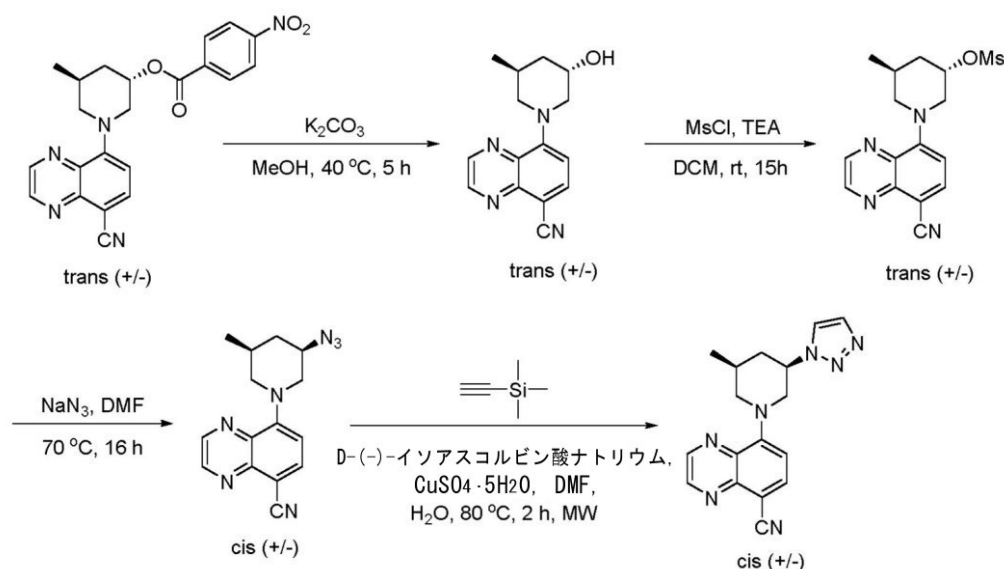
50

mmol; 5.0 eq.) を加えた。反応を、LCMS 分析により決定される完了まで攪拌するようにした。粗製のものを塩基性条件の下で分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物 (25 mg、0.06 mmol、42.8%) が、凍結乾燥後に白色のフワフワした固体として与えられた。MS: 418 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.05 (dd, J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.50 (dd, J = 8.6、1.7 Hz、1H)、8.24 (d, J = 8.0 Hz、1H)、7.71 (dd, J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.30 (d, J = 8.1 Hz、1H)、3.55 (t, J = 12.2 Hz、2H)、3.05 (s, 1H)、2.99 - 2.76 (m, 3H)、2.38 (dd, J = 19.1、8.4 Hz、2H)、2.27 (d, J = 12.4 Hz、1H)、2.11 (s, 1H)、1.74 (d, J = 13.0 Hz、1H)、1.56 - 1.36 (m, 2H)、1.36 - 1.18 (m, 2H)、1.04 - 0.90 (m, 1H)。

例 153: 8 - [cis-3-メチル-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル
【化 264】



cis(+/-)



【0439】

8 - [trans-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル: メタノール (20 ml) 中の trans-1-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル 4-ニトロベンゾアート (324 mg、0.78 mmol) の溶液へ、炭酸カリウム (324 mg、2.36 mmol) を室温にて加えた。その結果得られる混合物を 40 にて 5 h 攪拌した。反応が済んだとき、固体を濾別し、および濾過物を減圧下で濃縮したことで、8 - [trans-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリルが黄色固体 (200 mg、粗製) として産生された。MS: 269.0 [M+H]⁺。

【0440】

trans-1-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-メチルピペリジン-3

10

20

30

40

50

-イルメタンスルホナート：0 にて、ジクロロメタン（15 ml）中の8-[trans-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル（200 mg、粗製）の溶液へ、TEA（215 mg、2.12 mmol）、MsCl（98 mg、0.85 mmol）を順次加えた。その結果得られる混合物を室温にて15 h 攪拌した。反応が済んだとき、反応を、次いで水（10 ml）の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を酢酸エチル（30 ml × 3）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、およびNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を、ヘキサン中のEtOAc（0% ~ 66% 勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、trans-1-（8-シアノキノキサリン-5-イル）-5-メチルピペリジン-3-イルメタンスルホナートが黄色固体（170 mg、2ステップに対して63%）として産生された。MS: 347.0 [M+H]⁺。

10

【0441】

8-[cis-3-アジド-5-メチルピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル：N,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）中のtrans-1-（8-シアノキノキサリン-5-イル）-5-メチルピペリジン-3-イルメタンスルホナート（156 mg、0.45 mmol）の溶液へ、NaN₃（61 mg、0.94 mmol）を室温にて加えた。その結果得られる混合物を70 にて16 h 攪拌した。反応が済んだとき、それを飽和重炭酸ナトリウム溶液（30 ml）の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を酢酸エチル（50 ml × 3）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、およびNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を、ヘキサン中のEtOAc（0% ~ 50% 勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、8-[cis-3-アジド-5-メチルピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリルが黄色固体（68 mg、51%）として産生された。MS: 294.3 [M+H]⁺。

20

【0442】

8-[cis-3-メチル-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル：N,N-ジメチルホルムアミド（2 ml）中の8-[cis-3-アジド-5-メチルピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリル（68 mg、0.23 mmol）の溶液へ、エチルトリメチルシラン（48 mg、0.48 mmol）、ナトリウム（2R）-2-[(1R)-1,2-ジヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-オラート（19 mg、0.10 mmol）、および水（0.6 ml）中のCuSO₄·5H₂O（6 mg、0.02 mmol）の溶液を、室温にて窒素雰囲気下で加えた。その結果得られる混合物にマイクロ波を80 にて2 h、窒素雰囲気下で照射した。反応が済んだとき、反応混合物を水（20 ml）で希釈した。その結果得られる混合物を酢酸エチル（30 ml × 3）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、およびNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を以下の条件下の分取HPLCによって精製した：カラム、XBridge Prep C18 OBDカラム、150 × 19mm、5μm；移動相、水中のアセトニトリル（10 mmol / L NH₄HCO₃および0.1% NH₃·H₂Oを伴う）、7 minにおいて25% ~ 49% 勾配；検出器、UV 254 nm。8-[cis-3-メチル-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]キノキサリン-5-カルボニトリルが橙色固体（35 mg、47%）として得られた。MS: 320.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.05 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)、8.98 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.32-8.17 (m, 2 H)、7.77 (d, J = 1.0 Hz, 1 H)、7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、5.01-4.89 (m, 1 H)、4.73-4.63 (m, 1 H)、4.21-4.12 (m, 1 H)、3.37 (t, J = 11.6 Hz, 1 H)、2.83 (t, J = 11.9 Hz, 1 H)、2.38-2.29 (m, 1 H)、2.21-2.07 (m, 1 H)、1.93-1.78 (m, 1 H)、1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)。

30

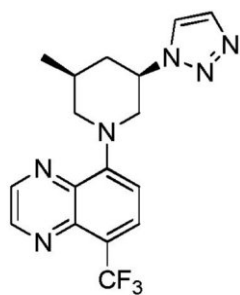
40

【0443】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

50

例 154 : 5 - [cis - 3 - メチル - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] - 8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン
【化 2 6 5】



cis (+/-)

10

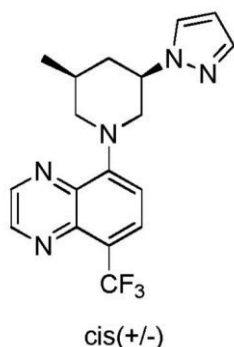
【 0 4 4 4 】

trans - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル 4 - ニトロベンゾアートから、標題化合物を調製した。MS: 363.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.03 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.01-4.95 (m, 1 H), 4.58-4.47 (m, 1 H), 4.07-4.03 (m, 1 H), 3.28-3.21 (m, 1 H), 2.78-2.71 (m, 1 H), 2.39-2.29 (m, 1 H), 2.20-2.14 (m, 1 H), 1.92-1.73 (m, 1 H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

20

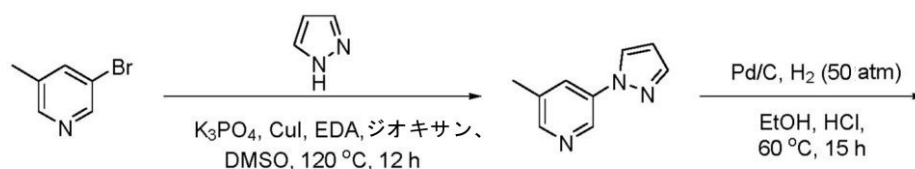
例 155 : 5 - [cis - 3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] - 8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン

【化 2 6 6】

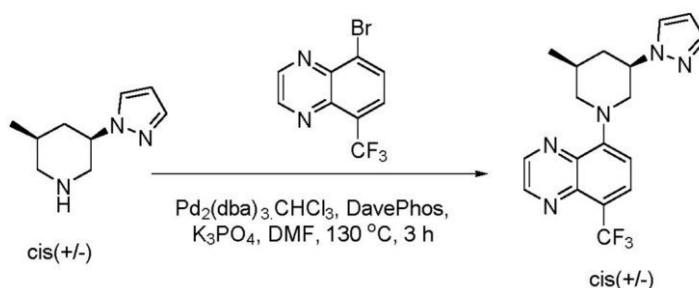


cis(+/-)

30



40



50

【0445】

3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン : 150 ml シールド管中において、ジオキサン (60 ml) および DMSO (15 ml) 中の 3 - プロモ - 5 - メチルピリジン (4.75 g、27.61 mmol) の溶液へ、1 H - ピラゾール (5.65 g、83.03 mmol)、 K_3PO_4 (11.73 g、55.27 mmol)、CuI (523 mg、2.74 mmol)、エタン - 1, 2 - ジアミン (166 mg、2.77 mmol) を室温にて窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を 120 °C にて 12 h、窒素雰囲気下で攪拌した。反応が済んだ後で、反応混合物を減圧下で濃縮し、および、残渣を、ヘキサン中の EtOAc (0% ~ 10% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジンが薄黄色固体 (4.0 g、90%) として産生された。MS: 159.9 [M+H]⁺。

10

【0446】

cis - 3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン : 室温にて、EtOH (300 ml) 中の 3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン (3.0 g、18.73 mmol) の溶液へ、パラジウム炭素 (950 mg、8.93 mmol) および塩化水素溶液 (12 N、20 ml、240 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応タンクを真空化し、および水素で洗い流した。反応混合物を 60 °C にて 12 h、水素雰囲気下 (50 気圧) で水素化させた。反応が済んだ後で、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、および、濾過物の pH 値を MeOH 中の NH_3 溶液 (7 M) で 9 に調整した。その結果得られる混合物を減圧下で濃縮し、および、残渣を、DCM 中の MeOH (0% ~ 20% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、cis - 3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジンが茶色油 (1.52 g、49%) として産生された。MS: 166.2 [M+H]⁺。

20

【0447】

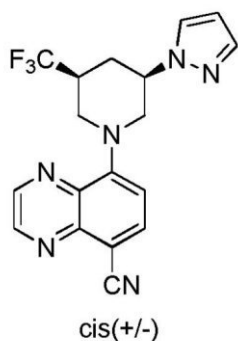
8 - [cis - 3 - メチル - 5 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル : DMF (5 ml) 中の 5 - プロモ - 8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン (143 mg、0.51 mmol) の溶液へ、cis - 3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン (170 mg、1.03 mmol)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (53 mg、0.05 mmol)、 K_3PO_4 (327 mg、1.54 mmol)、DavePhos (40 mg、0.10 mmol) を室温にて窒素雰囲気下で加えた。反応混合物にマイクロ波放射線を 130 °C にて 3 h、窒素雰囲気下で照射した。反応が済んだとき、反応混合物を、次いで水 (5 ml) で希釈した。その結果得られる混合物を酢酸エチル (30 ml \times 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を以下の条件下の分取 HPLC によって精製した : カラム、XBridge Prep C18 OBD カラム、150 \times 19 mm、5 μ m ; 移動相、水中のアセトニトリル (10 mmol / L NH_4HCO_3 および 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ を伴う)、7 min において 30% ~ 55% 勾配 ; 検出器、UV 254 nm。5 - [cis - 3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] - 8 - (トリフルオロメチル) キノキサリンが黄色固体 (27 mg、14%) として得られた。MS: 362.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 9.02 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.98 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.06 (d、J = 8.5 Hz、1 H)、7.85 (d、J = 2.3 Hz、1 H)、7.47 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、7.29 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、6.29-6.23 (m、1 H)、4.68-4.58 (m、1 H)、4.47-4.40 (m、1 H)、4.10-4.02 (m、1 H)、3.18 (t、J = 11.4 Hz、1 H)、2.71 (t、J = 11.6 Hz、1 H)、2.28-2.20 (m、1 H)、2.14-2.09 (m、1 H)、1.84-1.70 (m、1 H)、1.02 (d、J = 6.6 Hz、3 H)。

30

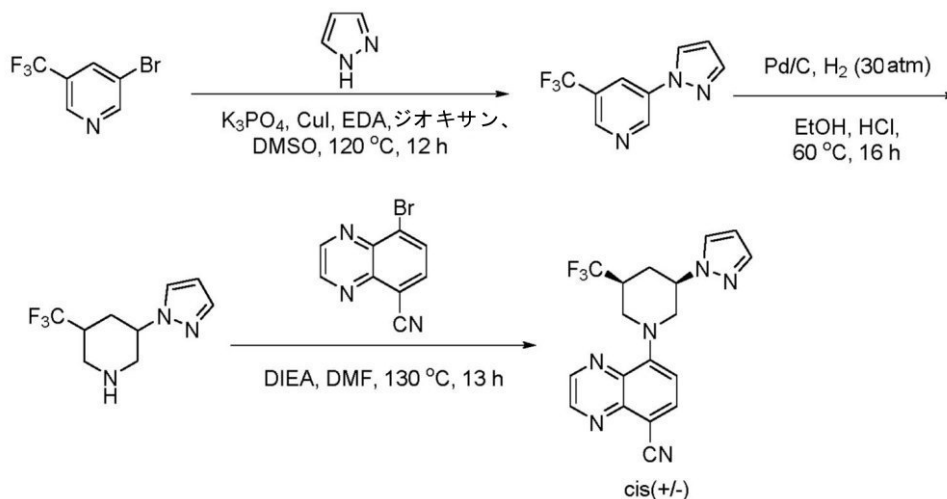
40

例 156 : 8 - [cis - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 2 6 7】



10



20

【 0 4 4 8】

3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン : 50 ml シールド管中において、ジオキサン (16 ml) および DMSO (4 ml) 中の 3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン (2.85 g、12.61 mmol) の溶液へ、1H - ピラゾール (2.47 g、36.28 mmol)、エタン - 1, 2 - ジアミン (73 mg、1.22 mmol)、 K_3PO_4 (5.21 g、24.57 mmol)、CuI (234 mg、1.23 mmol) を室温にて窒素雰囲気下に加えた。反応混合物を 120 にて 12 h、窒素雰囲気下で攪拌した。反応が済んだ後で、反応混合物を減圧下で濃縮し、および、残渣を、ヘキサン中の EtOAc (0% ~ 20% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、3 - メチル - 5 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジンが白色固体 (1.17 g、44%) として産生された。MS: 213.9 [M+H]⁺。

30

【 0 4 4 9】

3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピペリジン : 室温にて、エタノール (ml) 中の 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン (900 mg、4.22 mmol) の溶液へ、塩化水素溶液 (6 N、2 ml、12.0 mmol) およびパラジウム炭素 (30 mg、0.27 mmol) を、窒素雰囲気下に加えた。反応タンクを真空化し、および水素で洗い流した。反応混合物を、60 にて 16 h、水素雰囲気下 (30 気圧) で水素化させた。反応が済んだ後で、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、および、濾過物の pH 値を MeOH 中の NH₃ の溶液 (7 M) で 9 に調整した。その結果得られる混合物を減圧下で濃縮し、および残渣を、DCM 中の MeOH (0% ~ 15% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピペリジンが薄黄色油 (480 mg、cis/trans = 4:1、52%) と

40

50

して産生された。MS: 220.2 [M+H]⁺。

【0450】

8 - [cis - 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル: N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の 5, 8 - ブロモキノキサリン - 5 - カルボニトリル (95 mg, 0.41 mmol) の溶液へ、3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン (75 mg, 0.34 mmol)、DIEA (253 mg, 1.96 mmol) を、室温にて窒素雰囲気下に加えた。反応混合物にマイクロ波を 130 °C にて 13 h、窒素雰囲気下で照射した。反応が済んだとき、反応混合物を、次いで水 (5 ml) で希釈した。その結果得られる混合物を酢酸エチル (30 ml × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブ

10

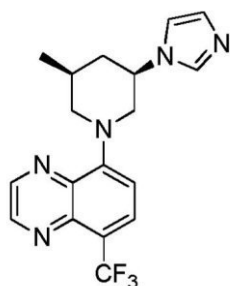
ラインで洗浄し、および Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を以下の条件下の分取 HPLC によって精製した: カラム、XBridge Prep C18 OBD カラム、150 × 19 mm、5 μm; 移動相、水中のアセトニトリル (10 mmol / L NH₄ HCO₃ および 0.1% NH₃ · H₂O を伴う)、7 min において 35% ~ 59% 勾配; 検出器、UV 254 nm。8 - [cis - 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルが黄色固体 (24 mg, 16%) として得られた。MS: 373.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

20

9.08 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)、7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)、7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、6.34-6.28 (m, 1 H)、4.83-4.71 (m, 1 H)、4.56-4.49 (m, 1 H)、4.47-4.39 (m, 1 H)、3.41 (t, J = 11.6 Hz, 1 H)、3.27-3.07 (m, 2 H)、2.50-2.42 (m, 1 H)、2.30-2.08 (m, 1 H)。

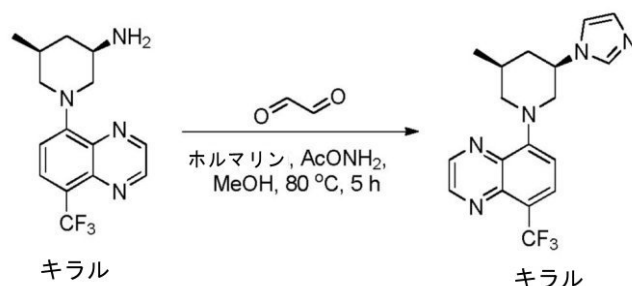
例 157: 5 - [(3R, 5S) - 3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン

【化 268】



キラル

30



40

【0451】

5 - [(3R, 5S) - 3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン: MeOH (4 ml) 中の (3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノキサリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミン (94 mg, 0.30 mmol) の溶液へ、オキサアルデヒド (74 mg, 1.28 mmol)、ホルマリン (37%, 97 mg, 1.20 mmol)

50

、 $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (95 mg、1.22 mmol) を室温にて加えた。反応混合物を 80 にて 5 時間攪拌した。反応が済んだとき、反応混合物を、次いで KOH 溶液 (1 N、3 ml) の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を酢酸エチル (20 ml \times 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を以下の条件下の分取 HPLC によって精製した：カラム、XBridge Prep C18 OBDカラム、150 \times 19mm、5 μ m；移動相、水中のアセトニトリル (10 mmol/L NH_4HCO_3 および 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を伴う)、7 min において 39% ~ 45% 勾配；検出器、UV 254 nm。標題化合物が黄色固体 (35 mg、32%) として得られた。MS: 362.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) 9.03 (d, J = 1.8 Hz、1 H)、8.99 (d, J = 1.5 Hz、1 H)、8.05 (d, J = 8.4 Hz、1 H)、7.78 (s、1 H)、7.37-7.25 (m、2 H)、6.91 (s、1 H)、4.57-4.51 (m、1 H)、4.41-4.31 (m、1 H)、4.10-4.0 (m、1 H)、3.17 (t, J = 11.3 Hz、1 H)、2.68 (t, J = 11.6 Hz、1 H)、2.30 - 1.94 (m、2 H)、1.79-1.61 (m、1 H)、1.01 (d, J = 6.5 Hz、3 H)。

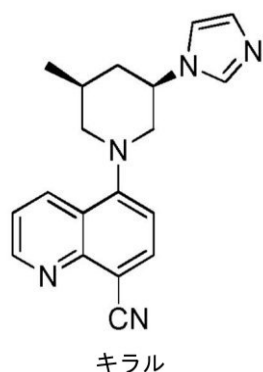
10

【0452】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 158： 5 - [(3R, 5S) - 3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル]キノリン - 8 - カルボニトリル

【化269】



20

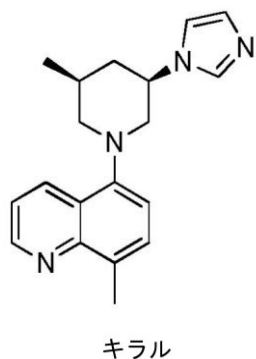
【0453】

5 - [(3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル]キノリン - 8 - カルボニトリル、オキサアルデヒド、ホルマリンおよび酢酸アンモニウムから、標題化合物を調製した。MS: 318.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) 9.08 - 9.0 (m、1 H)、8.61 - 8.51 (m、1 H)、8.22 (d, J = 8.0 Hz、1 H)、7.80 (s、1 H)、7.69 (dd, J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.41-7.22 (m、2 H)、6.91 (s、1 H)、4.73-4.58 (m、1 H)、3.67 - 3.56 (m、1 H)、3.50-3.39 (m、1 H)、3.12 (t, J = 11.2 Hz、1 H)、2.57 (t, J = 11.5 Hz、1 H)、2.29-2.04 (m、2 H)、1.75-1.57 (m、1 H)、0.99 (d, J = 6.3 Hz、3 H)。

30

例 159： 5 - [(3R, 5S) - 3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 8 - メチルキノリン

【化270】



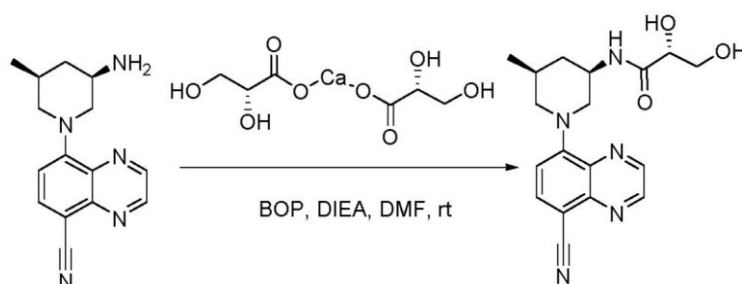
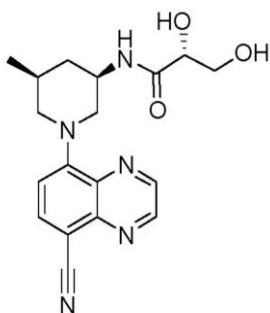
40

50

【0454】

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - メチルキノリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - アミン、オキサアルデヒド、ホルマリンおよび酢酸アンモニウムから、標題化合物を調製した。MS: 307.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 8.94-8.86 (m, 1 H)、8.56-8.46 (m, 1 H)、7.80 (s, 1 H)、7.59-7.44 (m, 2 H)、7.32 (s, 1 H)、7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)、6.90 (s, 1 H)、4.68-4.53 (m, 1 H)、3.43-3.34 (m, 1 H)、3.25-3.14 (m, 1 H)、3.04-2.90 (m, 1 H)、2.63 (s, 3 H)、2.44-2.30 (m, 1 H)、2.24-2.04 (m, 2 H)、1.66-1.48 (m, 1 H)、0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3 H)。

例 160 : (R) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピオンアミド
【化271】



【0455】

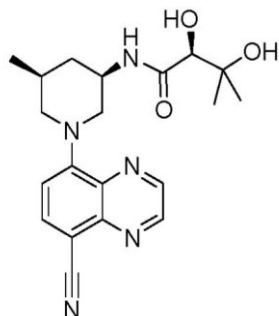
8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (2) (45.0 mg ; 0.13 mmol ; 1.0 eq .)、d - グリセリン酸カルシウム塩二水和物 (22.71 mg ; 0.08 mmol ; 0.60 eq .) および DIEA (65.74 μl ; 0.40 mmol ; 3.0 eq .) の、DMF (2.0 ml ; 25.94 mmol ; 44.44 V) 中の混合物へ、bop (70.19 mg ; 0.16 mmol ; 1.20 eq .) を加えた。その結果得られる混合物を rt にて終夜攪拌した。粗製のものを、分取 HPLC (0.1% NH₄OH を修飾剤として伴う ACN / 水) によって精製したことで、標題化合物が黄色固体 (35.0 mg ; 75%) として産生された。MS: 356 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.03 (d、J = 1.8 Hz, 1H)、8.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、5.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、4.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H)、4.28 (d, J = 12.1 Hz, 1H)、4.19 (d, J = 13.1 Hz, 1H)、4.0 - 3.84 (m, 2H)、3.59 (ddd, J = 11.0, 5.5, 3.6 Hz, 1H)、3.47 (dt, J = 11.0, 6.1 Hz, 1H)、2.91 (dd, J = 12.2, 10.8 Hz, 1H)、2.73 - 2.63 (m, 1H)、1.96-1.83 (m, 2H)、1.31 (q, J = 12.4 Hz, 1H)、0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

【0456】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 1 6 1 : (S) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド :

【化 2 7 2】



10

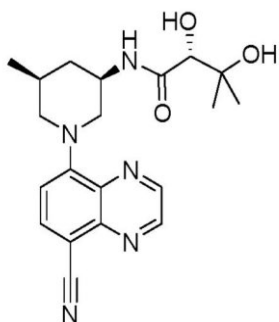
【0 4 5 7】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (2) および 2 , 3 - ジヒドロキシイソ吉草酸から、標題化合物を調製した。第 1 の溶出液は、分取 H P L C (0 . 1 % N H 4 O H を修飾剤として伴う A C N / 水) による。MS: 384 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.03 (d、J = 1.7 Hz、1H)、8.93 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.20 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.79 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.27 (d、J = 8.5 Hz、1H)、5.52 (d、J = 5.8 Hz、1H)、4.69 (s、1H)、4.24 (dd、J = 34.0、12.6 Hz、2H)、4.06 - 3.93 (m、1H)、3.64 (d、J = 5.8 Hz、1H)、2.91 (t、J = 11.8 Hz、1H)、2.68 (t、J = 11.8 Hz、1H)、1.97 - 1.87 (m、2H)、1.34 (q、J = 12.3 Hz、1H)、1.12 (s、3H)、1.07 (s、3H)、0.93 (d、J = 6.3 Hz、3H)。

20

例 1 6 2 : (R) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド :

【化 2 7 3】



30

【0 4 5 8】

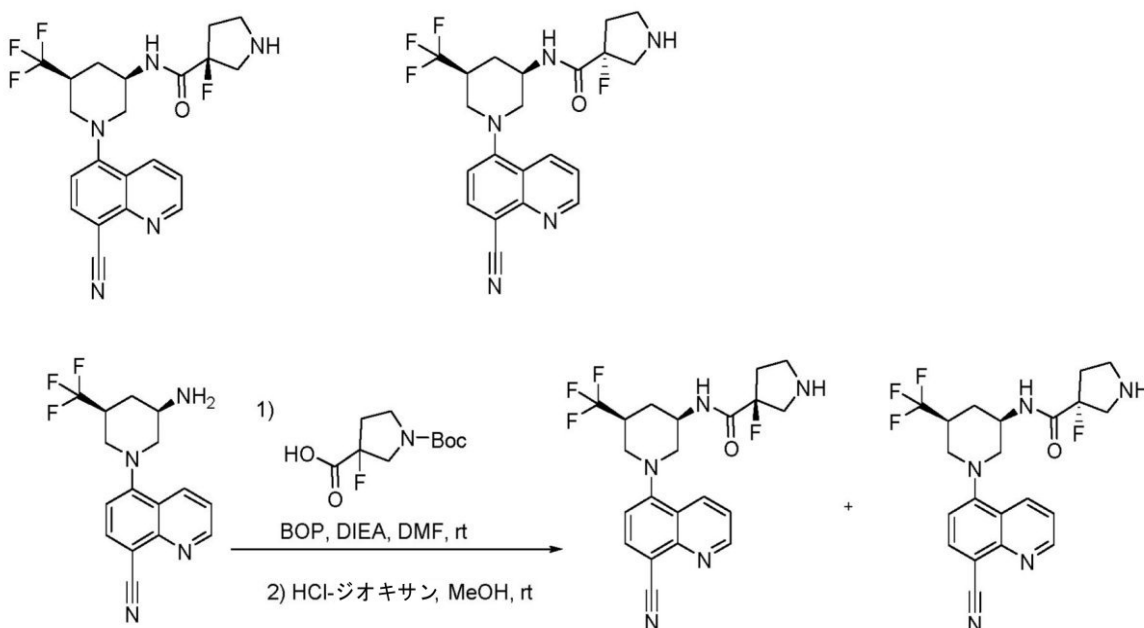
8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (2) および 2 , 3 - ジヒドロキシイソ吉草酸から、標題化合物を調製した。第 2 の溶出液は、分取 H P L C (0 . 1 % N H 4 O H を修飾剤として伴う A C N / 水) による。MS: 384 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.03 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.94 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.20 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.80 (d、J = 8.2 Hz、1H)、7.26 (d、J = 8.5 Hz、1H)、5.59 (d、J = 5.7 Hz、1H)、4.69 (s、1H)、4.28 - 4.18 (m、2H)、4.05 - 3.93 (m、1H)、3.65 (d、J = 5.6 Hz、1H)、2.96 (t、J = 11.5 Hz、1H)、2.69 (t、J = 11.9 Hz、1H)、1.98 - 1.86 (m、2H)、1.31 (q、J = 12.3 Hz、1H)、1.11 (s、3H)、1.08 (s、3H)、0.93 (d、J = 6.3 Hz、3H)。

40

例 1 6 3 : (S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 3 - カルボン酸 [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル]

50

ル] - アミド および例 164 : (R) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 3 - カルボン酸
 [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル
 - ピペリジン - 3 - イル] - アミド
 【化 274】



10

20

30

40

50

【0459】

5 - ((3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリル二塩酸塩 (140.0 mg; 0.36 mmol; 1.0 eq.)、3 - フルオロ - ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 tert - ブチルエステル (91.34 mg; 0.39 mmol; 1.10 eq.) および DIEA (176.98 μ l; 1.07 mmol; 3.0 eq.) の、DMF (1.0 ml; 12.97 mmol; 36.43 eq.) 中の混合物へ、bop (188.96 mg; 0.43 mmol; 1.20 eq.) を加えた。その結果得られる混合物を rt にて 2 h 攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水 (x2) およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、および濃縮したことで、粗製の 3 - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イルカルバモイル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (190.0 mg; 0.35 mmol) が産生され、これを精製せずに次のステップに直接使用した。

【0460】

メタノール (1.90 ml; 10.0 V) 中の粗製の 3 - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イルカルバモイル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (190.0 mg; 0.35 mmol; 1.0 eq.) の攪拌された溶液へ、ジオキサン中の 4.0 M HCl (0.89 ml; 3.55 mmol; 10.0 eq.) を加えた。その結果得られる混合物を rt にて終夜攪拌した。反応混合物を濃縮した。粗製のものを DMSO 中に溶解させ、pH ~ 8 まで中性化し、および分取 HPLC (0.1% NH₄OH を修飾剤として伴う ACN / 水) によって精製した。

【0461】

第 1 の溶出液は、例 163 (65.0 mg; 84%) (未知のピロリジン環の絶対立体化学) として割り当てられた。MS: 436 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (d, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H)、8.58 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H)、8.39 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.72 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H)、7.34 (d, J =

8.1 Hz、1H)、4.32 - 4.20 (m、1H)、3.61 - 3.47 (m、2H)、3.29 - 3.14 (m、3H)、3.13 - 2.82 (m、5H)、2.77 (t、J = 11.2 Hz、1H)、2.25 - 2.07 (m、2H)、2.04 - 1.87 (m、1H)、1.78 (q、J = 12.9、12.3 Hz、1H)。

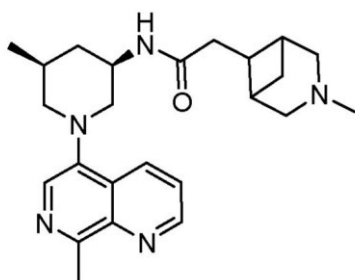
【0462】

第2の溶出液は、例164 (63 mg、82%) (未知のピロリジン環の絶対立体化学) として割り当てられた。MS: 436 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.06 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.58 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1H)、8.39 (dd、J = 7.9、2.8 Hz、1H)、8.25 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.72 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.33 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.32 - 4.21 (m、1H)、3.60 - 3.48 (m、2H)、3.28 - 3.16 (m、3H)、3.10 - 2.96 (m、3H)、2.92 - 2.82 (m、2H)、2.76 (t、J = 11.2 Hz、1H)、2.29 - 2.11 (m、2H)、2.06 - 1.93 (m、1H)、1.78 (q、J = 12.3 Hz、1H)。

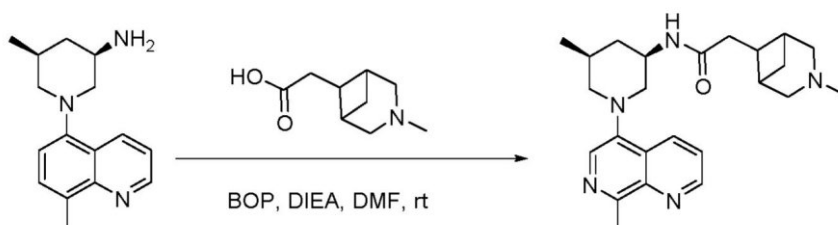
10

例165: 2-(3-メチル-3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル)-N-[(3R,5S)-5-メチル-1-(8-メチル-[1,7]ナフチリジン-5-イル)-ピペリジン-3-イル]-アセトアミド

【化275】



20



30

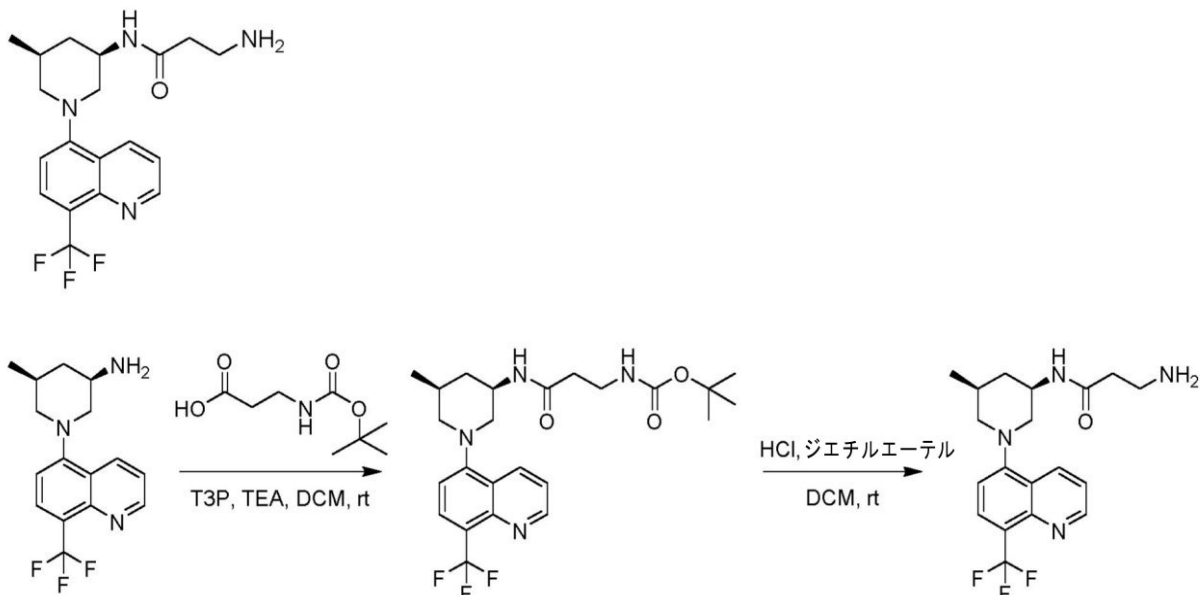
【0463】

(3R,5S)-5-メチル-1-(8-メチル-[1,7]ナフチリジン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン二塩酸塩 (50.0 mg; 0.15 mmol; 1.0 eq.)、(3-メチル-3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル)-酢酸 (30.59 mg; 0.15 mmol; 1.0 eq.) および DIEA (100.65 μl; 0.61 mmol; 4.0 eq.) の、DMF (1.0 ml; 12.97 mmol; 85.41 eq.) 中の混合物へ、bop (80.59 mg; 0.18 mmol; 1.20 eq.) を加えた。その結果得られる混合物を rt にて終夜攪拌した。粗製のものを、分取 HPLC (0.1% NH₄OH を修飾剤として伴う ACN / 水) によって精製したことで、標題化合物が黄色固体 (50.0 mg; 81%) として産生された。MS: 408 [M+H]⁺。

40

例166: 3-アミノ-N-[(3R,5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イル]-プロピオンアミド

【化 2 7 6】



10

【0 4 6 4】

{ 2 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルカルバモイル] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル：乾いた丸底フラスコ中において、3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸 (103 . 51 mg ; 0 . 55 mmol ; 1 . 10 eq .)、1 - プロパンホスホン酸無水物 (0 . 36 ml ; 0 . 60 mmol ; 1 . 20 eq .)、およびトリエチルアミン (0 . 24 ml ; 1 . 74 mmol ; 3 . 50 eq .) をジクロロメタン (2 . 0 ml) 中に懸濁させた。反応混合物を 15 分間攪拌し、次いで (3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩 (2) (190 . 10 mg ; 0 . 50 mmol ; 1 . 0 eq .) を加え、および、反応を室温にて 1 時間攪拌するようにした。粗製のものを、ジクロロメタン中の 0 ~ 20 % メタノールの勾配での 15 ミクロンカラムを使用した Biotage 上で精製したことで、標題化合物が提供され、これは直接 Boc - 脱保護反応へ進められた。MS: 481 [M+H]⁺。

20

30

【0 4 6 5】

3 - アミノ - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - プロピオンアミド：攪拌子の入った丸底フラスコ中へと、{ 2 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルカルバモイル] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (240 . 30 mg ; 0 . 50 mmol ; 1 . 0 eq .) を、最小限のジクロロメタン中に溶解させた。バイアルを、アルゴン入口を固定されたゴム隔壁で密封し、次いで塩化水素 (エーテル中 2 M) (1 . 25 ml ; 2 . 50 mmol ; 5 . 0 eq .) を加えた。反応を、LCMS 分析により決定される完了まで攪拌した。粗製のものを、分取 HPLC (0 . 1 % NH₄OH を修飾剤として伴う ACN / 水) によって精製したことで、標題化合物 (129 mg , 68 %) が産生された。MS: 381 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.01 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H)、8.52 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H)、8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.66 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.04 (s, 1H)、3.52 (d, J = 10.1 Hz, 1H)、3.35 (s, 1H)、2.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、2.43 (q, J = 11.4 Hz, 2H)、2.20 - 2.12 (m, 2H)、1.99 (d, J = 13.5 Hz, 1H)、1.09 (q, J = 12.2 Hz, 1H)、0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

40

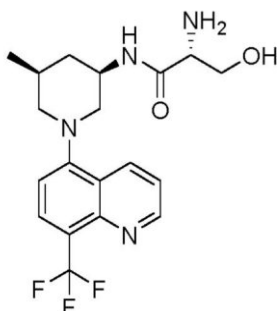
50

【0466】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例167: (R)-N-[(3R,5S)-1-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロキシ-3-メチルブチルアミド

【化277】



10

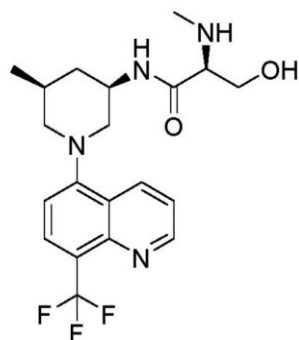
【0467】

(3R,5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチルキノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩(2)および(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロピオン酸から、標題化合物を調製した。MS: 397 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.01 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H)、8.53 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H)、8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.66 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H)、7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H)、4.13 - 3.97 (m, 1H)、3.48 (p, J = 5.3 Hz, 2H)、3.43 - 3.33 (m, 2H)、3.18 (dd, J = 6.3, 4.9 Hz, 1H)、2.43 (t, J = 11.3 Hz, 1H)、1.97 (dd, J = 48.9, 36.6 Hz, 4H)、1.16 (q, J = 12.0 Hz, 1H)、0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

20

例168: (S)-3-ヒドロキシ-2-メチルアミノ-N-[(3R,5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチルキノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イル]-プロピオンアミド

【化278】



30

【0468】

(3R,5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチルキノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩(2)およびメチル(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシプロパン酸から、標題化合物を調製した。MS: 411 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.01 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H)、8.53 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H)、8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.67 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、4.08 (s, 1H)、3.43 (ddt, J = 43.3, 10.8, 5.6 Hz, 4H)、2.90 (s, 1H)、2.42 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、2.22 (s, 3H)、2.15 - 1.85 (m, 3H)、1.18 (q, J = 12.9, 12.1

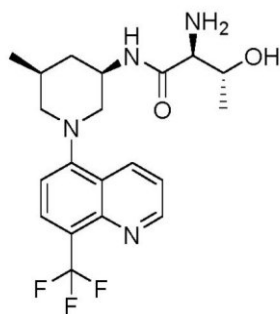
40

50

Hz、2H)、0.95 (d、J = 6.6 Hz、3H)。

例 1 6 9 : (2 S , 3 R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - ブチルアミド

【化 2 7 9】



10

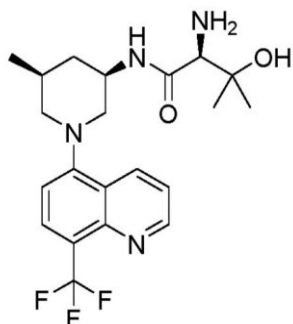
【 0 4 6 9】

(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩 (2) および (2 S , 3 R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 酪酸から、標題化合物を調製した。MS:411 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.53 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.05 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.84 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.67 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.19 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.55 (d、J = 4.9 Hz、1H)、4.05 (d、J = 11.3 Hz、1H)、3.74 (p、J = 6.2、5.8 Hz、1H)、3.49 (d、J = 10.5 Hz、1H)、2.89 (d、J = 4.8 Hz、1H)、2.43 (t、J = 11.4 Hz、1H)、2.17 - 1.92 (m、2H)、1.74 (s、2H)、1.15 (q、J = 12.0 Hz、1H)、1.04 (d、J = 6.3 Hz、3H)、0.95 (d、J = 6.6 Hz、3H)。

20

例 1 7 0 : (S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - ブチルアミド

【化 2 8 0】



30

【 0 4 7 0】

(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩 (2) および (S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 酪酸から、標題化合物を調製した。MS:425 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.53 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.06 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.85 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.67 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.20 (d、J = 8.1 Hz、1H)、4.55 (s、1H)、4.08 (d、J = 10.0 Hz、1H)、3.48 (d、J = 9.8 Hz、1H)、3.0 (s、1H)、2.43 (t、J = 11.3 Hz、1H)、2.15 - 1.93 (m、2H)、1.77 (s、2H)、1.07 (d、J = 14.0 Hz、7H)、0.95 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

40

50

例 171 : (S) - 2 - アミノ - N - [(3R, 5S) - 5 - トリフルオロメチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - プロピオンアミド

【化 281】



10

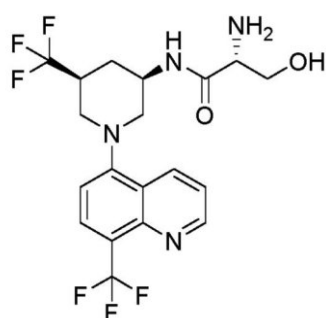
【0471】

(3R, 5S) - 5 - トリフルオロメチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩 (2) および (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノプロピオン酸から、標題化合物を調製し、これに続き、流速 70 g/min および CO₂ 上のメタノール溶液中の 0.5% DMEA の 21% の均一濃度勾配での Cel-4 カラムを使用した SFC によるキラル分離を行った。MS: 435 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.04 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (dt, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.6, 4.2, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 18.0, 11.8 Hz, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 4H), 2.87 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

20

例 172 : (R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - N - [(3R, 5S) - 5 - トリフルオロメチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - プロピオンアミド

【化 282】



30

【0472】

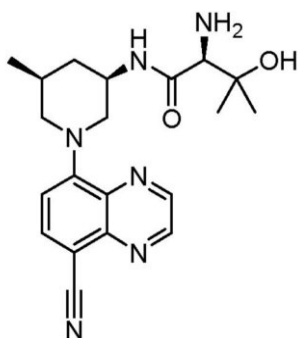
(3R, 5S) - 5 - トリフルオロメチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩 (2) および (R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸から、標題化合物を調製し、これに続き、流速 70 g/min および CO₂ 上のメタノール溶液中の 0.5% DMEA の 10% の均一濃度勾配での IC カラムを使用した SFC によるキラル分離を行った。MS: 451 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.03 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.57 - 3.34 (m, 4H), 3.18 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.77 (s, 2H),

40

50

1.61 (q, J = 12.2 Hz, 1H).

例 173 : (S) - 2 - アミノ - N - [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド
【化 283】



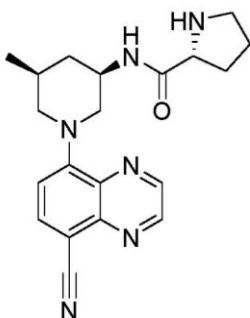
10

【0473】

8 - ((3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (3) および (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン酸から、標題化合物を調製した。MS: 383 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.02 - 3.84 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.82 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 2.03 - 1.68 (m, 4H), 1.20 (q, J = 11.7 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

20

例 174 : (R) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - アミド
【化 284】



30

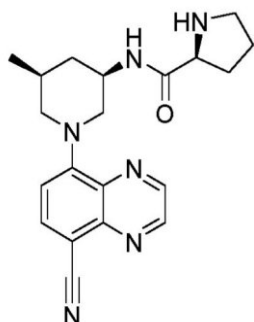
【0474】

8 - ((3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (3) および (2R) - 1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 365 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 33.3, 12.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 0H), 3.51 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 4H), 1.73 - 1.51 (m, 4H), 1.25 (q, J = 12.5 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

40

例 175 : (S) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - アミド

【化 2 8 5】



10

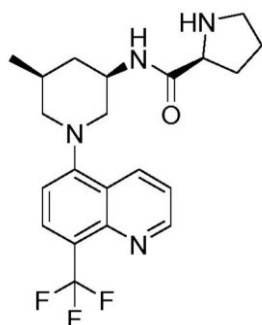
【 0 4 7 5】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (3) および (2 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 365 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.02 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.94 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.19 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.89 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.28 (d、J = 8.5 Hz、1H)、4.32 (d、J = 11.8 Hz、1H)、3.97 - 3.80 (m、1H)、3.48 (dd、J = 8.7、5.4 Hz、1H)、2.90 - 2.75 (m、4H)、2.68 (dd、J = 12.7、11.0 Hz、1H)、2.0 - 1.83 (m、3H)、1.71 - 1.53 (m、3H)、1.25 (q、J = 12.0 Hz、1H)、0.91 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

20

例 1 7 6 : (S) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミド

【化 2 8 6】



30

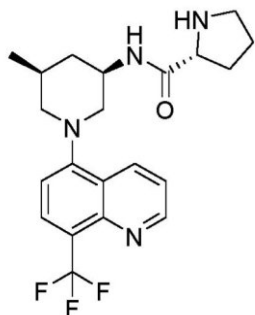
【 0 4 7 6】

(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩 (2) および (2 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 407 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (dd、J = 4.1、1.7 Hz、1H)、8.52 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.04 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.86 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.66 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.20 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.02 (ddt、J = 15.9、11.7、6.0 Hz、1H)、3.47 (td、J = 11.4、10.0、6.5 Hz、2H)、3.34 (d、J = 3.8 Hz、1H)、2.79 (td、J = 6.4、1.8 Hz、2H)、2.55 (d、J = 10.9 Hz、1H)、2.42 (t、J = 11.4 Hz、1H)、2.17 - 1.86 (m、2H)、1.68 - 1.50 (m、3H)、1.29 - 1.10 (m、1H)、0.94 (d、J = 6.6 Hz、3H)。

40

例 1 7 7 : (R) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミド

【化 2 8 7】



10

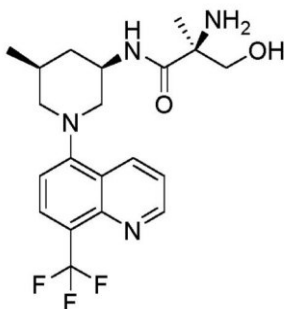
【0 4 7 7】

(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩(2)および(2R)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 407 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.0 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.52 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.04 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.86 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.66 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.20 (d、J = 8.1 Hz、1H)、4.10 - 3.95 (m、1H)、3.54 - 3.40 (m、2H)、3.34 (s、1H)、2.87 - 2.71 (m、2H)、2.56 (t、J = 10.9 Hz、1H)、2.42 (t、J = 11.4 Hz、1H)、2.15 - 1.85 (m、3H)、1.72 - 1.52 (m、3H)、1.17 (q、J = 12.0 Hz、1H)、0.94 (d、J = 6.6 Hz、3H)。

20

例 1 7 8 : (S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-2-メチル-N-[(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イル]-プロピオンアミド

【化 2 8 8】



30

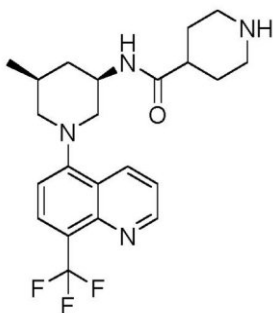
【0 4 7 8】

(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩(2)および(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸から、標題化合物を調製した。MS: 411 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.53 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.05 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.77 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.67 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.19 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.74 (t、J = 5.5 Hz、1H)、3.57 (dd、J = 10.1、5.8 Hz、1H)、3.47 (d、J = 9.2 Hz、1H)、3.11 (dd、J = 10.1、5.3 Hz、1H)、2.55 (d、J = 10.9 Hz、2H)、2.43 (t、J = 11.3 Hz、1H)、2.16 - 1.76 (m、4H)、1.19 (q、J = 11.9 Hz、1H)、1.06 (s、3H)、0.95 (d、J = 6.6 Hz、3H)。

40

例 1 7 9 : ピペリジン-4-カルボン酸 [(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イル]-アミド :

【化 2 8 9】



10

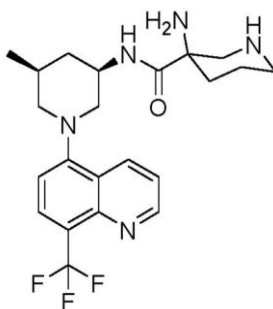
【0 4 7 9】

(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩(2)および1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 421 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.52 (dt、J = 8.6、1.7 Hz、1H)、8.05 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.66 (dd、J = 8.5、4.1 Hz、1H)、7.58 (dd、J = 10.0、7.8 Hz、1H)、7.19 (dd、J = 8.1、3.7 Hz、1H)、3.46 (d、J = 11.4 Hz、1H)、3.34 (s、1H)、3.01 (d、J = 9.0 Hz、1H)、2.89 (d、J = 12.5 Hz、1H)、2.41 (t、J = 11.4 Hz、1H)、2.17 - 1.89 (m、3H)、1.70 (d、J = 9.9 Hz、2H)、1.49 - 1.08 (m、5H)、0.94 (dd、J = 6.6、1.3 Hz、3H)。

20

例 1 8 0 : 3-アミノ-ピペリジン-3-カルボン酸 [(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イル]-アミド

【化 2 9 0】



30

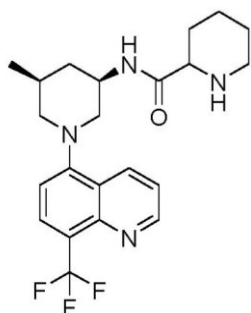
【0 4 8 0】

(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イルアミン塩酸塩(2)および3-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 436 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.53 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.23 (d、J = 31.8 Hz、2H)、8.05 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.67 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.20 (d、J = 8.1 Hz、1H)、3.34 (d、J = 12.0 Hz、2H)、2.98 (d、J = 10.1 Hz、1H)、2.79 (s、1H)、2.75 - 2.53 (m、3H)、2.44 (td、J = 11.2、3.1 Hz、1H)、2.16 - 1.93 (m、2H)、1.86 (q、J = 9.3 Hz、1H)、1.69 (s、1H)、1.44 (d、J = 11.2 Hz、2H)、1.27 - 1.10 (m、1H)、0.96 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

40

例 1 8 1 : ピペリジン-2-カルボン酸 [(3R, 5S)-5-メチル-1-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-3-イル]-アミド

【化 2 9 1】



10

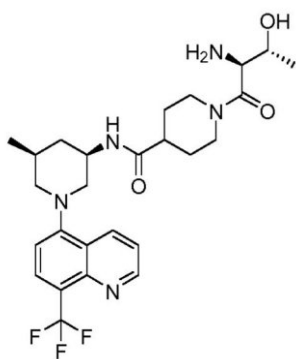
【 0 4 8 1】

(3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルアミン塩酸塩 (2) および 1 - tert - ブトキシカルボニル - ピペリジン - 2 - カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 421 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.0 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.52 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.04 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.80 - 7.60 (m、2H)、7.19 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.08 - 3.91 (m、1H)、3.48 (dd、J = 11.3、4.0 Hz、1H)、3.0 - 2.82 (m、2H)、2.41 (tdd、J = 15.5、9.9、5.5 Hz、4H)、2.23 - 1.89 (m、3H)、1.62 - 1.32 (m、4H)、1.09 (q、J = 12.1 Hz、1H)、0.94 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

20

例 1 8 2 : 1 - ((2 S , 3 R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - ブチリル) - ピペリジン - 4 - カルボン酸 [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミド

【化 2 9 2】



30

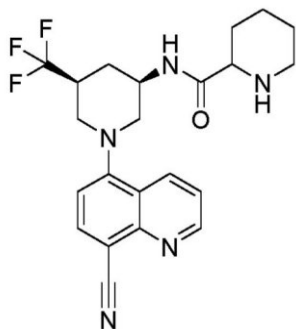
【 0 4 8 2】

ピペリジン - 4 - カルボン酸 [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミドおよび (2 S , 3 R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 酪酸から、標題化合物を調製した。MS: 522 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.53 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.05 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.71 - 7.59 (m、2H)、7.21 (d、J = 8.1 Hz、1H)、5.14 (dd、J = 13.1、4.7 Hz、1H)、4.17 - 3.82 (m、3H)、3.81 - 3.40 (m、3H)、3.04 (t、J = 12.5 Hz、1H)、2.41 (q、J = 11.4、10.8 Hz、1H)、2.29 - 1.84 (m、4H)、1.84 - 1.07 (m、9H)、1.07 - 0.85 (m、6H)。

40

例 1 8 3 : ピペリジン - 2 - カルボン酸 [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - アミド

【化 2 9 3】



10

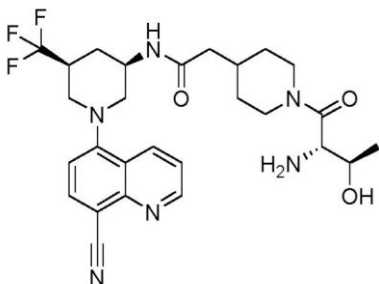
【 0 4 8 3】

5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリル塩酸塩 (3) および 1 - tert - ブトキシカルボニル - ピペリジン - 2 - カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 431 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.05 (dd、J = 4.3、1.6 Hz、1H)、8.57 (dt、J = 8.6、1.9 Hz、1H)、8.25 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.78 (dd、J = 7.9、5.4 Hz、1H)、7.71 (ddd、J = 8.6、4.2、0.8 Hz、1H)、7.31 (dd、J = 8.1、3.8 Hz、1H)、4.17 (s、1H)、3.52 (dd、J = 27.6、9.9 Hz、2H)、3.19 (s、1H)、3.02 (d、J = 9.8 Hz、1H)、2.91 (t、J = 11.8 Hz、2H)、2.77 - 2.62 (m、1H)、2.26 - 2.04 (m、2H)、1.66 (dt、J = 24.5、11.7 Hz、3H)、1.45 (d、J = 11.6 Hz、1H)、1.39 - 1.15 (m、3H)。

20

例 1 8 4 : 2 - [1 - ((2 S , 3 R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - ブチリル) - ピペリジン - 4 - イル] - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - アセトアミド

【化 2 9 4】



30

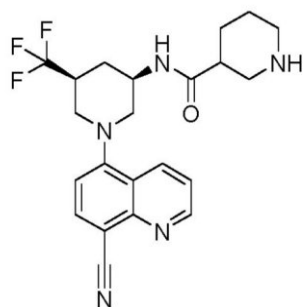
【 0 4 8 4】

N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - ピペリジン - 4 - イル - アセトアミド塩酸塩 (3) および (2 S , 3 R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 酪酸から、標題化合物を調製した。MS: 547 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.06 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.58 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1H)、8.25 (d、J = 8.0 Hz、1H)、8.02 (d、J = 7.3 Hz、1H)、7.71 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.32 (d、J = 8.1 Hz、1H)、4.54 (s、1H)、4.35 (s、1H)、4.16 (s、1H)、3.98 (s、1H)、3.62 - 3.50 (m、3H)、3.44 (s、1H)、2.94 (t、J = 11.6 Hz、2H)、2.60 (t、J = 11.3 Hz、1H)、2.18 (d、J = 12.1 Hz、1H)、2.11 - 1.81 (m、4H)、1.64 (d、J = 13.4 Hz、2H)、1.50 (q、J = 12.3 Hz、1H)、0.99 (d、J = 6.2 Hz、5H)。

40

例 1 8 5 : ピペリジン - 3 - カルボン酸 [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - アミド

【化 2 9 5】



10

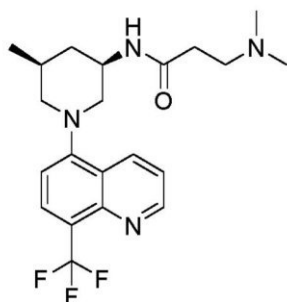
【 0 4 8 5】

5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリル塩酸塩 (3) および 3 - カルバモイル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、標題化合物を調製した。MS: 432 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.05 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.57 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1H)、8.24 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.98 (d、J = 7.3 Hz、1H)、7.71 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.31 (d、J = 8.1 Hz、1H)、4.12 (s、1H)、3.63 - 3.47 (m、2H)、2.98 - 2.72 (m、3H)、2.64 - 2.53 (m、1H)、2.39 (t、J = 11.9 Hz、1H)、2.17 (dd、J = 11.8、9.1 Hz、2H)、1.71 (d、J = 12.7 Hz、1H)、1.59 - 1.40 (m、3H)、1.37 - 1.19 (m、1H)。

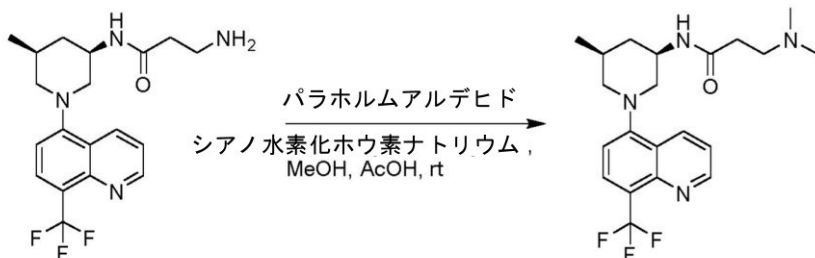
20

例 1 8 6 : 3 - ジメチルアミノ - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - プロピオンアミド

【化 2 9 6】



30



40

【 0 4 8 6】

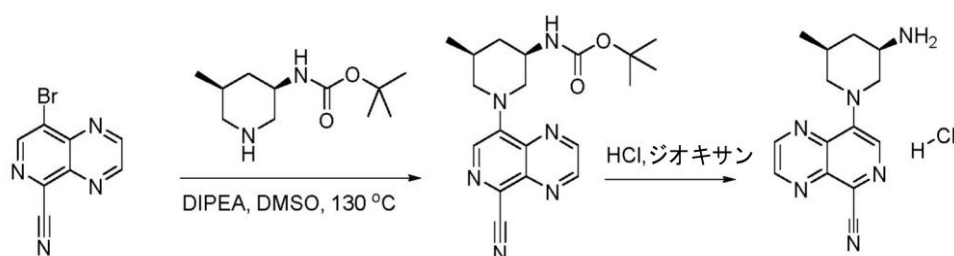
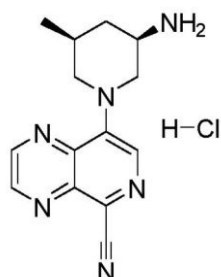
{ 2 - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イルカルバモイル] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル: メタノール (1 m l) および酢酸 (0 . 0 5 m l) 中の 3 - アミノ - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 3 - イル] - プロピオンアミド塩酸塩 (3) (4 4 . 3 m g ; 0 . 0 9 m m o l ; 1 . 0 e q .)、パラホルムアルデヒド (8 . 1 m g ; 0 . 0 9 m m o l ; 1 . 0 e q .) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (T H F 中 1 . 0 M) (0 . 1 1 m l ;

50

0.11 mmol; 1.2 eq.) の溶液を、Ar 下で周囲温度にて 8 ~ 10 h 攪拌した。所望の産物を、塩基性条件の下で分取 HPLC によって、フワフワした白色固体として単離した。MS: 409 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.53 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、8.05 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.96 (d、J = 7.4 Hz、1H)、7.67 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.20 (d、J = 8.1 Hz、1H)、4.02 (s、1H)、3.52 (d、J = 9.7 Hz、1H)、2.43 (tdd、J = 11.5、7.1、4.4 Hz、4H)、2.21 (td、J = 6.9、3.3 Hz、2H)、2.11 (s、7H)、1.99 (d、J = 12.9 Hz、1H)、1.08 (q、J = 12.0 Hz、1H)、0.95 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

例 187: 8 - ((3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリド [3, 4 - b] ピラジン - 5 - カルボニトリル塩酸塩
【化 297】

10



20

【0487】

[(3R, 5S) - 1 - (5 - シアノ - ピリド [3, 4 - b] ピラジン - 8 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル: 10 ml マイクロ波バイアル中において、8 - ブロモ - ピリド [3, 4 - b] ピラジン - 5 - カルボニトリル (80.0 mg; 0.298 mmol)、((3R, 5S) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (95.8 mg; 0.447 mmol) および DIPEA (155.2 μl; 0.894 mmol) を、無水 DMSO (2.0 ml) 中に溶解させた。管を密封し、および窒素で 10 min 洗い流し、および茶色の懸濁液を 130 °C にて 3 h マイクロ波加熱した。茶色の溶液を水 (50 ml) の上に注ぎ、および酢酸エチル (3 × 25 ml) で抽出した。合わせた有機相を、ブライン (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、および減圧下で濃縮した。残渣を DCM および MeOH 中に溶解させ、PuriFlash 4g 30u カラム上に吸着させ、および PuriFlash 12g 30u カラム (5 カラム体積に対するヘキサン - AcOEt 10%、15 カラム体積に対するヘキサン - AcOEt 10 ~ 60%) 上のクロマトグラフィーによって精製したことで、メジャーな生成物が AcOEt 43 ~ 49% (ラムダ最大 278 nm) で溶出した。純粋画分を減圧下で濃縮し、および固体を真空下で乾燥させたことで、標題化合物が橙色固体 (108.0 mg; 98.3%) として産生された。MS: 369 [M+H]⁺。

30

40

【0488】

8 - ((3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリド [3, 4 - b] ピラジン - 5 - カルボニトリル塩酸塩: 100 ml 丸底フラスコ中において、[(3R, 5S) - 1 - (5 - シアノ - ピリド [3, 4 - b] ピラジン - 8 - イル) -

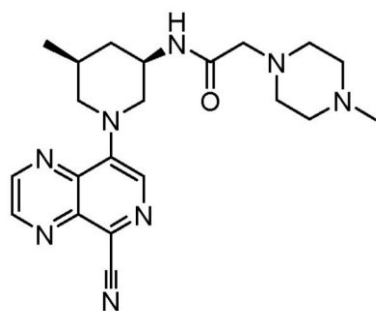
50

5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (85 . 0 mg ; 0 . 231 mmol) を無水メタノール (3 . 0 ml) 中に溶解させた。塩酸の溶液 (1 . 7 ml ; 6 . 921 mmol 、ジオキサン中 4 M) を加え、および橙色の溶液を室温にて終夜攪拌した。エーテル (10 ml) を薄橙色の溶液に加え、および桃色の懸濁液を室温にて 1 h 攪拌した。桃色固体を濾過し、エーテルで洗浄し、および真空下で乾燥させたことで、標題化合物が黄色固体 (77 . 0 mg ; 109 . 5 %) として産生された。MS: 269 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、重水素オキシド) d 9.15 (d、J = 1.9 Hz、1H)、9.10 (d、J = 1.9 Hz、1H)、8.45 (s、1H)、4.70 (d、J = 12.6 Hz、1H)、4.14 (d、J = 12.4 Hz、1H)、3.76 (qd、J = 9.9、8.3、4.0 Hz、1H)、3.24 (t、J = 11.6 Hz、1H)、2.89 (t、J = 12.0 Hz、1H)、2.37 (d、J = 12.4 Hz、1H)、2.24 - 2.10 (m、1H)、1.44 (q、J = 12.0 Hz、1H)、1.10 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

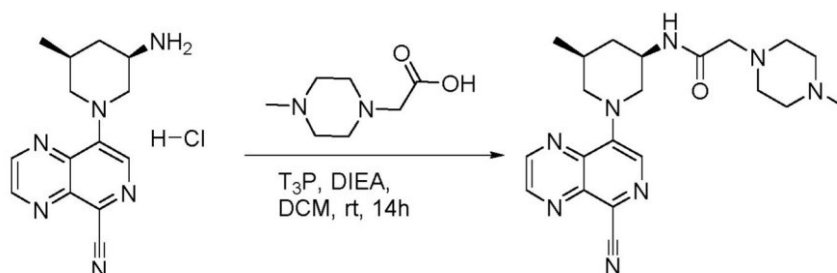
10

例 188 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (5 - シアノ - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 8 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - アセトアミド

【化 298】



20



30

【0489】

20 ml シンチレーションバイアル中において、8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (60 . 0 mg ; 0 . 197 mmol)、(4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 酢酸 (62 . 3 mg ; 0 . 394 mmol) および DIPEA (171 . 5 μl ; 0 . 984 mmol) を無水 DCM (3 . 0 ml) 中に溶解させた。酢酸エチル中の 50 % 2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスホリナン - 2 , 4 , 6 - トリオキシド (347 . 4 μl ; 0 . 591 mmol) を加え、および、橙色の溶液を室温にて終夜攪拌した。黄色の溶液を減圧下で濃縮した。残渣を DCM 中に溶解させ、PuriFlash 6g 50u NH₂カラム上に吸収させ、および PuriFlash 35g 30u NH₂カラム (5 カラム体積に対する AcOEt - DCM 40 %、10 カラム体積に対する AcOEt - DCM 40 ~ 100 %) 上のクロマトグラフィーによって精製したことで、メジャーな生成物が DCM 50 - 87 % (ラムダ 最大 280) で溶出した。純粋画分を減圧下で濃縮し、固体をアセトニトリルおよび水中に溶解させ、および凍結乾燥させたことで、標題化合物が橙色固体 (40.0mg ; 49.7%) として提供された。MS: 409 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) d 9.02 (d、J = 1.6 Hz、1H)、8.97 (d、J = 1.6 Hz、1H)、8.41 (s、1H)、7.10 (d、J = 7.9 Hz、1H)、4.66 - 4.57 (m、1H)、4.37 - 4.27 (m、1H)

40

50

、4.22 (ddq, J = 16.2、8.5、4.3 Hz、1H)、3.09 - 2.96 (m、2H)、2.83 (dd, J = 12.0、10.6 Hz、1H)、2.77 (dd, J = 12.6、11.0 Hz、1H)、2.58 (s、4H)、2.47 (s、4H)、2.31 (s、3H)、2.24 - 2.15 (m、1H)、2.10 (ddt, J = 10.8、7.7、4.0 Hz、1H)、1.19 (q、J = 11.8 Hz、1H)、1.04 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

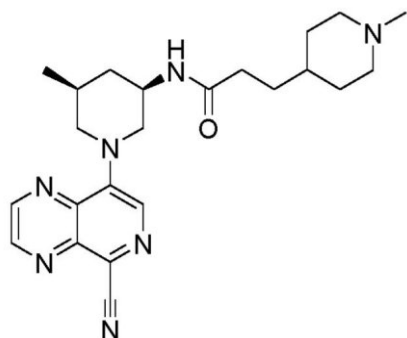
【0490】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例189： N - [(3 R , 5 S) - 1 - (5 - シアノ - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 8 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 3 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピオンアミド

10

【化299】



20

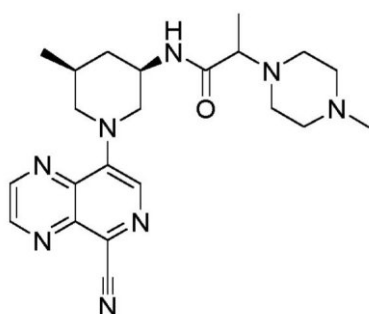
【0491】

- ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - カルボニトリル塩酸塩および 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) プロパン酸塩酸塩から、標題化合物を調製した。MS: 422 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) d 9.02 (d, J = 1.7 Hz、1H)、8.96 (d, J = 1.7 Hz、1H)、8.43 (s、1H)、5.36 (d, J = 7.5 Hz、1H)、4.59 (ddt, J = 12.2、4.1、1.8 Hz、1H)、4.31 (ddt, J = 12.7、3.8、1.5 Hz、1H)、4.21 (tdd, J = 10.5、7.9、4.5 Hz、1H)、2.87 - 2.72 (m、4H)、2.26 (s、3H)、2.24 - 2.14 (m、3H)、2.08 (ddd, J = 10.9、7.0、4.0 Hz、1H)、1.89 (t, J = 10.9 Hz、2H)、1.67 (d, J = 10.6 Hz、2H)、1.63 - 1.57 (m、2H)、1.35 - 1.24 (m、3H)、1.15 (q, J = 11.7 Hz、1H)、1.02 (d, J = 6.6 Hz、3H)。

30

例190： N - [(3 R , 5 S) - 1 - (5 - シアノ - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 8 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピオンアミド

【化300】



40

【0492】

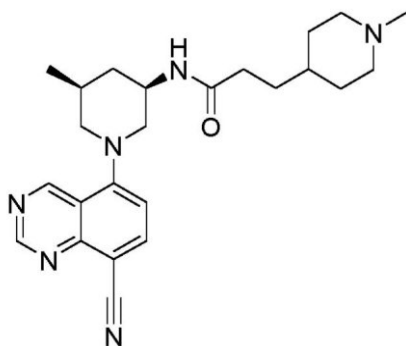
- ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - カルボニトリル塩酸塩および 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン酸二塩酸塩から、標題化合物を調製した。MS:423 [M+H]⁺。¹H NMR (400

50

MHz、クロロホルム-d) d 9.02 (t, J = 1.7 Hz、1H)、8.97 (d, J = 1.6 Hz、1H)、8.42 (s、1H)、4.66 - 4.59 (m、1H)、4.58 - 4.52 (m、1H)、4.36 - 4.28 (m、1H)、4.22 - 4.13 (m、1H)、3.13 - 3.03 (m、1H)、2.84 - 2.73 (m、2H)、2.64 - 2.42 (m、6H)、2.32 (s、3H)、2.14 (s、3H)、1.25 (d, J = 7.3 Hz、3H)、1.21 - 1.11 (m、1H)、1.04 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

例 191 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 3 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピオンアミド

【化 3 0 1】



10

20

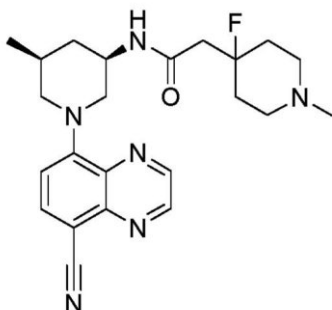
【 0 4 9 3】

5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キナゾリン - 8 - カルボニトリル塩酸塩および 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) プロパン酸塩酸塩から、標題化合物を調製した。MS: 421 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) d 9.61 (s、1H)、9.40 (s、1H)、8.11 (d, J = 8.2 Hz、1H)、7.13 (d, J = 8.2 Hz、1H)、5.33 (d, J = 7.3 Hz、1H)、4.24 (dtd, J = 15.6、7.6、3.9 Hz、1H)、3.98 (ddt、J = 11.7、4.1、1.9 Hz、1H)、3.62 (ddt、J = 12.4、3.9、1.8 Hz、1H)、2.84 (d, J = 11.8 Hz、2H)、2.73 - 2.58 (m、2H)、2.26 (s、3H)、2.23 - 2.03 (m、4H)、1.89 (t、J = 10.8 Hz、2H)、1.72 - 1.64 (m、2H)、1.64 - 1.55 (m、2H)、1.36 - 1.21 (m、3H)、1.11 (q、J = 11.9 Hz、1H)、1.0 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

30

例 192 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - (4 - フルオロ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アセトアミド

【化 3 0 2】



40

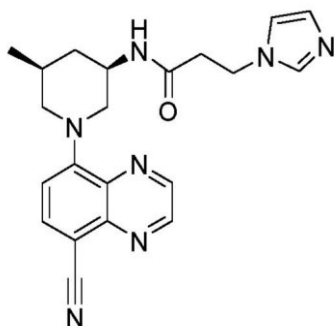
【 0 4 9 4】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩および (4 - フルオロ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 425 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) d 8.94 (d, J = 1.8 Hz、1H)、8.82 (d, J = 1.8 Hz、1H)、8.0 (d, J = 8.4 Hz、1H)、7.20 (d, J = 8.4 Hz、1H)、5.87 (t, J = 6.2 Hz、1H)、4.40 - 4.21 (m、3H)、

50

2.82 (dd, $J = 12.1, 10.2$ Hz, 1H)、2.75 (dd, $J = 12.6, 10.8$ Hz, 1H)、2.70 - 2.59 (m, 2H)、2.54 (d, $J = 23.8$ Hz, 2H)、2.36 - 2.28 (m, 5H)、2.15 (dt, $J = 13.3, 2.4$ Hz, 1H)、2.08 - 1.98 (m, 1H)、1.96 - 1.89 (m, 2H)、1.84 - 1.74 (m, 1H)、1.27 - 1.11 (m, 2H)、0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

例 193 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピオンアミド
【化 3 0 3】



10

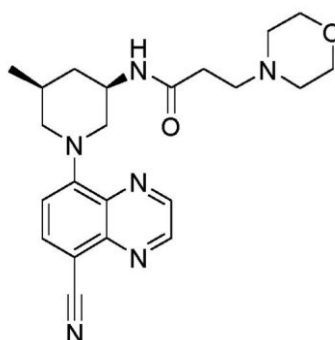
【 0 4 9 5 】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩および 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパン酸から、標題化合物を調製した。MS: 390 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.95 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)、8.81 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)、8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、7.49 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H)、7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.04 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H)、6.94 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H)、5.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)、4.34 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)、4.30 - 4.14 (m, 3H)、2.78 - 2.64 (m, 2H)、2.60 (dd, $J = 6.8, 5.8$ Hz, 2H)、2.12 - 1.98 (m, 2H)、1.10 (q, $J = 11.4$ Hz, 1H)、0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

20

例 194 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピオンアミド
【化 3 0 4】

30



40

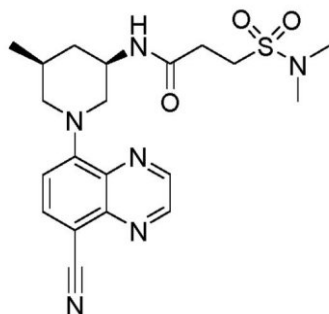
【 0 4 9 6 】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩および 3 - モルホリン - 4 - イルプロパン酸から、標題化合物を調製した。MS: 409 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.94 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、8.83 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、4.42 (ddd, $J = 12.1, 4.2, 2.1$ Hz, 1H)、4.39 - 4.30 (m, 1H)、4.20 (dtd, $J = 14.9, 7.2, 4.4$ Hz, 1H)、3.74 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H)、2.82 - 2.69 (m, 2H)、2.69 - 2.63 (m, 2H)、2.54 (s, 4H)、2.42 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H)、2.21 - 2.11 (m, 1H)、2.02 (tdd, $J = 13.7, 8.6, 5.3$ Hz, 1H)、1.10 (q, $J = 11.9$ Hz, 1H)

50

、0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

例 195 : N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 3 - ジメチルスルファモイル - プロピオンアミド
【化 305】



10

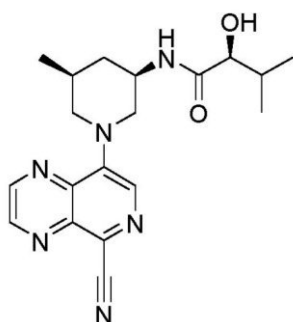
【 0 4 9 7 】

8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩および 3 - (ジメチルスルファモイル) プロパン酸から、
標題化合物を調製した。MS: 431 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) d 8.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.0 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、4.32 - 4.16 (m, 3H)、3.28 (td, J = 7.1、3.2 Hz, 2H)、2.89 (s, 6H)、2.80 - 2.67 (m, 3H)、2.19 - 2.11 (m, 1H)、2.05 (dt, J = 10.5、6.7、3.6 Hz, 1H)、1.32 - 1.16 (m, 2H)、1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

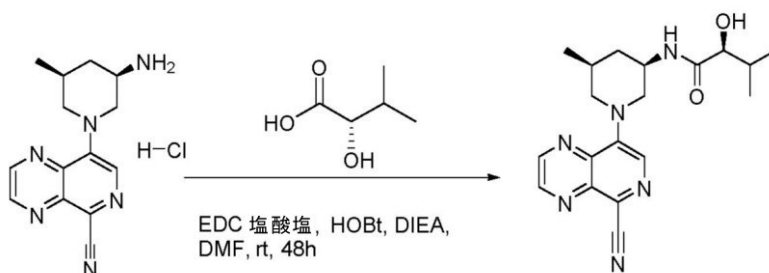
20

例 196 : (S) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (5 - シアノ - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 8 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド

【化 306】



30



40

【 0 4 9 8 】

20 ml シンチレーションバイアル中において、窒素下で、8 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (80.0 mg ; 0.262 mmol)、(S) - (+) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル酪酸 (34.1 mg ; 0.289 mmol)、1 - (3 - ジメチル

50

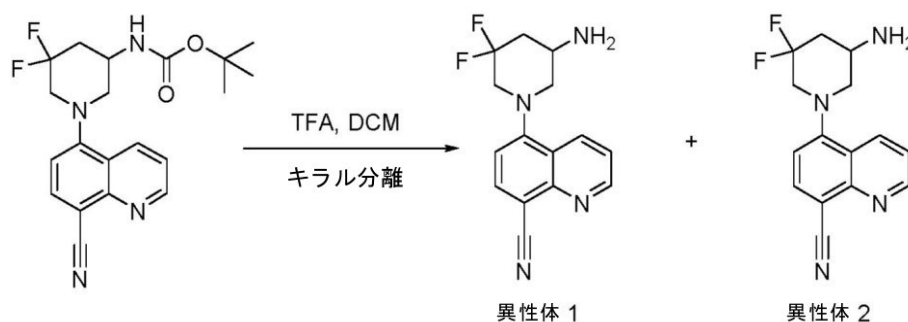
アミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (60.4 mg; 0.315 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (48.2 mg; 0.315 mmol) および DIPEA (228.6 μ l; 1.312 mmol) を、無水 DMF (5.0 ml) 中に溶解させた。橙色の溶液を室温にて 2 日間攪拌した。橙色の溶液を減圧下で濃縮した。残渣を DCM 中に溶解させ、PuriFlash 4g 30u カラム上に吸収させ、および PuriFlash 12g 30u カラム (5 カラム体積に対するヘキサン - AcOEt 30%、10 カラム体積に対するヘキサン - AcOEt 30 ~ 100%、5 カラム体積に対する AcOEt) 上のクロマトグラフィーによって精製した。純粋画分を減圧下で濃縮し、および、残渣をアセトニトリル中に溶解させ、および凍結乾燥させたことで、標題化合物が橙色固体 (69.0 mg; 66.9%) として与えられた。MS: 369 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 9.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.43 (s, 1H)、6.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、4.56 (ddt, J = 12.1, 4.1, 1.8 Hz, 1H)、4.31 (ddt, J = 12.6, 3.7, 1.6 Hz, 1H)、4.24 (dddd, J = 14.7, 10.5, 8.0, 4.2 Hz, 1H)、4.01 (d, J = 3.1 Hz, 1H)、2.90 (dd, J = 12.1, 10.4 Hz, 1H)、2.79 (dd, J = 12.7, 10.9 Hz, 1H)、2.25 - 2.05 (m, 4H)、1.24 (q, J = 11.7 Hz, 1H)、1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H)、1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H)、0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

10

例 197 (異性体 1) : 5 - ((R) - 5 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリル & 例 198 (異性体 2) : 5 - ((R) - 5 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリル

20

【化 307】



30

【0499】

100 ml 丸底フラスコ中において、[1 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5, 5 - ジフルオロ - ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (720.0 mg; 1.854 mmol) を無水 DCM (10.0 ml) 中に溶解させた。TFA (4.3 ml; 55.611 mmol) を黄色の溶液に加え、および橙色の溶液を室温にて 1 h 攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をメタノール中に溶解させ、および 2.5 g Silicycle SilicaPrep Carbonate カラムに通して濾過し、およびその結果得られる溶液を減圧下で濃縮し、および真空下で乾燥させたことで、922 mg の黄色固体が与えられた。2 つの異性体が、以下の条件下のキラル分取 HPLC 上の分離によって得られた : カラム、ADH、Prep SFC-P100 ; 移動相、メタノール + 20 mM NH₄OH、40 / 80 bar、100 g / min ; 検出器、PDA。

40

【0500】

異性体 1 : 白色固体 (137.0 mg; 25.6%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.09 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H)、8.60 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H)、8.39 (s, 2H)、8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.74 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H)、7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、3.87 (s, 1H)、3.67 (dd, J = 12.3, 3.6 Hz, 1H)、3.64 - 3.45 (m, 2H)、3.14 (dd, J = 12.5, 8.9 Hz, 1H)、2.65 (dq, J = 18.4, 7.5, 5.7 Hz, 1H)、2.29 (ddt, J = 23.1, 13.7, 8.8 Hz, 1H)。MS: 289 [M+H]⁺。Rt 2.70 min。ee 96.0%。

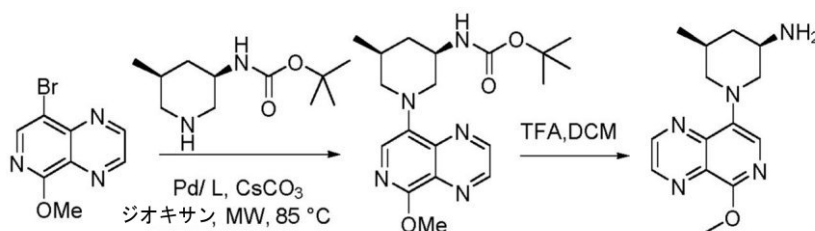
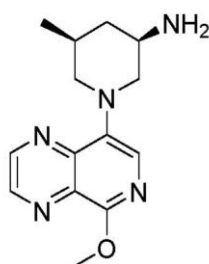
【0501】

50

異性体 2 : 白色固体 (136.0 mg ; 25.4%)。MS:289 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 9.09 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.65 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1H)、8.04 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.55 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.12 (d、J = 7.9 Hz、1H)、3.50 (ddd、J = 12.7、8.4、4.1 Hz、2H)、3.43 (dd、J = 11.7、3.5 Hz、1H)、3.29 - 3.12 (m、1H)、2.93 (t、J = 10.0 Hz、1H)、2.58 - 2.42 (m、1H)、1.99 - 1.81 (m、1H)、1.45 (s、2H)。Rt 3.11 min。ee 96%。

例 199 : (3R, 5S) - 1 - (5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 8 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミン

【化 308】



【0502】

[(3R, 5S) - 1 - (5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 8 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル : 30 ml マイクロ波バイアル中において、8 - ブロモ - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン (320.0 mg ; 1.333 mmol)、((3 R , 5 S) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (428.5 mg ; 2.00 mmol)、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジイソプロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル) [2 - (2 - アミノエチルフェニル)] パラジウム (ii)、メチル - t - ブチルエーテル付加体 (54.4 mg ; 0.067 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジイソプロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル (31.1 mg ; 0.067 mmol) および炭酸セシウム (1.3 g ; 3.999 mmol) を、無水ジオキサン (12.0 ml) 中に懸濁させた。管を密封し、および窒素で 15 min 洗い流し、および無色の曇った溶液を 120 °C にて 4 時間マイクロ波加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を DCM 中に懸濁させ、セライト上で濾過し、および減圧下で濃縮した。残渣を DCM 中に溶解させ、PuriFlash 4g 30u カラム上に吸着させ、および PuriFlash 40g 30u カラム (5 カラム体積に対するヘキサン - AcOEt 20%、15 カラム体積に対するヘキサン - AcOEt 20 ~ 100%) 上のクロマトグラフィによって精製したことで、メジャーな生成物が AcOEt 59 ~ 68% (ラムダ = 240) で溶出した。純粋画分を減圧下で濃縮し、および黄色固体を真空下で乾燥させたことで、標題化合物が黄色固体 (200.0 mg ; 40.2%) として与えられた。MS:374 [M+H]⁺。

【0503】

(3 R , 5 S) - 1 - (5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 8 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミン : 20 ml シンチレーションバイアル中において、[(3 R , 5 S) - 1 - (5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 8 - イル

10

20

30

40

50

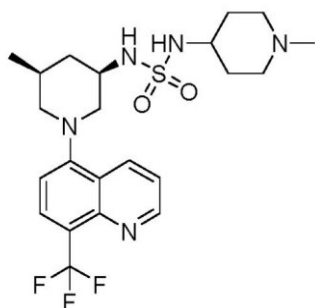
)-5-メチル-ピペリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(190.0mg; 0.509mmol)を無水DCM(2.0ml)中に溶解させた。TFA(1.9ml; 25.438mmol)を橙色の溶液に加え、および黄褐色の溶液を室温にて1h攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、メタノール(10ml)で希釈し、およびSilicCycle Si-Carbonate 5g上で濾過した。黄褐色の溶液を減圧下で濃縮した。残渣をDCM中に溶解させ、PuriFlash 6g 50u NH₂カラム上に吸着させ、およびPuriFlash 20g 30u NH₂カラム(10カラム体積に対するDCM)上のクロマトグラフィーによって精製したことで、メジャーな生成物が1.1~2.6カラム体積の後で溶出した(ラムダ最大=232)。純粋画分を減圧下で濃縮したことで、標題化合物が橙色油(121.0mg; 85.9%)として与えられた。MS: 274 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 9.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H)、8.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.87 (s, 1H)、4.19 (s, 3H)、3.82 (ddt, J = 10.7, 3.9, 1.7 Hz, 1H)、3.63 (ddt, J = 11.1, 3.7, 1.8 Hz, 1H)、3.25 (ddt, J = 11.3, 10.2, 4.1 Hz, 1H)、2.36 (t, J = 10.8 Hz, 1H)、2.30 (t, J = 10.8 Hz, 1H)、2.17 - 2.05 (m, 2H)、0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H)、0.90 (td, J = 12.7, 11.1 Hz, 1H)。

10

例200: N-(1-メチルピペリジン-4-イル){[(3R, 5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-イル]アミノ}スルホンアミド

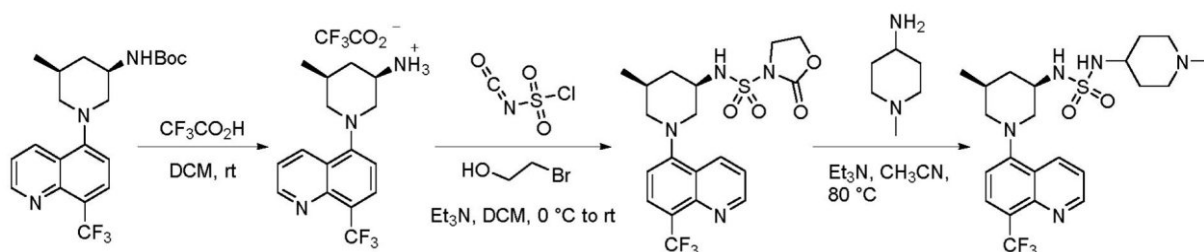
【化309】

20



【化310】

30



【0504】

40

(3R, 5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-アミニウムトリフルオロアセタート:ジクロロメタン(4.0ml; 3.60V)中のN-[(3R, 5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート(1.11g, 2.71, 1.0eq.)の攪拌された懸濁液へ、室温にてTFA(1.0ml; 13.07mmol; 4.82eq.)を加えた。その結果得られる混合物を、室温にて3.5h攪拌した。溶媒を除去した。残渣を2回トルエン(10ml)とともに蒸発させたことで、淡黄色の粘性油が与えられ、これを精製せずに次のステップに直接使用した。MS: 310 [M+H]⁺。

【0505】

N-[(3R, 5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5

50

-イル]ピペリジン-3-イル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-スルホンアミド: DCM (5 ml)中のクロロスルホニルイソシアナート(0.29 ml; 3.31 mmol; 2.0 eq.)の攪拌された溶液へ0 にて2-プロモエタノール(0.23 ml; 3.31 mmol; 2.0 eq.)を加えた。その結果得られる混合物を30分間室温まで温め、およびDCM (5 ml)中の(3R, 5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-アミニウムトリフルオロアセタート(700.0 mg; 1.65 mmol; 1.0 eq.)の攪拌された溶液およびTEA (368.09 mg; 3.64 mmol; 2.20 eq.)へ0 にて加えた。その結果得られる混合物を室温まで温め、および1.5 h攪拌した。反応を、水(10 ml)を加えたことによりクエンチし、EtOAc (20 ml x 2)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、および濃縮した。残渣を直接次のステップにさらなる精製はせずを使用した。MS: 459 [M+H]⁺。

10

【0506】

N-[(3R, 5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-イル] [(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]スルホンアミド: アセトニトリル(2 ml, 20 V)中のN-[(3R, 5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-イル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-スルホンアミド(97.65 mg; 0.21 mmol; 1.0 eq.)の攪拌された溶液へ、TEA (107.77 mg; 1.07 mmol; 5.0 eq.)を加え、これに続き4-アミノ-1-メチルピペリジン(48.64 mg; 0.43 mmol; 2.0 eq.)を加えた。その結果得られる混合物を80 にて1.5 h攪拌した。混合物をEtOAc (30 ml)で希釈し、水(10 ml)およびブライン(10 ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および濃縮した。粗製のものを、分取HPLC (0.1% NH₄OHを修飾剤として伴うACN/水)によって精製したことで、標題化合物が白色固体(78.8 mg; 75%)として産生された。MS: 486 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.03 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 2H), 2.52 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (t, J = 11.1 Hz, 1H) 2.29 - 2.18 (m, 3H), 2.16 - 1.94 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 1.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

20

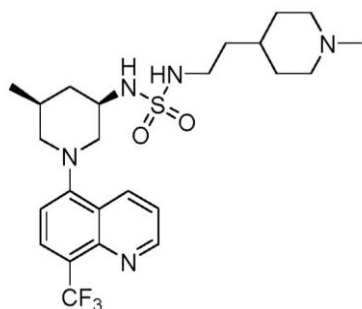
30

【0507】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例201: N-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル]{[(3R, 5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-イル]アミノ}スルホンアミド

【化311】



40

【0508】

N-[(3R, 5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-イル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-スルホン

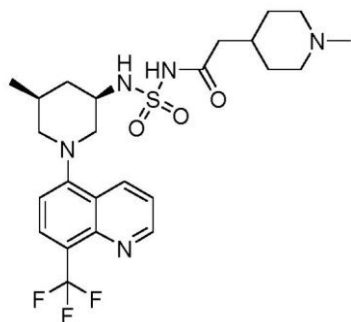
50

アミドおよび 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - アミンから、標題化合物を調製した。MS: 514 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.07 - 9.01 (m, 1H)、8.44 (dd, J = 8.5、1.5 Hz、1H)、7.97 (d, J = 8.0 Hz、1H)、7.50 (dd, J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.07 (d, J = 8.0 Hz、1H)、4.23 (d, J = 31.9 Hz、2H)、3.77 - 3.69 (m、2H)、3.32 (d, J = 11.4 Hz、1H)、3.18 - 2.97 (m、3H)、2.65 - 2.53 (m、1H)、2.46 - 2.25 (m、3H)、2.27 (d, J = 12.5 Hz、1H)、2.22 - 2.08 (m、3H)、1.74 - 1.68 (m、2H)、1.58 - 1.50 (m、6H)、1.05 (q, J = 11.6 Hz、1H)、1.02 (d, J = 6.6 Hz、3H)。

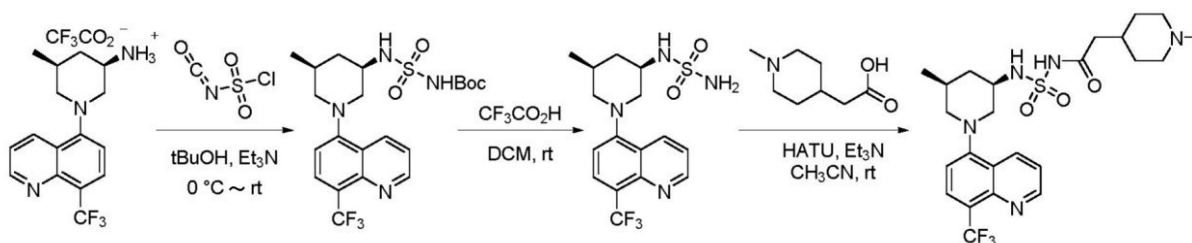
例 202: N - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] スルファモイル } - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

10

【化 3 1 2】



20



【0509】

30

tert - ブチル N - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] スルファモイル } カルバマート : D C M (2 m l) 中の t B u O H (20 . 24 m g ; 0 . 27 m m o l ; 1 . 40 e q .) の攪拌された溶液へ、室温にてクロロスルホニルイソシアナート (0 . 02 m l ; 0 . 20 m m o l ; 1 . 0 e q .) を加えた。その結果得られる混合物を室温にて 15 m i n 攪拌し、および、D C M (2 m l) 中の (3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - アミニウムトリフルオロアセタート (82 . 55 m g ; 0 . 20 m m o l ; 1 . 0 e q .) の溶液へ 0 にて加え、これに続き T E A (21 . 71 m g ; 0 . 21 m m o l ; 1 . 10 e q .) を加えた。その結果得られる混合物を、添加後 1 h、室温にて攪拌した。反応を、水 (10 m l) を加えたことによりクエンチし、E t O A c (10 m l x 2) で抽出した。有機層を N a₂ S O₄ 上で乾燥させ、および濃縮したことで、淡黄色の粘性油が与えられた。残渣を次のステップに直接使用した。MS: 489 [M+H]⁺。

40

【0510】

N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アミノスルホンアミド : D C M (2 m l) 中の tert - ブチル N - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] スルファモイル } カルバマート (410 . 36 m g ; 0 . 84 m m o l ; 1 . 0 e q .) の攪拌された懸濁液へ、室温にて T F A (3 m l , 39 . 21 m m o l , 46 . 7 e q .) を加えた。その結果得られる混合物を室温に

50

て3 h 攪拌した。溶媒を除去したことで、粘性の油が与えられた。残渣を、さらなる精製はせずに次のステップに直接使用した。MS:389 [M+H]⁺。

【0511】

N - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] スルファモイル } - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アセトアミド : N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アミノスルホンアミド (77 . 6 mg ; 0 . 20 mmol ; 1 . 0 eq .) を含んだフラスコへ、室温にて、MeCN (2 ml)、2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸 (47 . 16 mg ; 0 . 30 mmol ; 1 . 50 eq .) および TEA (121 . 43 mg ; 1 . 20 mmol ; 6 . 0 eq .) を加え、これに続き HATU (114 . 07 mg ; 0 . 30 mmol ; 1 . 50 eq .) を加えた。その結果得られる混合物を室温にて 18 h 攪拌した。混合物を EtOAc (20 ml) で希釈し、水 (10 ml) およびブライン (10 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、および濃縮した。粗製のものを、分取 HPLC (0 . 1 % NH₄OH を修飾剤として伴う ACN / 水) によって精製したことで、標題化合物が白色固体 (31 . 4 mg ; 30 %) として産生された。MS:528 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)

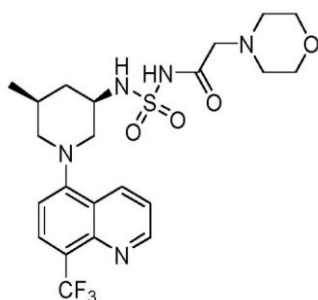
9.02 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.59 (s、1H)、8.44 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、7.95 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.48 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.04 (d、J = 8.0 Hz、1H)、3.79-3.71 (m、2H)、3.37 - 3.26 (m、2H)、2.60 (s、3H)、2.56 (t、J = 12.0 Hz、1H)、2.44 (q、J = 10.4、9.7 Hz、2H)、2.34 (t、J = 11.4 Hz、1H)、2.23 - 2.15 (m、4H)、2.11 - 2.04 (m、1H)、1.99 - 1.90 (d、J = 3.6 Hz、1H)、1.86 - 1.79 (m、2H)、1.69 - 1.55 (m、2H)、1.04 (q、J = 11.8 Hz、1H)、0.95 (d、J = 6.6 Hz、3H)。

【0512】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 203 : N - { [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] スルファモイル } - 2 - (モルホリン - 4 - イル) アセトアミド

【化313】

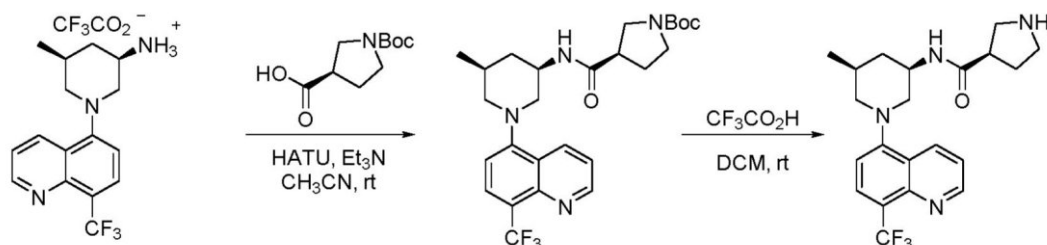
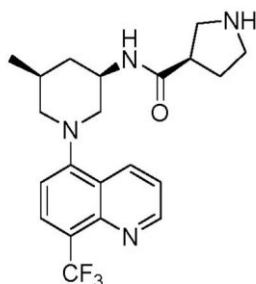


【0513】

N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アミノスルホンアミドおよび 2 - モルホリノ酢酸塩酸塩から、標題化合物を調製した。MS:516 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.05 (dd、J = 4.2、1.8 Hz、1H)、8.42 (dd、J = 8.6、1.8 Hz、1H)、7.97 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.49 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.06 (d、J = 8.0 Hz、1H)、5.22 (d、J = 6.7 Hz、1H)、3.83 - 3.71 (m、1H)、3.71 - 3.66 (m、5H)、3.34-3.29 (m、1H)、3.15 - 2.99 (m、2H)、2.63 (t、J = 10.9 Hz、1H)、2.54 - 2.51 (m、4H)、2.37 (t、J = 11.3 Hz、1H)、2.25 - 2.15 (m、1H)、2.15 - 2.08 (m、1H)、1.11 (q、J = 11.9 Hz、1H)、1.0 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

例 204 : (3 R) - N - [(3 R , 5 S) - 5 - メチル - 1 - [8 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - イル] ピペリジン - 3 - イル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 1 4】



10

【 0 5 1 4】

tert-ブチル(3R)-3-{(3R,5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-イル]カルバモイル}ピロリジン-1-カルボキシレート(54.89 mg; 0.26 mmol; 1.50 eq.)を加え、これに続きHATU(96.96 mg; 0.26 mmol; 1.50 eq.)を加えた。その結果得られる混合物を室温にて1 h 攪拌した。混合物をEtOAc(20 ml)で希釈し、水(10 ml)およびブライン(10 ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、および濃縮したことで、淡黄色の粘性油が与えられ、これを次のステップに直接使用した。MS:507 [M+H]⁺。

20

30

【 0 5 1 5】

(3R)-N-[(3R,5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-イル]ピロリジン-3-カルボキサミド:ジクロロメタン(4.0 ml)中のtert-ブチル(3R)-3-{(3R,5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-イル]カルバモイル}ピロリジン-1-カルボキシレート(81.05 mg; 0.16 mmol; 1.0 eq.)の攪拌された溶液へ、室温にてTFA(1.0 ml; 13.07 mmol)を加えた。その結果得られる混合物を室温にて2 h 攪拌した。溶媒を除去した。粗製のものを、分取HPLC(0.1% NH₄OHを修飾剤として伴うACN/水)によって精製したことで、標題化合物が白色固体(54.1 mg; 84%)として産生された。MS:407 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 9.03 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.64 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.30 (m, 4H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 3H), 1.73 - 1.47 (m, 3H), 1.09 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

40

【 0 5 1 6】

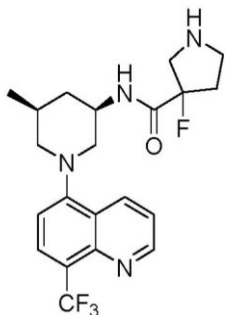
以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 2 0 5 : 3-フルオロ-N-[(3R,5S)-5-メチル-1-[8-(トリフル

50

オロメチル)キノリン-5-イル]ピペリジン-3-イル]ピロリジン-3-カルボキサ
ミド:

【化315】



10

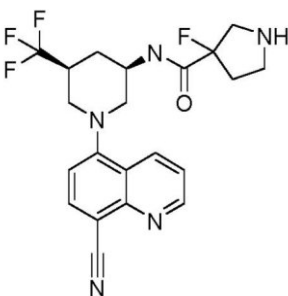
【0517】

(3R, 5S)-5-メチル-1-[8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル]
ピペリジン-3-アミニウムトリフルオロアセタートおよび1-[(tert-ブトキシ)
カルボニル]-3-フルオロピロリジン-3-カルボン酸から、標題化合物を調製し
た。MS: 425 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.04 (dd、J = 4.2、1.8 Hz、1H)、
8.53 (dt、J = 8.6、1.9 Hz、1H)、7.96 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.52 (ddd、J = 8.6、4.
2、1.1 Hz、1H)、7.07 (d、J = 8.0 Hz、1H)、6.36 (t、J = 7.0 Hz、1H)、4.38 - 4.30
(m、1H)、3.73 - 3.67 (m、1H)、3.37 - 3.33 (m、1H)、3.26 (td、J = 12.3、11.3、3.8
Hz、1H)、3.21 - 3.07 (m、3H)、2.50 - 2.41 (m、2H)、2.29 - 2.26 (m、1H)、2.26 -
2.0 (m、3H)、1.10 (q、J = 11.9 Hz、1H)、1.03 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

20

例206: N-[(3R, 5S)-1-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル]-3-フルオロピロリジン-3-カルボキサ
ミド

【化316】



30

【0518】

(3R, 5S)-1-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)
ピペリジン-3-アミニウムトリフルオロアセタートおよび1-[(tert-ブトキシ)
カルボニル]-3-フルオロピロリジン-3-カルボン酸から、標題化合物を調製し
た。MS: 436 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.10 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8
.47 (dt、J = 8.6、2.0 Hz、1H)、8.05 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.60 (ddd、J = 8.6、4.2
、1.1 Hz、1H)、7.14 (d、J = 7.9 Hz、1H)、6.45 (t、J = 6.9 Hz、1H)、4.44 - 4.37 (
m、1H)、3.82 - 3.76 (m、1H)、3.66 - 3.62 (m、1H)、3.34 - 3.24 (m、1H)、3.21 - 3.
06 (m、3H)、2.95 (t、J = 11.3 Hz、1H)、2.89 - 2.81 (m、1H)、2.61 - 2.55 (td、J =
11.2、2.0 Hz、1H)、2.51 - 2.46 (m、1H)、2.45 - 2.24 (m、1H)、2.21 - 2.02 (m、1H)
)、1.57 (q、J = 12.2 Hz、1H)。

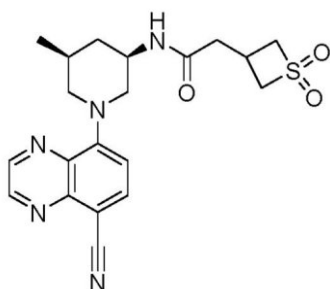
40

例207: N-[(3R, 5S)-1-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-
メチルピペリジン-3-イル]-2-(1,1-ジオキソ-1⁶-チエタン-3-イル

50

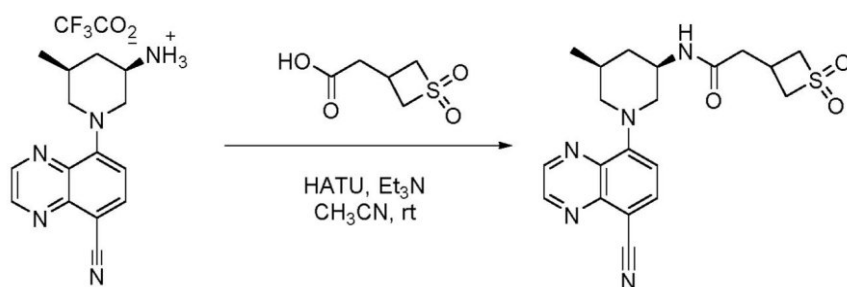
) アセトアミド

【化 3 1 7】



10

【化 3 1 8】



20

【0 5 1 9】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル; トリフルオロ酢酸を含んだフラスコへ、室温にて、DMF、2 - (1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) 酢酸 (30 . 67 mg ; 0 . 19 mmol ; 1 . 50 eq .) および TEA (50 . 42 mg ; 0 . 50 mmol ; 4 . 0 eq .) を加え、これに続き HATU (94 . 72 mg ; 0 . 25 mmol ; 2 . 0 eq .) を加えた。その結果得られる混合物を室温にて 1 h 攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、および濾過した。濾過物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、および濃縮した。粗製のものを、分取 HPLC (0 . 1 % NH4OH を修飾剤として伴う ACN / 水) によって

精製したことで、標題化合物が白色固体 (46 . 1 mg、89 %) として産生された。MS : 414 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.02 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.94 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.19 (d、J = 8.5 Hz、1H)、8.07 (d、J = 7.4 Hz、1H)、7.27 (d、J = 8.5 Hz、1H)、4.38 - 4.18 (m、4H)、3.86 (dddd、J = 10.4、8.9、6.2、2.9 Hz、3H)、2.86 - 2.60 (m、3H)、2.57 - 2.45 (m、6H)、1.15 (q、J = 12.0 Hz、1H)、0.91 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

30

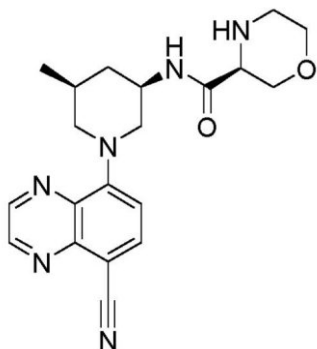
【0 5 2 0】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 208 : (3 S) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - カルボキサミド

40

【化 3 1 9】



10

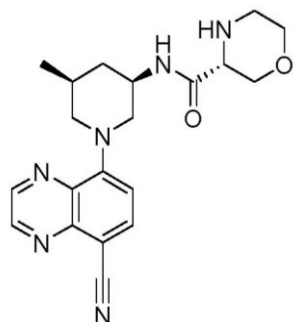
【 0 5 2 1】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルトリフルオロ酢酸および (3 S) - 4 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] モルホリン - 3 - カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 381 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.03 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.94 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.19 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.84 (d、J = 7.5 Hz、1H)、7.27 (d、J = 8.5 Hz、1H)、4.30 (d、J = 12.5 Hz、1H)、4.19 (d、J = 11.9 Hz、1H)、3.92 (d、J = 11.7 Hz、1H)、3.79 - 3.70 (m、1H)、3.59 (d、J = 11.2 Hz、1H)、3.39 (q、J = 10.8、10.2 Hz、2 H)、2.88 - 2.75 (m、2H)、2.74 - 2.63 (m、2H)、1.91 (t、J = 15.5 Hz、2H)、1.24 (q、J = 12.1 Hz、1H)、0.92 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

20

例 2 0 9 : (3 R) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - カルボキサミド

【化 3 2 0】



30

【 0 5 2 2】

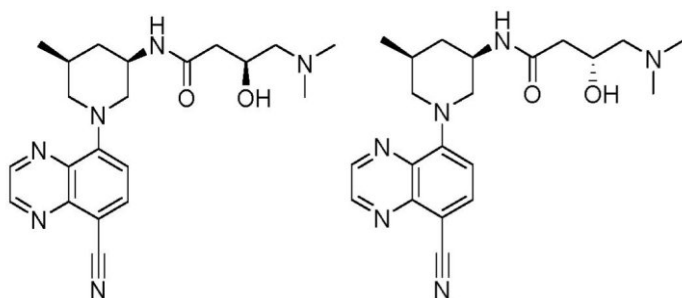
8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルトリフルオロ酢酸および (3 R) - 4 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] モルホリン - 3 - カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 381 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.03 (s、1H)、8.94 (s、1H)、8.20 (dd、J = 8.6、2.1 Hz、1H)、7.80 (d、J = 7.8 Hz、1H)、7.27 (d、J = 8.6 Hz、1H)、4.30 (d、J = 12.7 Hz、1H)、4.19 (d、J = 12.0 Hz、1H)、3.91 (d、J = 14.3 Hz、1H)、3.73 (dt、J = 11.1、2.9 Hz、1H)、3.64 - 3.54 (m、1H)、3.40 (dt、J = 19.5、9.8 Hz、2H)、3.28 (d、J = 8.6 Hz、2H)、2.93 - 2.62 (m、5H)、1.94 (d、J = 15.5 Hz、2H)、1.26 (q、J = 12.0 Hz、1H)、0.93 (d、J = 6.3 Hz、3H)。

40

例 2 1 0 : (3 S) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタンアミド & 例 2 1 1 : (3 R) - N - [(3 R , 5 S) - 1 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタンアミド

50

【化 3 2 1】



10

【0 5 2 3】

8 - [(3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルトリフルオロ酢酸および 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸から、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下のキラル S F C 分離を行った：カラム、IA-H (4.6 x 100mm)、Prep SFC-P100；移動相、C O 2 / メタノール + 2 0 m M N H 4 O H。

【0 5 2 4】

例 2 1 0 : MS: 397 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.03 (s、1H)、8.94 (s、1H)、8.20 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.88 (d、J = 7.5 Hz、1H)、7.30 (d、J = 8.5 Hz、1H)、4.55 (d、J = 4.5 Hz、1H)、4.35 (d、J = 13.1 Hz、1H)、4.26 (d、J = 12.5 Hz、1H)、3.94 (s、2H)、3.13 - 3.05 (m、1H)、2.72 (dd、J = 26.2、10.7 Hz、2H)、2.30 - 2.18 (m、2H)、0.92 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

20

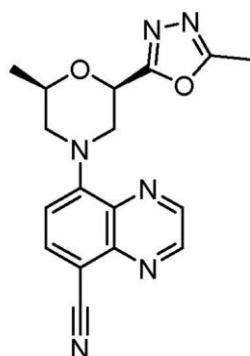
【0 5 2 5】

例 2 1 1 : MS: 397 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.03 (s、1H)、8.95 (s、1H)、8.20 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.88 (d、J = 7.5 Hz、1H)、7.29 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.56 (d、J = 4.1 Hz、1H)、4.36 (d、J = 12.7 Hz、1H)、4.24 (d、J = 12.0 Hz、1H)、3.94 (s、2H)、2.81 - 2.64 (m、2H)、2.38 - 2.20 (m、3H)、2.16 (d、J = 2.1 Hz、7H)、0.92 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

30

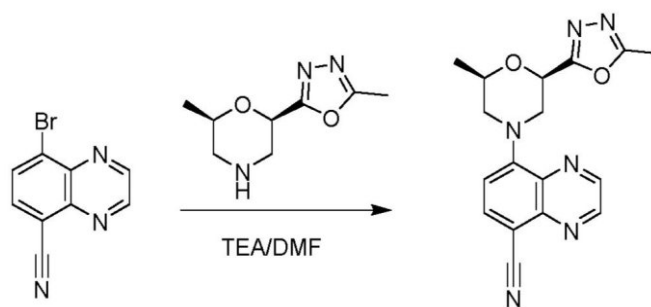
例 2 1 2 : 8 - [(2 R , 6 R) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 3 2 2】



40

【化 3 2 3】



10

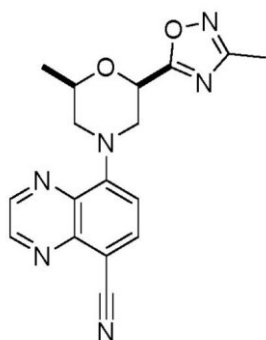
【0 5 2 6】

2.5 mL マイクロ波バイアルへ、8 - ブロモ - キノキサリン - 5 - カルボニトリル (90 mg ; 0.38 mmol ; 1.0 eq.)、*rac* - (2*r*, 6*r*) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) モルホリン (84.54 mg ; 0.46 mmol ; 1.20 eq.)、トリエチルアミン (0.12 mL ; 0.85 mmol ; 2.20 eq.) および無水 DMF (1.0 mL) を加えた。管を密封し、および黄色の溶液を 125 °C にて 3 h マイクロ波加熱した。固体を反応混合物の濾過により収集し、および、次いでメタノールおよび水で洗浄したことで、標題化合物が黄色固体 (65 mg、収率 : 50%) として提供された。MS: 337 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) 9.04 (dd、*J* = 33.1、1.8 Hz、2H)、8.28 (d、*J* = 8.3 Hz、1H)、7.34 (d、*J* = 8.4 Hz、1H)、5.18 (dd、*J* = 10.8、2.5 Hz、1H)、4.63 (dt、*J* = 12.5、2.3 Hz、1H)、4.23 - 4.02 (m、2H)、3.38 (dd、*J* = 12.5、10.8 Hz、1H)、3.0 - 2.82 (m、1H)、2.54 (s、3H)、1.24 (d、*J* = 6.1 Hz、3H)。

20

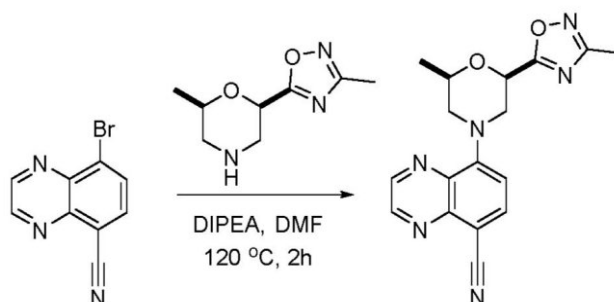
例 2 1 3 : 8 - [(2*R*, 6*R*) - 2 - メチル - 6 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 3 2 4】



30

【化 3 2 5】



40

50

【 0 5 2 7 】

25 ml マイクロ波バイアル中において、*rac* - (2*r*, 6*r*) - 2 - メチル - 6 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) モルホリン塩酸塩 (50.0 mg; 0.23 mmol; 1.0 eq.)、8 - プロモ - キノキサリン - 5 - カルボニトリル (53.27 mg; 0.23 mmol; 1.0 eq.) および DIEA (0.11 ml; 0.68 mmol; 3.0 eq.) を、無水 *N,N* - ジメチル - ホルムアミド (2 ml) 中に溶解させた。管を密封し、および黄色の溶液を 120 °C にて 2 h マイクロ波加熱した。揮発物を蒸発させ、および残渣を DCM (2 ml) 中に溶解させた。溶液を Puriflash 12g カラム上に吸着させ、および、クロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル、勾配は 5 分間 80 ~ 20%、次いで 25 分間 35 ~ 65%) によって精製した。所望の画分を合わせ、および蒸発させたことで、8 - [(2*R*, 6*R*) - 2 - メチル - 6 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル (47.0 mg; 0.14 mmol) が黄色固体として与えられた。MS: 337 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) 9.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H)、9.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H)、8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H)、7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)、5.26 (dd, *J* = 10.8, 2.6 Hz, 1H)、4.66 (dt, *J* = 12.5, 2.2 Hz, 1H)、4.22 - 4.07 (m, 2H)、3.40 - 3.32 (m, 1H)、2.94 (dd, *J* = 12.4, 10.2 Hz, 1H)、2.38 (s, 3H)、1.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。

10

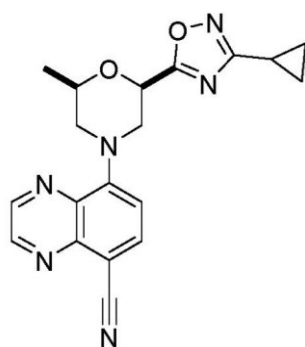
【 0 5 2 8 】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

20

例 214: 8 - [(2*R*, 6*R*) - 2 - (3 - シクロプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【 化 3 2 6 】



30

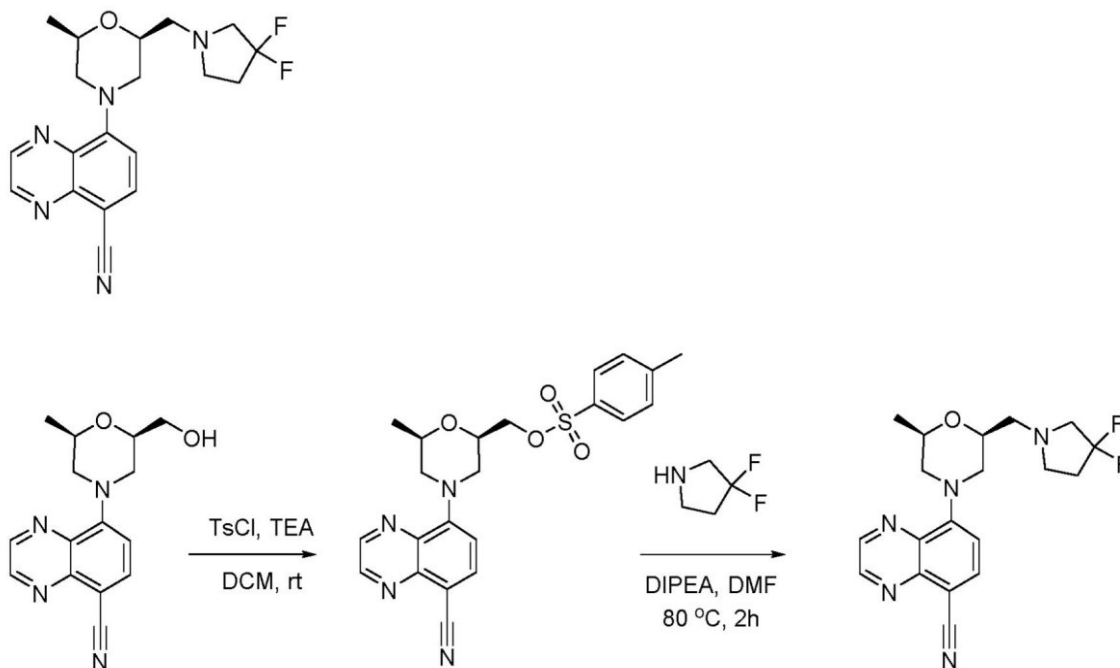
【 0 5 2 9 】

8 - プロモ - キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび *rac* - (2*r*, 6*r*) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン塩酸塩から、標題化合物を調製した。MS: 363 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-*d*₄) 8.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H)、8.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H)、8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H)、7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)、5.26 (dd, *J* = 10.7, 2.7 Hz, 1H)、4.61 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H)、4.27 - 4.08 (m, 2H)、3.31 - 3.22 (m, 1H)、2.94 (dd, *J* = 12.2, 10.2 Hz, 1H)、2.14 (tt, *J* = 8.3, 4.9 Hz, 1H)、1.15 - 1.06 (m, 2H)、1.06 - 0.92 (m, 2H)。

40

例 215: 8 - [(2*S*, 6*R*) - 2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 3 2 7】



10

20

【0530】

[(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナート : 20 ml シュレンク反応器中へと、8 - [(2R, 6R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル]キノキサリン - 5 - カルボニトリル (460.0 mg ; 1.62 mmol ; 1.0 eq.)、DCM (10.0 ml)、4 - メチルベンゼン - 1 - 塩化スルホニル (616.91 mg ; 3.24 mmol ; 2.0 eq.) を入れた。これに、20 の攪拌を伴う TEA (451.02 μl ; 3.24 mmol ; 2.0 eq.) の添加が続いた。その結果得られる溶液を 20 にて 3 h 攪拌した。反応を、次いで 20 ml の水の添加によりクエンチした。その結果得られる溶液を 2 × 50 ml の DCM で抽出し、および、有機層を合わせ、および無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および真空下で濃縮した。残渣を 15 分間、Biotage (PuriFlash カラム、15 μ Si HP、25g) 上のクロマトグラフィー ; ヘキサン / 酢酸エチル、80 ~ 20 % から 20 ~ 80 % までの勾配、によって精製したことで、[(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナート (630.0 mg ; 89 %) が黄色固体として与えられた。MS: 439 [M+H]⁺。

30

【0531】

8 - [(2S, 6R) - 2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル : 25 ml バイアル中へと、[(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナート (45.0 mg ; 0.10 mmol ; 1.0 eq.)、3, 3 - ジフルオロピロリジン塩酸塩 (29.47 mg ; 0.21 mmol ; 2.0 eq.)、MeCN (1.50 ml)、TEA (44.63 μl ; 0.32 mmol ; 3.13 eq.) を入れた。その結果得られる溶液を 80 にて 10 h 攪拌した。その結果得られる混合物を真空下で濃縮した。残渣を 20 分間、酢酸エチル / 石油エーテル (00 : 100 ~ 50 : 50) を用いた Biotage (PuriFlash カラム、15 μ Si HP、25g) 上のクロマトグラフィーによって精製した。これは結果として 8 - [(2S, 6R) - 2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル (5.70 mg ; 15 %) を黄色固体として生じた。MS: 439 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノ

40

50

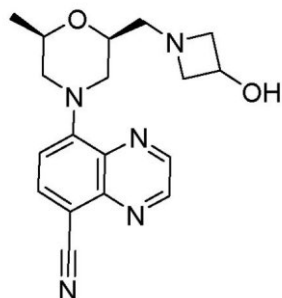
ール-d4) 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.13 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H)、7.22 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H)、4.32 (dt, J = 12.3, 2.2 Hz, 1H)、4.17 - 3.93 (m, 3H)、3.12 (dd, J = 13.8, 11.8 Hz, 1H)、2.98 (q, J = 12.6 Hz, 1H)、2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.82 - 2.63 (m, 4H)、2.28 (dt, J = 15.0, 7.6 Hz, 2H)、1.27 (dd, J = 6.2, 1.7 Hz, 3H)。

【0532】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例216: 8-[(2S, 6R) - 2 - (3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化328】



10

20

【0533】

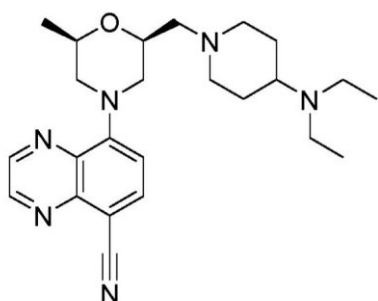
[(2R, 6R) - 4 - (8-シアノキノキサリン-5-イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナートおよびアゼチジン - 3 - オールから、標題化合物を調製した。MS: 340 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d)

9.0 (s, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、4.54 - 4.43 (m, 1H)、4.12 (t, J = 12.2 Hz, 2H)、4.06 - 3.89 (m, 2H)、3.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、3.09 (s, 2H)、2.86 - 2.68 (m, 4H)、2.09 (bs, 1H)、1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

例217: 8-[(2S, 6R) - 2 - (4-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

30

【化329】



40

【0534】

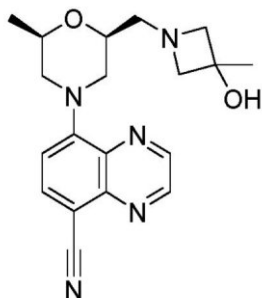
[(2R, 6R) - 4 - (8-シアノキノキサリン-5-イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナートおよび4-ジエチルアミノ-ピペリジンから、標題化合物を調製した。MS: 423 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d)

8.99 (s, 1H)、8.84 (s, 1H)、8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.22 (d, J = 11.9 Hz, 1H)、4.15-4.08 (m, 3H)、3.14 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、2.97 (d, J = 10.8 Hz, 1H)、2.75 (t, J = 11.0 Hz, 2H)、2.69-2.58 (m, 6H)、2.50 (d, J = 6.2 Hz, 1H)、2.15 (t, J = 11.5 Hz, 1H)、2.04 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、1.80 (bs, 2H)、1.67 - 1.57 (m, 2H)、1.29 (d, J = 3.3 Hz, 3H)、1.10 (bs, 6H)。

50

例 2 1 8 : 8 - [(2 S , 6 R) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 3 3 0】



10

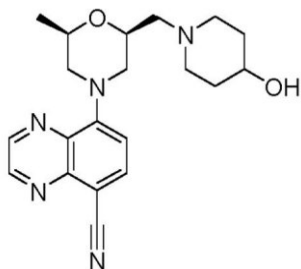
【 0 5 3 5】

[(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナートおよび 3 - メチルアゼチジン - 3 - オールトリフルオロ酢酸から、標題化合物を調製した。MS: 354 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.18 (ddt, J = 24.1, 12.0、2.2 Hz, 2H)、4.07 - 3.90 (m, 2H)、3.51 - 3.40 (m, 2H)、3.18 (dd, J = 11.4, 7.9 Hz, 2H)、2.86 - 2.62 (m, 4H)、1.49 (s, 3H)、1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

20

例 2 1 9 : 8 - [(2 S , 6 R) - 2 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 3 3 1】



30

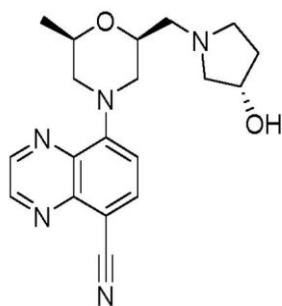
【 0 5 3 6】

[(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナートおよびピペリジン - 4 - オールから、標題化合物を調製した。MS: 268 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.96 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.32 - 4.19 (m, 2H)、4.17 - 4.01 (m, 2H)、3.84 - 3.72 (m, 1H)、3.28 - 3.10 (m、2H)、2.93 - 2.60 (m, 6H)、2.02 - 1.92 (m, 2H)、1.79 - 1.66 (m, 2H)、1.29 (d, J = 4.7 Hz, 3H)。

40

例 2 2 0 : 8 - [(2 S , 6 R) - 2 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 3 3 2】



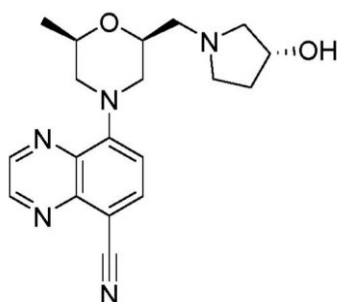
10

[(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナートおよび (S) - 3 - ヒドロキシピロリジンから、標題化合物を調製した。MS: 354 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.98 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.91 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.16 (s、1H)、7.26 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.55 (tt、J = 5.0、2.2 Hz、1H)、4.33 - 4.23 (m、2H)、4.17 (dt、J = 12.1、2.0 Hz、1H)、4.14 - 4.05 (m、1H)、3.70 - 3.38 (m、3H)、3.30 - 3.17 (m、3H)、2.82 (ddd、J = 12.1、10.5、7.1 Hz、2H)、2.27 (dtd、J = 14.2、8.6、5.8 Hz、1H)、2.05 - 1.94 (m、1H)、1.33 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

20

例 2 2 1 : 8 - [(2S, 6R) - 2 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 3 3 3】



30

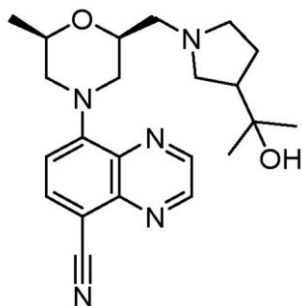
【0 5 3 7】

[(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナートおよび (r) - 3 - ヒドロキシピロリジン。MS: 354 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.91 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.14 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.24 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.51 (tt、J = 5.3、2.6 Hz、1H)、4.34 - 4.28 (m、1H)、4.28 - 4.20 (m、1H)、4.19 - 4.12 (m、1H)、4.07 (ddq、J = 12.5、6.2、3.1、2.4 Hz、1H)、3.32 - 3.12 (m、5H)、3.08 (dd、J = 12.9、8.5 Hz、1H)、2.81 (ddd、J = 12.1、10.4、7.2 Hz、2H)、2.32 - 2.20 (m、1H)、1.98 - 1.86 (m、1H)、1.31 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

40

例 2 2 2 : 8 - { (2S, 6R) - 2 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル } - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 3 3 4】



10

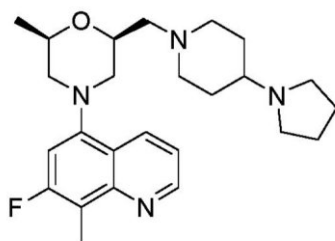
【0 5 3 8】

[(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナートおよび 2 - (ピロリジン - 3 - イル)プロパン - 2 - オールから、標題化合物を調製した。MS: 396 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.40 - 4.28 (m, 2H)、4.21 - 4.08 (m, 2H)、3.65 - 3.36 (m, 5H)、3.25 (q, J = 7.3 Hz, 1H)、2.90 - 2.81 (m, 2H)、2.56 (m, 1H)、2.14 (qd, J = 8.7, 5.8, 4.0 Hz, 2H)、1.37 - 1.33 (m, 3H)、1.30 - 1.25 (m, 6H)。

20

例 2 2 3 : 7 - フルオロ - 8 - メチル - 5 - [(2R, 6S) - 2 - メチル - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - モルホリン - 4 - イル] - キノリン

【化 3 3 5】



30

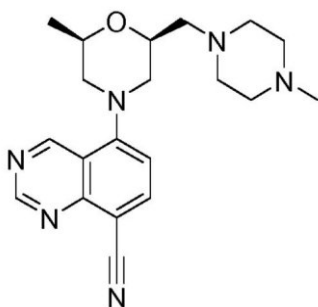
【0 5 3 9】

[(2R, 6R) - 4 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イル] - メタノールおよび 4 - (1 - ピロリジニル)ピペリジンから、標題化合物を調製した。MS: 427 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.88 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H)、8.62 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H)、7.49 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H)、7.05 (d, J = 11.3 Hz, 1H)、4.17 - 3.99 (m, 2H)、3.29 - 3.11 (m, 3H)、3.03 - 2.95 (m, 1H)、2.81 - 2.32 (m, 11H)、2.22 - 2.04 (m, 3H)、1.95 (tt, J = 9.9, 3.4 Hz, 2H)、1.88 - 1.74 (m, 4H)、1.59 (qd, J = 12.3, 4.0 Hz, 2H)、1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

40

例 2 2 4 : 5 - [(2R, 6S) - 2 - メチル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - モルホリン - 4 - イル] - キナゾリン - 8 - カルボニトリル

【化 3 3 6】



10

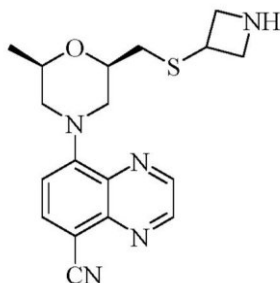
【0 5 4 0】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヒドロキシメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - キナゾリン - 8 - カルボニトリルおよび 1 - メチル - ピペラジンから、標題化合物を調製した。MS: 367 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.69 (s, 1H)、9.32 (s, 1H)、8.31 (s, 1H)、7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、4.23 - 4.12 (m, 1H)、4.08 (dt, J = 11.8, 6.4 Hz, 1H)、3.59 (dd, J = 25.1, 12.1 Hz, 2H)、2.84 (dd, J = 16.8, 11.4 Hz, 2H)、2.75 - 2.36 (m, 10H)、2.30 (s, 3H)、1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

例 2 2 5 : 8 - [(2 R , 6 R) - 2 - (アゼチジン - 3 - イルスルファニルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩

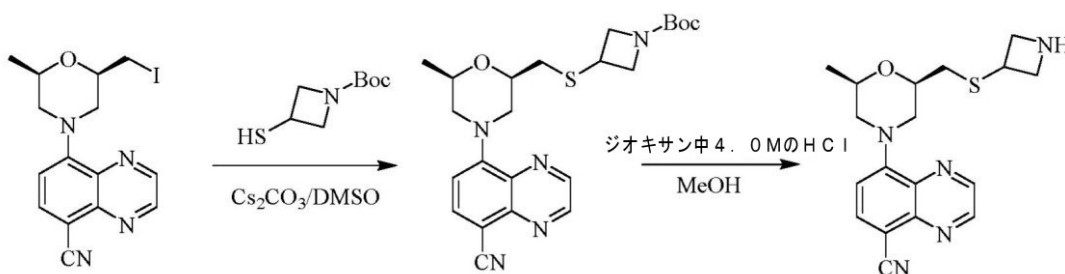
20

【化 3 3 7】



30

【化 3 3 8】



40

【0 5 4 1】

3 - [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチルスルファニル] - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル: 20 ml マイクロ波管中において、8 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル (400 mg ; 1.01 mmol ; 1.0 eq.)、炭酸セシウム (727 mg ; 2.23 mmol ; 2.20 eq.) および DMSO (4 ml) の混合物を、反応が完了するまで 80 にて 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 ml) で希釈し、および EA (30 ml) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、および濃縮した。残渣を、10 ~ 70 % ヘキサン / EA で溶出するシリカカラム (50 g) によって精製

50

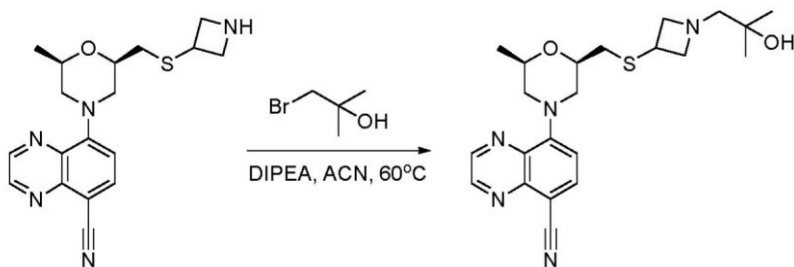
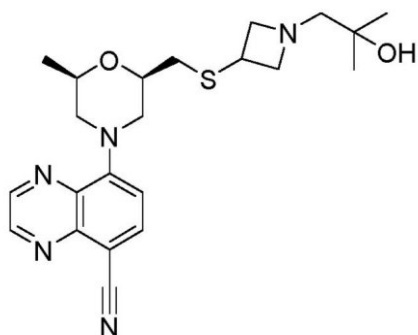
したことで、標題化合物 (4 0 0 m g 、 収率 : 8 6 . 5 %) が産生された。MS:456 [M+H]⁺。

【 0 5 4 2 】

8 - [(2 R , 6 R) - 2 - (アゼチジン - 3 - イルスルファニルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (2) : メタノール (5 m l) 中の 3 - [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチルスルファニル] - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4 0 0 m g ; 0 . 8 8 m m o l ; 1 . 0 e q .) の溶液へ、塩化水素 (ジオキササン中 4 . 0 M) (2 . 2 0 m l ; 8 . 7 8 m m o l ; 1 0 . 0 e q .) を加えた。混合物を、反応が完了するまで r t にて 3 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、および乾燥させたことで、標題化合物 (3 7 0 m g 、 9 8 . 4 %) が提供された。MS : 356 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.94 (dd、J = 26.3、1.8 Hz、2H)、8.14 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.23 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.45 (dtd、J = 9.4、6.4、4.3 Hz、2H)、4.30 - 4.12 (m、3H)、4.09 - 3.93 (m、4H)、3.68 (s、5H)、2.98 - 2.64 (m、4H)、1.29 (d、J = 6.3 Hz、3H)。

例 2 2 6 : 8 - { (2 R , 6 R) - 2 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - アゼチジン - 3 - イルスルファニルメチル] - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル } - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【 化 3 3 9 】

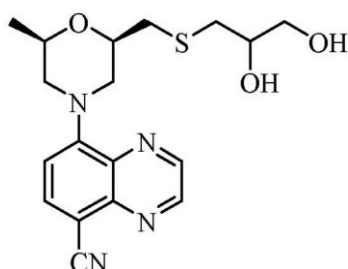


【 0 5 4 3 】

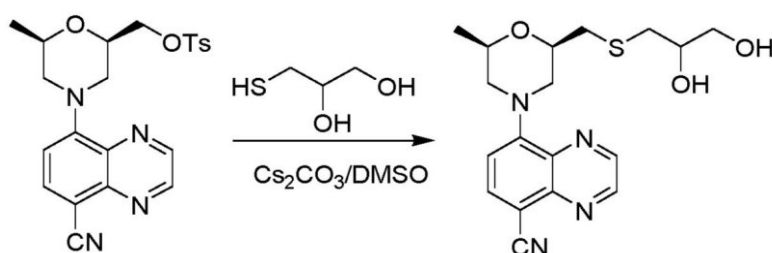
8 - [(2 R , 6 R) - 2 - (アゼチジン - 3 - イルスルファニルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (2) (5 0 . 0 m g ; 0 . 1 2 m m o l ; 1 . 0 e q .)、1 - ブロモ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール (2 6 . 7 9 m g ; 0 . 1 8 m m o l ; 1 . 5 0 e q .) およびエチル - ジイソプロピル - アミン (0 . 0 6 m l ; 0 . 3 5 m m o l ; 3 . 0 e q .) を、アセトニトリル (1 m l) 中に入れた。反応混合物を 6 0 にて終夜攪拌した。反応が完了した後で、粗製のもの、アセトニトリル / 水 (0 . 1 % N H ₄ O H で改変された) 勾配での分取 H P L C によって精製したことで、標題化合物 (5 . 3 0 m g ; 0 . 0 1 m m o l ; 1 0 . 6 %) が得られた。MS : 428.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.06 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.98 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.24 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.23 (d、J = 8.4 Hz

、1H)、4.35 (d、J = 12.3 Hz、1H)、4.13 (d、J = 12.3 Hz、2H)、4.0 (s、1H)、3.86 (s、3H)、3.66 (q、J = 6.5、6.0 Hz、2H)、3.60 (dd、J = 13.8、7.1 Hz、2H)、3.03 - 2.94 (m、2H)、2.84 - 2.65 (m、6H)、2.30 (s、2H)、1.18 (d、J = 6.2 Hz、3H)、1.01 (s、6H)。

例 2 2 7 : 8 - [(2 R , 6 R) - 2 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピルスルファニルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル
【化 3 4 0】



10



20

【 0 5 4 4 】

10 ml マイクロ波管中における [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナート (55 mg ; 0.13 mmol ; 1.0 eq.)、炭酸セシウム (81 mg ; 0.25 mmol ; 2.0 eq.)、3 - メルカプト - プロパン - 1 , 2 - ジオール (27 mg ; 0.25 mmol ; 2.0 eq.) および DMSO (1 ml) の混合物を、70 で終夜攪拌した。反応が完了した後で、粗製のものを、20 ~ 70 % ACN / 水 (0.1 % アンモニアを含有) で溶出する分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物 (15 mg、収率 31 %) が産生された。MS:375 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.06 (d、J = 1.8 Hz、1H)、9.04 - 8.92 (m、1H)、8.24 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.24 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.77 (d、J = 5.1 Hz、1H)、4.57 (t、J = 5.6 Hz、1H)、4.43 - 4.31 (m、1H)、4.23 - 4.10 (m、1H)、3.90 (ddp、J = 8.6、6.4、2.2 Hz、2H)、3.60 (p、J = 5.4 Hz、1H)、3.37 (d、J = 10.5 Hz、2H)、2.84 - 2.63 (m、4H)、2.63 - 2.51 (m、2H)、1.18 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

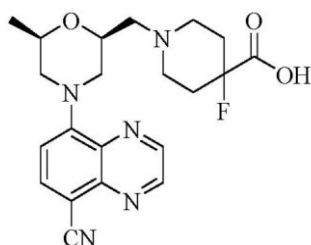
30

【 0 5 4 5 】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

40

例 2 2 8 : 1 - [(2 S , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル] - 4 - フルオロ - ピペリジン - 4 - カルボン酸
【化 3 4 1】



50

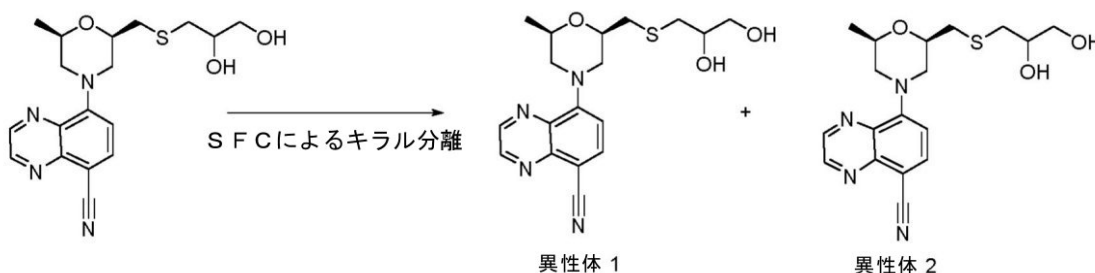
【0546】

[(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナートおよび 4 - フルオロ - ピペリジン - 4 - カルボン酸塩酸塩 (2) から、標題化合物を調製した。MS: 414 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.95 (dd、J = 30.3、1.8 Hz、2H)、8.17 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.27 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.42 (t、J = 10.0 Hz、1H)、4.31 (d、J = 12.0 Hz、1H)、4.23 - 4.02 (m、2H)、3.63 (s、2H)、2.85 (ddd、J = 12.3、10.3、5.0 Hz、2H)、2.44 (tt、J = 23.6、11.6 Hz、2H)、2.26 - 2.02 (m、2H)、1.35 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

10

例 2 2 9 (異性体 1) : 8 - [(2 R , 6 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル] スルファニル } メチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル & 例 2 3 0 (異性体 2) : 8 - [(2 R , 6 R) - 2 - ({ [(2 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル] スルファニル } メチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化342】



20

【0547】

2つの異性体が、8 - [(2 R , 6 R) - 2 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピルスルファニルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリルの、以下の条件下のキラル分取 HPLC 上の分離によって得られた：カラム、AS-H、Prep SFC-P100；移動相、メタノール + 20 mM NH₄OH、40 / 80 bar、100 g/min；検出器、PDA。

30

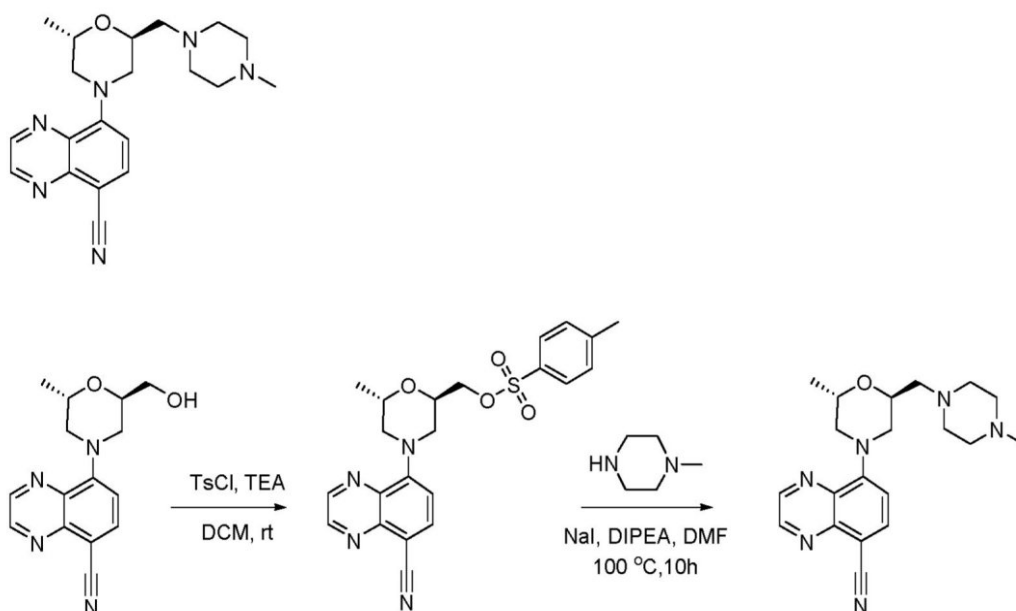
異性体 1 : MS: 375.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.02 (dd、J = 33.0、1.8 Hz、2H)、8.24 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.23 (d、J = 8.5 Hz、1H)、4.77 (d、J = 5.0 Hz、1H)、4.57 (t、J = 5.6 Hz、1H)、4.37 (d、J = 12.3 Hz、1H)、4.17 (d、J = 12.3 Hz、1H)、4.08 (q、J = 5.2 Hz、5H)、3.90 (dddd、J = 10.5、8.5、6.0、2.4 Hz、2H)、3.60 (q、J = 5.5 Hz、1H)、3.36 (t、J = 5.4 Hz、3H)、3.17 (d、J = 5.0 Hz、12H)、2.84 - 2.80 (m、1H)、2.80 - 2.71 (m、3H)、2.68 (s、1H)、1.17 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

異性体 2 : MS: 375.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.02 (dd、J = 33.0、1.8 Hz、2H)、8.24 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.23 (d、J = 8.5 Hz、1H)、4.77 (d、J = 5.0 Hz、1H)、4.57 (t、J = 5.6 Hz、1H)、4.37 (d、J = 12.3 Hz、1H)、4.17 (d、J = 12.3 Hz、1H)、4.08 (q、J = 5.2 Hz、5H)、3.90 (dddd、J = 10.5、8.5、6.0、2.4 Hz、2H)、3.60 (q、J = 5.5 Hz、1H)、3.36 (t、J = 5.4 Hz、3H)、3.17 (d、J = 5.0 Hz、12H)、2.84 - 2.80 (m、1H)、2.80 - 2.71 (m、3H)、2.68 (s、1H)、1.17 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

40

例 2 3 1 : 8 - [(2 S , 6 S) - 2 - メチル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 3 4 3】



10

【 0 5 4 8】

20

トルエン - 4 - スルホン酸 (2 R , 6 S) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチルエステル : 2 0 m l シュレンク反応器中へと、8 - ((2 R , 6 S) - 2 - ヒドロキシメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル (5 0 . 0 m g ; 0 . 1 8 m m o l ; 1 . 0 e q .)、DCM (5 . 0 m l)、4 - メチルベンゼン - 1 - 塩化スルホニル (6 7 . 0 6 m g ; 0 . 3 5 m m o l ; 2 . 0 e q .) を入れた。これに、2 0 での攪拌を伴う TEA (4 9 . 0 2 μ l ; 0 . 3 5 m m o l ; 2 . 0 e q .) の添加が続いた。その結果得られる溶液を、2 0 にて 3 h 攪拌した。粗製のを PuriFlash カラム上にローディングし、および 1 5 分間、Biotage (PuriFlash カラム、15 μ Si HP、25g) 上のクロマトグラフィー ; ヘキサン / 酢酸エチル、8 0 ~ 2 0 % から 2 0 ~ 8 0 % までの勾配、によって精製したことで、標題化合物 (6 2 . 0 m g ; 8 0 %) が黄色固体として与えられた。MS: 439 [M+H]⁺。

30

【 0 5 4 9】

40

8 - [(2 S , 6 S) - 2 - メチル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル : 2 5 m l バイアル中へと、トルエン - 4 - スルホン酸 (2 R , 6 S) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチルエステル (3 0 . 0 m g ; 0 . 0 7 m m o l ; 1 . 0 e q .)、1 - メチルピペラジン (7 . 5 4 m g ; 0 . 0 8 m m o l ; 1 . 1 0 e q .)、ヨウ化ナトリウム (1 5 . 3 8 m g ; 0 . 1 0 m m o l ; 1 . 5 0 e q .)、MeCN (1 . 5 0 m l) および TEA (2 9 . 7 6 μ l ; 0 . 2 1 m m o l ; 3 . 1 3 e q .) を入れた。反応溶液を、1 0 0 にて 1 0 h 攪拌した。その結果得られる混合物を、真空下で濃縮した。残渣を 1 0 分間、酢酸エチル / 石油エーテル (1 0 : 9 0 ~ 1 0 0 : 0 0)、次いで MeOH / ジクロロメタン 5 : 9 0 を用いたシリカゲルカラム上に適用したことで、標題化合物 (6 . 6 0 m g ; 2 6 %) が橙色のゴム状物として産生された。MS: 367 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.95 (s、1H)、8.88 (s、1H)、8.12 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.21 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.31 - 4.23 (m、2 H)、4.16 - 3.98 (m、1H)、3.82 - 3.70 (m、2H)、3.61 (dd、J = 12.3、3.1 Hz、1H)、3.40 - 3.36 (m、1H)、2.90 - 2.73 (m、3H)、2.62 - 2.51 (m、4H)、1.36 (d、J = 6.3 Hz、3H)。

40

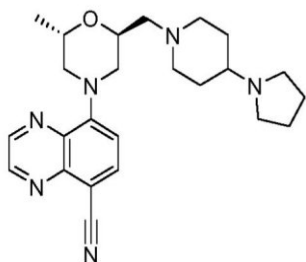
【 0 5 5 0】

50

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 2 3 2 : 8 - [(2 S , 6 S) - 2 - メチル - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 3 4 4】



10

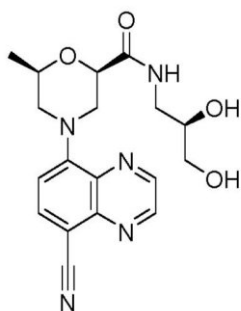
【 0 5 5 1】

トルエン - 4 - スルホン酸 (2 R , 6 S) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチルエステルおよび 4 - (1 - ピロリジニル) ピペリジンから、標題化合物を調製した。MS: 421 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.95 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.88 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.12 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.21 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.25 (tq、J = 6.5、3.9、3.5 Hz、2H)、3.83 - 3.68 (m、2H)、3.62 (dd、J = 12.3、3.4 Hz、1H)、3.40 - 3.35 (m、1H)、3.13 (s、1H)、3.05 - 2.92 (m、1H)、2.82 - 2.74 (m、2H)、2.67 (d、J = 5.8 Hz、4H)、2.15 (ddd、J = 26.6、12.0、2.6 Hz、3H)、1.96 (d、J = 12.6 Hz、2H)、1.84 (p、J = 3.2 Hz、4H)、1.60 (ddt、J = 19.3、12.7、6.9 Hz、2H)、1.35 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

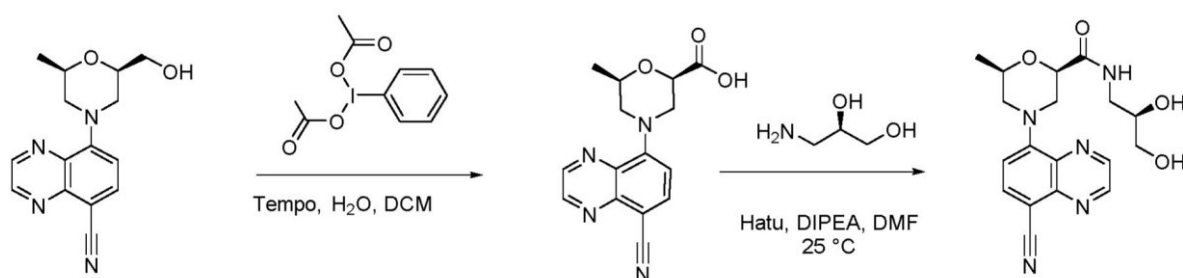
20

例 2 3 3 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - アミド

【化 3 4 5】



30



40

【 0 5 5 2】

(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 : 5 0 m L 丸底フラスコ中へと、8 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヒドロキシメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - キノキサリン - 5 - カルボニトリル (1 8 0 0 . 0 m g ; 6 . 3 3 m m o l ; 1 . 0 e q .) および D C M (1 5 . 0 m l

50

)を入れ、その結果得られる溶液を、水/氷浴中で0 にて5分間攪拌し、次いで(ジアセトキシヨード)ベンゼン(4.08 g; 12.66 mmol; 2.0 eq.)を加えた。温度を10 まで上げた後で、tempo(197.84 mg; 1.27 mmol; 0.20 eq.)および水(0.80 ml)を夫々加えた。その結果得られる溶液を追加の20分間、温度を水/氷浴中で10 に維持しながら攪拌した。反応溶液を25 で追加の2 h攪拌し、この後で黄色固体の懸濁液が茶色の溶液になった。LC/MSは、反応が完了したことを示した。反応を、次いで0.5 mlの10%チオ硫酸ナトリウム(aq)によりクエンチし、および、もう45分間攪拌した。その結果得られる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、1:1 DCM/メタノールの混合物中に分散させ、セライトに通して濾過し、および濾過物を蒸発させたことで、(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸(2100.0 mg; 粗製)が黄色固体として与えられた。それを、さらなる精製はせずに次のステップへ持ち込んだ。MS: 299 [M+H]⁺.

10

【0553】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸((R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - アミド: 50 ml 丸底フラスコ中へと、DMF(2.0 ml)中の(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸(150.0 mg; 0.45 mmol; 1.0 eq.)を入れ、hatu(258.24 mg; 0.68 mmol; 1.50 eq.)を加え、およびその結果得られる溶液をrtにて10分間攪拌し、この後で、(r) - 3 - アミノ - 1, 2 - プロパンジオール(61 mg; 0.68 mmol; 1.50 eq.)およびDIPEA(0.25 ml; 1.3 mmol; 3.0 eq.)を夫々加えた。その結果得られる混合物を室温にて2 h攪拌した。3 mlのDMSOを加え、および生成物を、各1.25 mlの4回の注入での05~95% CH₃CN/H₂O(0.1%水酸化アンモニウム)の勾配を使用したwatersの逆相系上で精製した。所望の画分を蒸発させたことで、標題化合物(82.0 mg; 49%)が黄色固体として提供された。MS: 372 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 9.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.19 - 7.05 (m, 2H)、4.56 - 4.44 (m, 2H)、4.23 - 4.10 (m, 2H)、3.86 (p, J = 5.0 Hz, 1H)、3.68 - 3.44 (m, 4H)、2.93 (t, J = 12.0 Hz, 1H)、2.77 (d, J = 10.4 Hz, 1H)、1.59 (s, 2H)、1.36 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

20

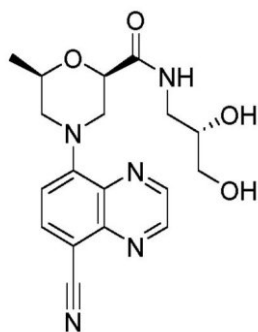
30

【0554】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例234: (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸((S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - アミド

【化346】



40

【0555】

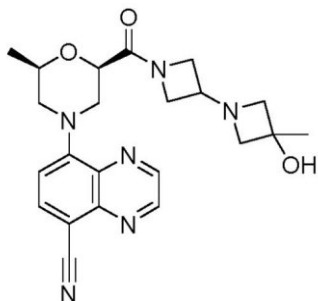
(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および(S) - 3 - アミノ - 1, 2 - プロパンジオールから、標題化合物を調製した。MS: 372 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (d, J

50

= 1.9 Hz、1H)、8.93 (d、J = 1.9 Hz、1H)、8.14 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.26 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.57 (dq、J = 12.5、2.8 Hz、1H)、4.46 (dd、J = 10.7、2.8 Hz、1H)、4.21 - 4.06 (m、2H)、3.75 (dd、J = 6.6、4.7 Hz、1H)、3.50 (dd、J = 29.4、5.0 Hz、2H)、3.39 - 3.25 (m、2H)、2.93 (t、J = 11.5 Hz、1H)、2.83 (dd、J = 12.2、10.1 Hz、1H)、1.36 (d、J = 6.1 Hz、3H)。

例 2 3 5 : 8 - [(2 R , 6 R) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - [1 , 3 '] ピアゼチジニル - 1 ' - カルボニル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 3 4 7】



10

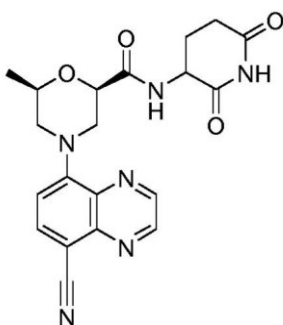
【 0 5 5 6】

(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール二塩酸塩から、標題化合物を調製した。MS: 423 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.98 (d、J = 1.7 Hz、1H)、8.92 (d、J = 2.5 Hz、1H)、8.15 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.26 (d、J = 8.3 Hz、1H)、4.61 - 4.43 (m、3H)、4.29 - 4.18 (m、1H)、4.06 (ddd、J = 20.6、11.1、7.6 Hz、3H)、3.81 (d、J = 10.8 Hz、1H)、3.59 (dq、J = 7.2、3.7、3.0 Hz、1H)、3.36 (d、J = 6.5 Hz、2H)、3.14 (d、J = 7.8 Hz、2H)、3.08 - 2.99 (m、1H)、2.87 - 2.79 (m、1H)、1.51 (s、3H)、1.32 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

20

例 2 3 6 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 3 - イル) - アミド

【化 3 4 8】



30

【 0 5 5 7】

(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオンから、標題化合物を調製した。MS: 409 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d/MeOD) 8.92 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.84 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.01 (d、J = 9.4 Hz、1H)、7.58 - 7.43 (m、1H)、7.08 (d、J = 5.6 Hz、1H)、4.55 (dt、J = 12.5、6.1 Hz、1H)、4.48 - 4.31 (m、2H)、4.16 - 4.03 (m、2H)、2.98 - 2.81 (m、1H)、2.81 - 2.58 (m、3H)、2.47 - 2.34 (m、1H)、1.99 - 1.81 (m、1H)、1.30 (d、J = 5.9 Hz、3H)。

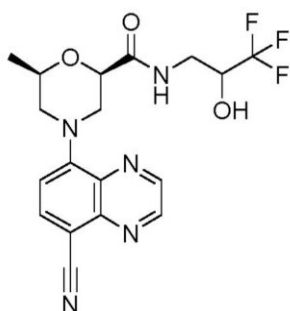
40

例 2 3 7 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - プロピ

50

ル) - アミド

【化 3 4 9】



10

【0 5 5 8】

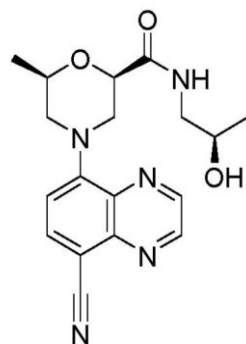
(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 3 - アミノ - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オールから、標題化合物を調製した。MS: 410 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄)

8.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.58 (dq, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H)、4.47 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 1H)、4.25 - 4.01 (m, 3H)、3.67 (ddd, J = 13.8, 4.1, 1.9 Hz, 1H)、3.40 (dd, J = 13.9, 8.2 Hz, 1H)、3.04 (s, 1H)、2.98 - 2.77 (m, 2H)、1.37 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

20

例 2 3 8 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((R) - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - アミド

【化 3 5 0】



30

【0 5 5 9】

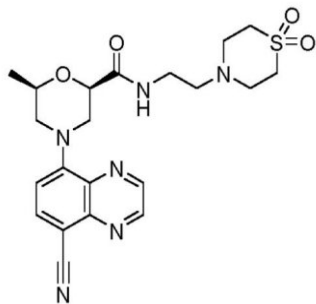
(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および (r) - (-) - 1 - アミノ - 2 - プロパノールから、標題化合物を調製した。MS: 356 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄)

8.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.58 (dt, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H)、4.46 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H)、4.22 - 4.02 (m, 2H)、3.94 - 3.80 (m, 1H)、3.44 - 3.34 (m, 1H)、3.20 (dd, J = 13.5, 7.2 Hz, 1H)、2.93 (dd, J = 12.2, 10.8 Hz, 1H)、2.83 (dd, J = 12.2, 10.2 Hz, 1H)、1.36 (d, J = 6.2 Hz, 3H)、1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

40

例 2 3 9 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 [2 - (1, 1 - ジオキソ - 1 ラムダ 6 - チオモルホリン - 4 - イル) - エチル] - アミド

【化 3 5 1】



10

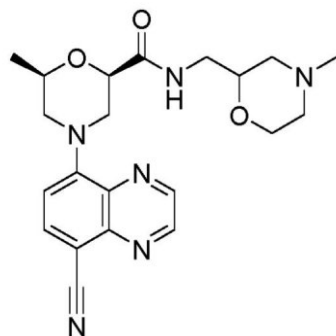
【 0 5 6 0】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 4 - (2 - アミノエチル) チオモルホリン 1, 1 - ジオキシドから、標題化合物を調製した。MS: 459 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、4.44 (d, J = 10.7 Hz, 1H)、4.19 - 4.06 (m, 2H)、3.41 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、3.10 (t, J = 7.0 Hz, 8H)、2.92 (t, J = 11.5 Hz, 1H)、2.83 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、2.71 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、1.37 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

例 2 4 0 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (4 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル) - アミド

20

【化 3 5 2】



30

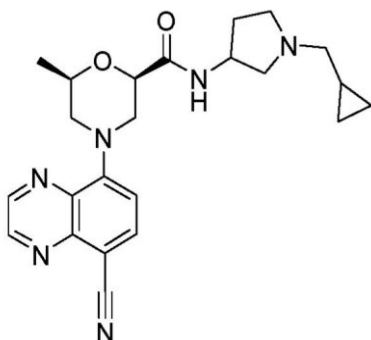
【 0 5 6 1】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および (4 - メチルモルホリン - 2 - イル) メタンアミンから、標題化合物を調製した。MS: 411 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.56 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、4.44 (dt, J = 10.5, 2.0 Hz, 1H)、4.16 - 4.04 (m, 2H)、3.93 - 3.87 (m, 1H)、3.64 (t, J = 11.1 Hz, 2H)、3.40 (dt, J = 12.4, 5.8 Hz, 1H)、3.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、2.86 (dq, J = 34.0, 11.6 Hz, 3H)、2.70 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、2.30 (s, 3H)、2.15 (td, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H)、1.88 (td, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H)、1.36 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

40

例 2 4 1 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (1 - シクロプロピルメチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

【化 3 5 3】



10

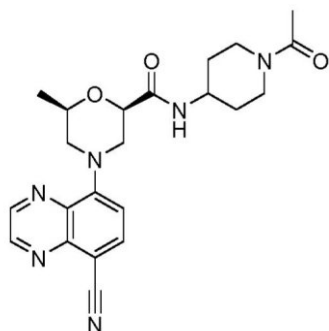
【0 5 6 2】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 1 - (シクロプロピルメチル) ピロリジン - 3 - アミンから、標題化合物を調製した。MS: 421 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.13 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H)、7.33 - 7.13 (m, 1H)、4.61 - 4.47 (m, 2H)、4.42 (dt, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H)、4.20 - 3.99 (m, 2H)、3.08 - 2.66 (m, 5H)、2.53 - 2.42 (m, 1H)、2.39 - 2.25 (m, 3H)、1.73 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H)、1.37 (dd, J = 6.2, 1.7 Hz, 3H)、0.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、0.64 - 0.47 (m, 2H)、0.28 - 0.11 (m, 2H)。

20

例 2 4 2 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

【化 3 5 4】



30

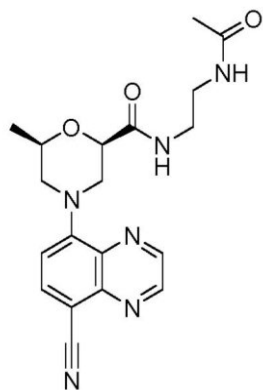
【0 5 6 3】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 1 - アセチルピペリジン - 4 - アミンから、標題化合物を調製した。MS: 423 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.55 (d, J = 12.0 Hz, 2H)、4.46 - 4.39 (m, 1H)、4.23 - 3.88 (m, 4H)、3.23 (t, J = 12.9 Hz, 1H)、2.98 - 2.71 (m, 3H)、2.13 (s, 3H)、2.01 - 1.83 (m, 2H)、1.65 - 1.43 (m, 2H)、1.35 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

40

例 2 4 3 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (2 - アセチルアミノ - エチル) - アミド

【化 3 5 5】



10

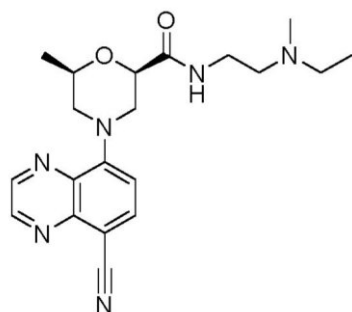
【0 5 6 4】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および N - (2 - アミノエチル) アセトアミドから、標題化合物を調製した。MS: 383 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.55 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、4.42 (dd, J = 10.9, 2.7 Hz, 1H)、4.25 - 4.03 (m, 2H)、3.44 - 3.35 (m, 3H)、3.01 (bs, 1H)、2.92 (t, J = 11.5 Hz, 1H)、2.82 (t, J = 11.3 Hz, 1H)、1.96 (s, 3H)、1.36 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

20

例 2 4 4 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 [2 - (エチル - メチル - アミノ) - エチル] - アミド

【化 3 5 6】



30

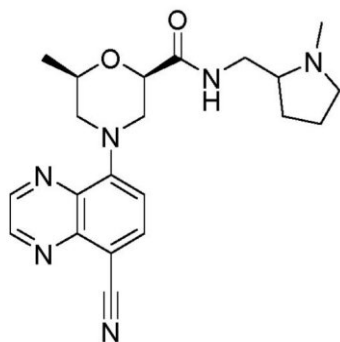
【0 5 6 5】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および (2 - アミノエチル) (エチル) メチルアミンから、標題化合物を調製した。MS: 383 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.13 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H)、7.30 - 7.12 (m, 1H)、4.56 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H)、4.42 (dt, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H)、4.15 (dd, J = 12.3, 2.1 Hz, 1H)、4.12 - 4.04 (m, 1H)、3.41 (q, J = 6.4 Hz, 2H)、2.91 (t, J = 11.7 Hz, 1H)、2.81 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、2.62 - 2.47 (m, 4H)、2.31 (d, J = 1.4 Hz, 3H)、1.35 (d, J = 6.2 Hz, 3H)、1.11 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 3H)。

40

例 2 4 5 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - アミド

【化 3 5 7】



10

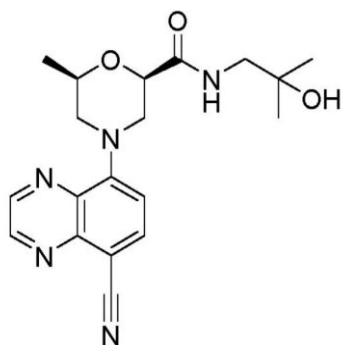
【 0 5 6 6】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および C - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) - メチルアミンから、標題化合物を調製した。MS: 395 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.14 (d, 1H)、7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、4.44 (d, J = 10.4 Hz, 1H)、4.20 - 4.04 (m, 2H)、3.58 - 3.47 (m, 1H)、3.24 (q, J = 6.8, 6.4 Hz, 1H)、3.08 (dt, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H)、2.98 - 2.77 (m, 2H)、2.48 (s, 1H)、2.41 (s, 3H)、2.35 - 2.25 (m, 1H)、2.02 - 1.91 (m, 1H)、1.83 - 1.74 (m, 2H)、1.62 (dt, J = 13.3, 7.4 Hz, 1H)、1.36 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

20

例 2 4 6 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - アミド

【化 3 5 8】



30

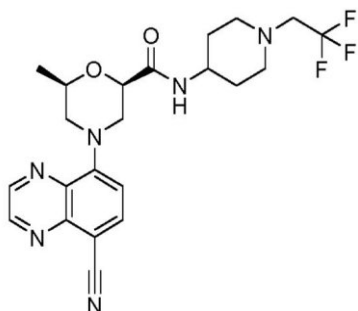
【 0 5 6 7】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - オールから、標題化合物を調製した。MS: 370 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.59 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、4.48 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H)、4.22 - 4.02 (m, 2H)、3.29 (s, 2H)、2.93 (t, J = 11.5 Hz, 1H)、2.84 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、1.37 (d, J = 6.1 Hz, 3H)、1.21 (s, 6H)。

40

例 2 4 7 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【化 3 5 9】



10

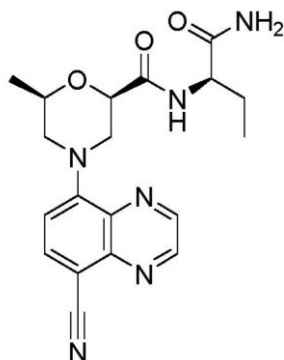
【 0 5 6 8】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - アミンから、標題化合物を調製した。MS: 463 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.58 - 4.49 (m, 1H)、4.41 (dt, J = 10.7, 1.9 Hz, 1H)、4.15 (d, J = 12.4 Hz, 1H)、4.12 - 4.05 (m, 1H)、3.85 - 3.72 (m, 1H)、3.15 - 2.96 (m, 4H)、2.92 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、2.82 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、2.50 (t, J = 11.7 Hz, 2H)、1.83 (d, J = 12.3 Hz, 2H)、1.67 (q, J = 12.0 Hz, 2H)、1.36 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

20

例 2 4 8 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (R) - 1 - カルバモイル - プロピル) - アミド

【化 3 6 0】



30

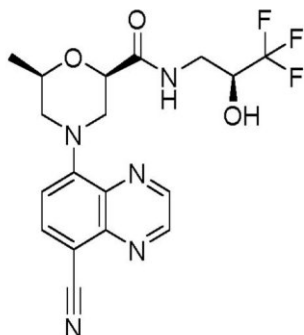
【 0 5 6 9】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および (r) - (-) - 2 - アミノブタンアミド塩酸塩から、標題化合物を調製した。MS: 383 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.15 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H)、7.27 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H)、4.59 (dd, J = 12.1, 2.4 Hz, 1H)、4.48 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H)、4.41 (t, J = 6.4 Hz, 1H)、4.15 (td, J = 11.9, 9.7, 4.1 Hz, 2H)、2.89 (dt, J = 34.8, 11.5 Hz, 2H)、1.90 (dq, J = 13.6, 7.7, 6.6 Hz, 1H)、1.81 - 1.66 (m, 1H)、1.37 (dd, J = 6.1, 1.6 Hz, 3H)、0.97 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 3H)。

40

例 2 4 9 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - アミド

【化 3 6 1】



10

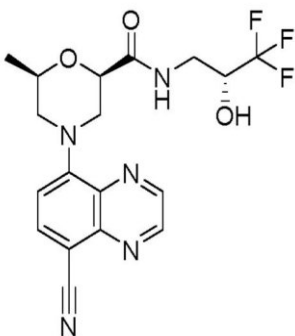
【0 5 7 0】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および (2S) - 3 - アミノ - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール塩酸塩から、標題化合物を調製した。MS: 410 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.98 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)、8.33 - 8.05 (m, 1H)、7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、4.46 (dd, J = 10.9、2.6 Hz, 1H)、4.14 (d, J = 13.6、9.7 Hz, 3H)、3.67 (dd, J = 13.9、4.1 Hz, 1H)、3.40 (dd, J = 13.9、8.2 Hz, 1H)、2.92 (t, J = 11.5 Hz, 1H)、2.83 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、1.36 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

20

例 2 5 0 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((R) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - アミド

【化 3 6 2】



30

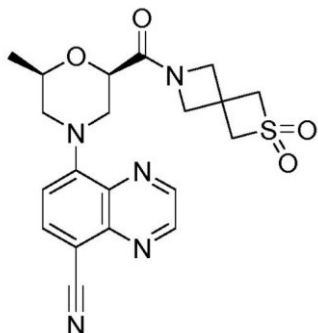
【0 5 7 1】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および (2R) - 3 - アミノ - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール塩酸塩から、標題化合物を調製した。MS: 410 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.14 (dd, J = 8.5、1.6 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.57 (dd, J = 12.2、2.4 Hz, 1H)、4.46 (dt, J = 10.8、2.1 Hz, 1H)、4.23 - 4.05 (m, 3H)、3.66 (dd, J = 13.9、4.1 Hz, 1H)、3.47 - 3.35 (m, 2H)、2.91 (t, J = 11.5 Hz, 1H)、2.82 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、1.36 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

40

例 2 5 1 : 8 - [(2R, 6R) - 2 - (2, 2 - ジオキソ - 2 ラムダ 6 - チア - 6 - アザ - スピロ [3.3] ヘプタン - 6 - カルボニル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 3 6 3】



10

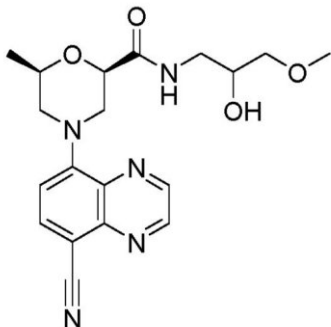
【 0 5 7 2】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 2 - チア - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩から、標題化合物を調製した。MS: 428 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.92 (s, 1H)、8.15 (dd, J = 8.6、2.9 Hz、1H)、7.25 (dd、J = 8.4、2.9 Hz、1H)、4.75 (s、2H)、4.59 (d、J = 10.6 Hz、1H)、4.50 (d、J = 12.5 Hz、1H)、4.42 (s、4H)、4.29 (s、2H)、4.11 - 3.98 (m、2H)、3.07 - 2.97 (m、1H)、2.82 (t、J = 11.0 Hz、1H)、1.33 (dd、J = 6.7、2.9 Hz、3H)。

20

例 2 5 2 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - アミド

【化 3 6 4】



30

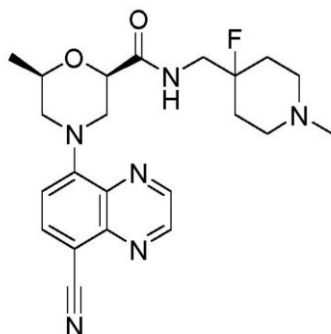
【 0 5 7 3】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 1 - アミノ - 3 - メトキシプロパン - 2 - オールから、標題化合物を調製した。MS: 386 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.2 Hz、1H)、7.25 (d, J = 8.3 Hz、1H)、4.57 (d, J = 12.3 Hz、1H)、4.47 - 4.41 (m、1H)、4.13 (dd, J = 20.4、8.5 Hz、2H)、3.86 (q, J = 5.0、4.5 Hz、1H)、3.53 - 3.36 (m、6H)、3.31 - 3.22 (m、1H)、2.92 (td, J = 12.2、11.6、2.5 Hz、1H)、2.83 (t, J = 11.2 Hz、1H)、1.36 (d, J = 6.1 Hz、3H)。

40

例 2 5 3 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (4 - フルオロ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - アミド

【化 3 6 5】



10

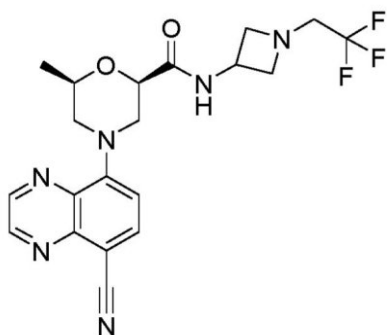
【0 5 7 4】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 1 - (4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メタンアミンから、標題化合物を調製した。MS: 427 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.98 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.58 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、4.48 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H)、4.23 - 4.03 (m, 2H)、3.58 - 3.41 (m, 2H)、2.94 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、2.84 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、2.71 (d, J = 11.8 Hz, 2H)、2.32 (d, J = 10.8 Hz, 5H)、1.93 - 1.64 (m, 4H)、1.37 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

20

例 2 5 4 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エチル) - アゼチジン - 3 - イル] - アミド

【化 3 6 6】



30

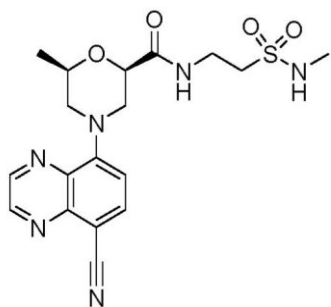
【0 5 7 5】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アゼチジン - 3 - アミンから、標題化合物を調製した。MS: 435 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.01 - 8.95 (m, 1H)、8.95 - 8.88 (m, 1H)、8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.62 - 4.49 (m, 2H)、4.43 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H)、4.22 - 4.05 (m, 2H)、3.81 (q, J = 6.5 Hz, 2H)、3.43 - 3.31 (m, 2H)、3.19 (q, J = 9.6 Hz, 2H)、2.91 (t, J = 11.5 Hz, 1H)、2.83 (dd, J = 12.1, 10.2 Hz, 1H)、1.38 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

40

例 2 5 5 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - N - [2 - (メチルスルファモイル)エチル]モルホリン - 2 - カルボキサミド

【化 3 6 7】



10

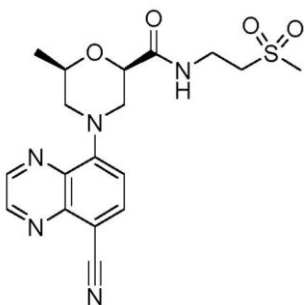
【0 5 7 6】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 2 - アミノ - n - メチルエタンスルホンアミド塩酸塩から、標題化合物を調製した。MS: 419 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.07 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.99 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.25 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.99 (t、J = 5.9 Hz、1H)、7.26 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.03 (s、1H)、4.59 - 4.44 (m、1H)、4.30 (dd、J = 10.8、2.8 Hz、1H)、4.09 (d、J = 12.4 Hz、1H)、3.98 (ddd、J = 10.4、6.2、2.3 Hz、1H)、3.48 (td、J = 8.4、7.7、4.0 Hz、2H)、3.18 (dd、J = 7.6、6.6 Hz、2H)、2.90 (dd、J = 12.4、10.8 Hz、1H)、2.79 (dd、J = 12.5、10.4 Hz、1H)、2.59 (s、3H)、1.26 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

20

例 2 5 6 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - (2 - メタンスルホニルエチル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - カルボキサミド

【化 3 6 8】



30

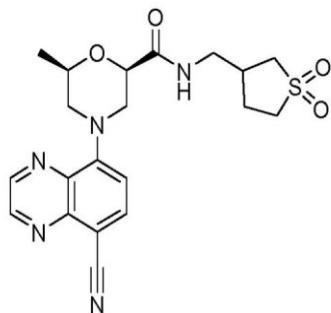
【0 5 7 7】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 2 - メタンスルホニルエタン - 1 - アミンから、標題化合物を調製した。MS: 404 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.07 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.99 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.25 (d、J = 8.4 Hz、1H)、8.05 (t、J = 5.9 Hz、1H)、7.26 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.55 - 4.44 (m、1H)、4.30 (dd、J = 10.8、2.7 Hz、1H)、4.09 (d、J = 12.3 Hz、1H)、3.97 (ddd、J = 10.4、6.2、2.3 Hz、1H)、3.56 (q、J = 6.6 Hz、2H)、3.02 (s、3H)、3.32 - 3.27 (m、2H)、2.90 (dd、J = 12.5、10.8 Hz、1H)、2.79 (dd、J = 12.5、10.4 Hz、1H)、1.26 (d、J = 6.3 Hz、3H)。

40

例 2 5 7 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(1 , 1 - ジオキソ - 1 - チオラン - 3 - イル) メチル] - 6 - メチルモルホリン - 2 - カルボキサミド

【化369】



10

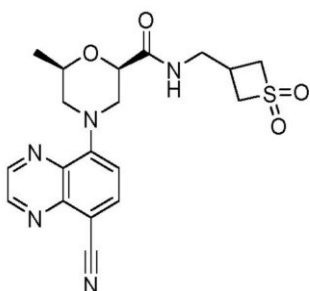
【0578】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 3 - (アミノメチル) - 1⁶ - チオラン - 1, 1 - ジオンから、標題化合物を調製した。MS: 430 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.07 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.99 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.25 (d、J = 8.4 Hz、1H)、8.06 (t、J = 6.2 Hz、1H)、7.27 (dd、J = 8.5、1.2 Hz、1H)、4.48 (dd、J = 12.3、2.4 Hz、1H)、4.30 (dd、J = 10.8、2.7 Hz、1H)、4.15 - 4.05 (m、1H)、3.97 (ddd、J = 10.4、6.2、2.4 Hz、1H)、3.27 - 3.22 (m、2H)、3.18 (ddd、J = 12.6、8.1、3.8 Hz、2H)、3.04 (dt、J = 13.2、8.7 Hz、1H)、2.93 (ddd、J = 12.5、10.8、1.9 Hz、1H)、2.81 (dd、J = 12.9、9.8 Hz、2H)、2.58 (dq、J = 14.0、7.1、6.4 Hz、1H)、2.22 - 2.08 (m、1H)、1.78 (dq、J = 13.3、9.2 Hz、1H)、1.27 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

20

例 258: (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(1, 1 - ジオキソ - 1⁶ - チエタン - 3 - イル)メチル] - 6 - メチルモルホリン - 2 - カルボキサミド

【化370】



30

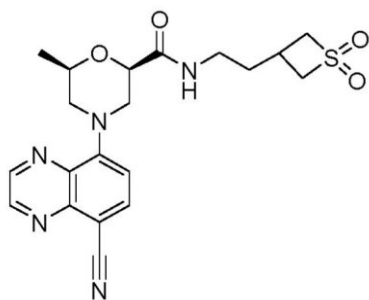
【0579】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 3 - (アミノメチル) - 1⁶ - チエタン - 1, 1 - ジオンから、標題化合物を調製した。MS: 416 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.07 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.99 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.25 (d、J = 8.4 Hz、1H)、8.22 (t、J = 6.6 Hz、1H)、7.27 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.49 (d、J = 12.3 Hz、1H)、4.29 (dd、J = 10.7、2.7 Hz、1H)、4.25 - 4.17 (m、2H)、4.10 (d、J = 12.3 Hz、1H)、4.0 - 3.88 (m、1H)、3.41 - 3.35 (m、1H)、2.90 (dd、J = 12.4、10.8 Hz、1H)、2.84 - 2.75 (m、1H)、2.73 - 2.65 (m、1H)、1.27 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

40

例 259: (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [2 - (1, 1 - ジオキソ - 1⁶ - チエタン - 3 - イル)エチル] - 6 - メチルモルホリン - 2 - カルボキサミド

【化 3 7 1】



10

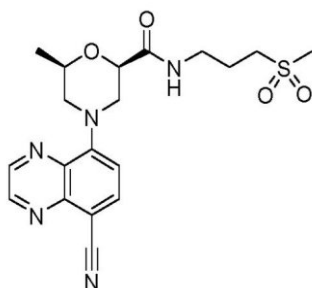
【0 5 8 0】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 3 - (2 - アミノエチル) - 1⁶ - チエタン - 1, 1 - ジオンから、標題化合物を調製した。MS: 430 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.07 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.99 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.25 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.90 (t、J = 6.1 Hz、1H)、7.27 (d、J = 8.5 Hz、1H)、4.99 (s、1H)、4.49 (d、J = 12.4 Hz、1H)、4.27 (dd、J = 10.8、2.7 Hz、1H)、4.25 - 4.17 (m、2H)、4.09 (d、J = 12.4 Hz、1H)、4.01 - 3.92 (m、1H)、3.86 - 3.79 (m、2H)、3.12 (q、J = 6.5 Hz、2H)、2.90 (dd、J = 12.4、10.8 Hz、1H)、2.80 (dd、J = 12.4、10.3 Hz、1H)、2.48 - 2.41 (m、1H)、1.78 (q、J = 6.9 Hz、2H)、1.27 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

20

例 2 6 0 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - (3 - メタンスルホニルプロピル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - カルボキサミド

【化 3 7 2】



30

【0 5 8 1】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 3 - メタンスルホニルプロパン - 1 - アミンから、標題化合物を調製した。MS: 418 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.07 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.99 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.25 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.98 (t、J = 6.1 Hz、1H)、7.27 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.50 (d、J = 12.4 Hz、1H)、4.29 (dd、J = 10.8、2.7 Hz、1H)、4.10 (d、J = 12.3 Hz、1H)、3.97 (ddd、J = 10.3、6.2、2.3 Hz、1H)、3.27 - 3.19 (m、2H)、3.13 - 3.05 (m、2H)、2.92 (dd、J = 12.4、10.8 Hz、1H)、2.81 (dd、J = 12.4、10.4 Hz、1H)、1.86 (dt、J = 14.8、7.0 Hz、2H)、1.27 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

40

例 2 6 1 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 6 - メチルモルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 2 6 2 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(2R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 6 - メチルモルホリン - 2 - カルボキサミド

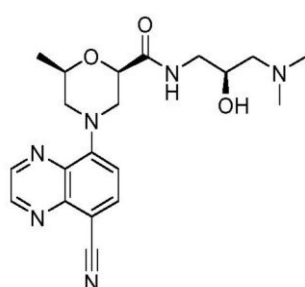
【0 5 8 2】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 1 - アミノ - 3 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - オール

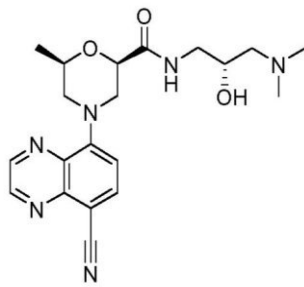
50

から標題化合物を作り、およびSFCによって分離させた。条件は以下のとおりとした：カラム、IG-H、Prep SFC-P100；移動相、メタノール + 20 mM NH₄OH、45 / 80 bar、100 g/min；検出器、PDA。構造の立体配置は、暫定的に割り当てられた。

【化373】



異性体 1



異性体 2

異性体 1：MS:399 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.08 (s、1H)、9.0 (s、1H)、8.26 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.81 (d、J = 7.0 Hz、1H)、7.27 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.78 (d、J = 4.0 Hz、1H)、4.52 (d、J = 12.3 Hz、1H)、4.30 (d、J = 10.6 Hz、1H)、4.11 (d、J = 12.5 Hz、1H)、3.98 (d、J = 8.7 Hz、1H)、3.74 - 3.61 (m、1H)、3.30 - 3.23 (m、3H)、3.10 (dt、J = 13.6、6.7 Hz、1H)、3.01 - 2.76 (m、2H)、2.23 (t、J = 7.4 Hz、1H)、2.17 (d、J = 2.3 Hz、6H)、1.27 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

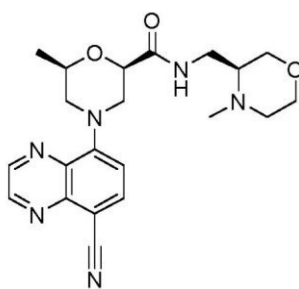
異性体 2：MS:399 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.08 (s、1H)、9.0 (s、1H)、8.26 (d、J = 8.5 Hz、1H)、7.81 (s、1H)、7.27 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.78 (s、1H)、4.52 (d、J = 12.4 Hz、1H)、4.30 (d、J = 10.8 Hz、1H)、4.11 (d、J = 12.5 Hz、1H)、3.98 (d、J = 9.2 Hz、1H)、3.65 (s、1H)、3.28 - 3.19 (m、OH)、3.19 - 3.07 (m、1H)、2.88 (ddd、J = 41.7、23.5、12.0 Hz、2H)、2.26 - 2.20 (m、1H)、2.17 (d、J = 2.2 Hz、6H)、1.27 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

例 263：(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - N - { [(3S) - 4 - メチルモルホリン - 3 - イル] メチル } モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 264：(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - N - { [(3R) - 4 - メチルモルホリン - 3 - イル] メチル } モルホリン - 2 - カルボキサミド

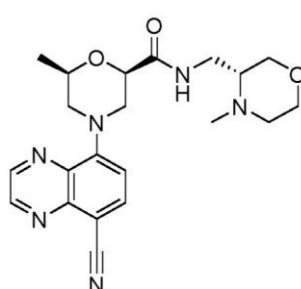
【0583】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 1 - (4 - メチルモルホリン - 3 - イル) メタンアミンから標題化合物を作り、およびSFCによって分離させた。条件は以下のとおりとした：カラム、ADH、Prep SFC-P100；移動相、メタノール + 20 mM NH₄OH、45 / 80 bar、100 g/min；検出器、PDA。構造の立体配置は、暫定的に割り当てられた。

【化374】



異性体 1



異性体 2

10

20

30

40

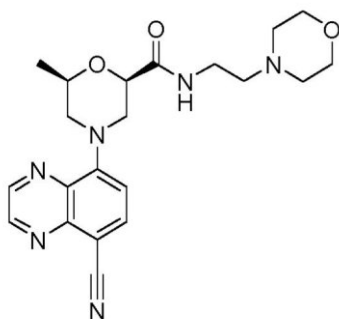
50

異性体 1 : MS:411 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、9.0 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.50 (dt, J = 12.4, 2.3 Hz, 1H)、4.30 (dd, J = 10.7, 2.7 Hz, 1H)、4.13 - 4.07 (m, 1H)、3.98 (ddd, J = 10.4, 6.3, 2.4 Hz, 1H)、3.65 (ddd, J = 11.3, 8.4, 3.3 Hz, 3H)、3.49 - 3.32 (m, 2H)、3.15 (dd, J = 11.3, 9.5 Hz, 1H)、3.12 - 3.01 (m, 1H)、2.99 - 2.87 (m, 1H)、2.86 - 2.77 (m, 1H)、2.70 - 2.60 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、2.20 - 2.09 (m, 2H)、1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

異性体 2 : MS:411 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、9.0 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.53 - 4.46 (m, 1H)、4.30 (dd, J = 10.7, 2.7 Hz, 1H)、4.14 - 4.07 (m, 1H)、3.98 (ddd, J = 10.4, 6.2, 2.3 Hz, 1H)、3.70 - 3.61 (m, 2H)、3.44 (td, J = 10.9, 2.5 Hz, 1H)、3.36 (ddd, J = 13.7, 6.2, 3.2 Hz, 1H)、3.15 (dd, J = 11.4, 9.5 Hz, 1H)、3.06 (dt, J = 13.3, 6.4 Hz, 1H)、2.91 (dd, J = 12.4, 10.8 Hz, 1H)、2.82 (dd, J = 12.5, 10.4 Hz, 1H)、2.72 - 2.60 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、2.19 - 2.09 (m, 2H)、1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

10

例 2 6 5 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] モルホリン - 2 - カルボキサミド
【化 3 7 5】



20

【 0 5 8 4 】

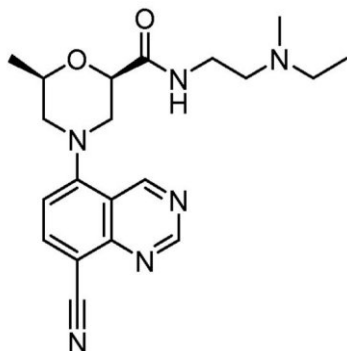
30

(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 2 - (モルホリン - 4 - イル) エタン - 1 - アミンから、標題化合物を調製した。MS:411 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、9.0 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H)、7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.50 (dt, J = 12.3, 2.4 Hz, 1H)、4.28 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H)、4.11 (dt, J = 12.5, 2.2 Hz, 1H)、3.98 (ddd, J = 10.4, 6.3, 2.4 Hz, 1H)、3.57 (t, J = 4.7 Hz, 5H)、3.27 - 3.18 (m, 1H)、2.91 (dd, J = 12.5, 10.8 Hz, 1H)、2.81 (dd, J = 12.5, 10.4 Hz, 1H)、2.42 - 2.35 (m, 7H)、1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

例 2 6 6 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 [2 - (エチル - メチル - アミノ) - エチル] - アミド

40

【化 3 7 6】



10

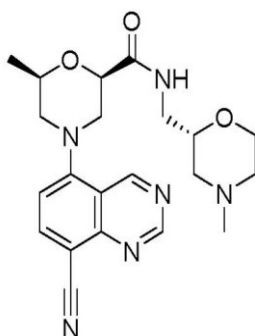
【0 5 8 5】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヒドロキシメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル)
 - キナゾリン - 8 - カルボニトリルおよび (2 - アミノエチル) (エチル) メチルアミン
 から、標題化合物を調製した。MS: 383 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9
 .74 (s, 1H)、9.35 (s, 1H)、8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、4
 .51 (dd, J = 10.9、2.6 Hz, 1H)、4.19 (ddt, J = 9.5、6.4、3.6 Hz, 1H)、3.87 (dd、
 J = 12.3、2.4 Hz, 1H)、3.65 - 3.54 (m, 1H)、3.42 (hept, J = 6.8 Hz, 2H)、2.97 (t
 、 J = 11.5 Hz, 1H)、2.90 - 2.82 (m, 1H)、2.54 (dt, J = 20.7、6.9 Hz, 4H)、2.30 (20
 s, 3H)、1.36 (d, J = 6.2 Hz, 3H)、1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

例 2 6 7 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル
 - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((S) - 4 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル) -
 アミド

【化 3 7 7】



30

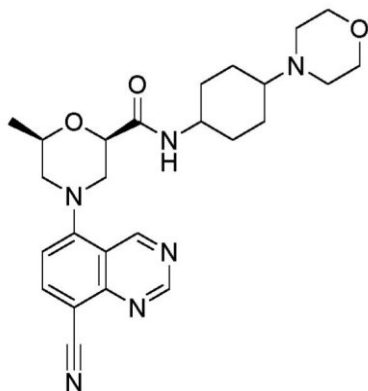
【0 5 8 6】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヒドロキシメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル)
 - キナゾリン - 8 - カルボニトリルおよび (S) - 4 - メチル - 2 - (アミノメチル) モ
 ルホリンから、標題化合物を調製した。MS: 411 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d
 4) 9.73 (s, 1H)、9.33 (s, 1H)、8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.33 (d, J = 8.2 Hz
 、 1H)、4.53 (dd, J = 11.0、2.5 Hz, 1H)、4.19 (dd, J = 9.9、6.2 Hz, 1H)、3.89 (t
 、 J = 12.7 Hz, 2H)、3.69 - 3.55 (m, 3H)、3.35 (qd, J = 13.9、5.7 Hz, 2H)、2.98 (t
 、 J = 11.5 Hz, 1H)、2.87 (t, J = 11.3 Hz, 1H)、2.78 (d, J = 11.5 Hz, 1H)、2.70
 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、2.30 (s, 3H)、2.15 (td, J = 11.7、3.4 Hz, 1H)、1.88 (t, J
 = 10.9 Hz, 1H)、1.37 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

40

例 2 6 8 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル
 - モルホリン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキシル) - アミド

【化 3 7 8】



10

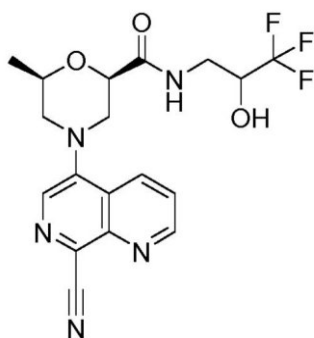
【 0 5 8 7】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヒドロキシメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル)
 - キナゾリン - 8 - カルボニトリルおよび 4 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキシルア
 ミントリフルオロアセタートから、標題化合物を調製した。MS: 465 [M+H]⁺。¹H NMR (40
 0 MHz、メタノール-d₄) 9.74 (s, 1H)、9.35 (s, 1H)、8.34 (dd, J = 8.7、3.1 Hz、
 1H)、7.34 (dd, J = 7.5、2.8 Hz、1H)、4.48 (d, J = 10.4 Hz、1H)、4.17 (s, 1H)、3.
 85 (d, J = 12.4 Hz、1H)、3.71 (q, J = 4.3 Hz、5H)、3.58 (d, J = 12.5 Hz、1H)、3.
 04 - 2.92 (m, 1H)、2.86 (t, J = 10.7 Hz、1H)、2.61 (q, J = 4.1 Hz、4H)、2.28 (s
 、1H)、2.10 - 1.77 (m, 4H)、1.53 - 1.12 (m, 7H)。

20

例 2 6 9 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル)
 - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ
 シ - プロピル) - アミド

【化 3 7 9】



30

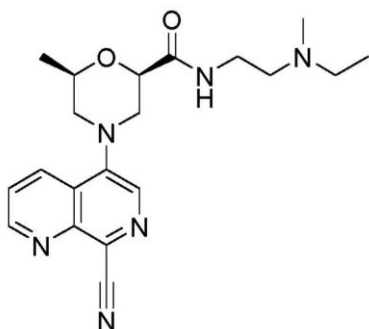
【 0 5 8 8】

5 - [(2 R , 6 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル
] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび 3 - アミノ - 1 , 1 , 1 - トリフ
 ルオロプロパン - 2 - オールから、標題化合物を調製した。MS: 410 [M+H]⁺。¹H NMR (40
 0 MHz、メタノール-d₄) 9.14 (d, J = 4.1 Hz、1H)、8.66 (d, J = 8.7 Hz、1H)、8.3
 7 (s, 1H)、7.85 (dd, J = 8.8、4.1 Hz、1H)、4.54 (d, J = 10.5 Hz、1H)、4.16 (h, J
 = 6.4、6.0 Hz、2H)、3.84 (d, J = 12.2 Hz、1H)、3.66 (dd, J = 13.9、4.0 Hz、1H)
 、3.53 (d, J = 12.1 Hz、1H)、3.40 (dd, J = 13.9、8.2 Hz、1H)、3.0 - 2.81 (m, 2H)
 、1.37 (d, J = 6.2 Hz、3H)。

40

例 2 7 0 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル)
 - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 [2 - (エチル - メチル - アミノ) - エチル
] - アミド

【化380】



10

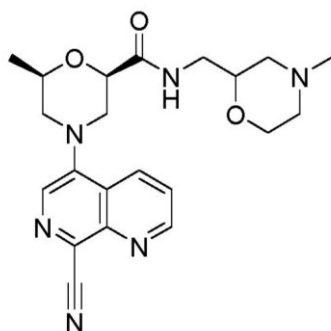
【0589】

5 - [(2 R , 6 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび (2 - アミノエチル) (エチル) メチルアミンから、標題化合物を調製した。MS: 383 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.14 (d, J = 4.2 Hz、1H)、8.67 (d, J = 8.7 Hz、1H)、8.38 (s, 1H)、7.86 (dd, J = 8.8、4.2 Hz、1H)、4.56 - 4.46 (m, 1H)、4.24 - 4.09 (m, 1H)、3.84 (d、J = 12.0 Hz、1H)、3.53 (d, J = 12.1 Hz、1H)、3.42 (hept, J = 7.0 Hz、2H)、2.91 (dt, J = 22.8、11.3 Hz、2H)、2.54 (dt, J = 20.8、7.0 Hz、4H)、2.30 (s, 3H)、1.37 (d, J = 6.2 Hz、3H)、1.11 (t, J = 7.2 Hz、3H)。

20

例 271: (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (4 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル) - アミド

【化381】



30

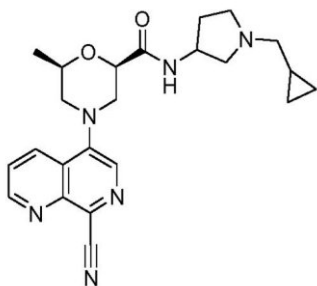
【0590】

5 - [(2 R , 6 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび (4 - メチルモルホリン - 2 - イル) メタンアミンから、標題化合物を調製した。MS: 411 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.15 (d, J = 4.1 Hz、1H)、8.68 (d, J = 8.6 Hz、1H)、8.39 (s, 1H)、7.86 (dd, J = 8.7、4.2 Hz、1H)、4.59 - 4.45 (m, 1H)、4.21 - 4.11 (m, 1H)、3.96 - 3.88 (m, 1H)、3.84 (d, J = 12.1 Hz、1H)、3.70 - 3.60 (m, 2H)、3.53 (d, J = 12.1 Hz、1H)、3.40 (ddd, J = 13.9、9.1、4.8 Hz、1H)、3.31 - 3.24 (m, 1H)、2.92 (dt、J = 17.6、11.8 Hz、2H)、2.78 (d, J = 11.5 Hz、1H)、2.70 (d, J = 11.7 Hz、1H)、2.30 (s, 3H)、2.15 (td, J = 11.7、3.5 Hz、1H)、1.91 - 1.83 (m, 1H)、1.37 (d, J = 6.2 Hz、3H)。

40

例 272: (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (1 - シクロプロピルメチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

【化 3 8 2】



10

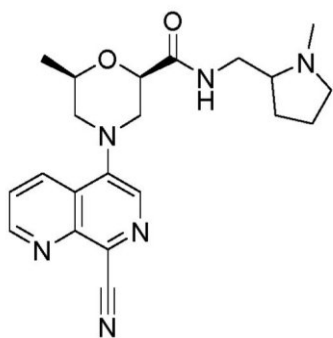
【0591】

5 - [(2 R , 6 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび 1 - (シクロプロピルメチル) ピロリジン - 3 - アミンから、標題化合物を調製した。MS: 421 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.15 (d、J = 4.0 Hz、1H)、8.67 (dd、J = 8.6、1.6 Hz、1H)、8.39 (s、1H)、7.86 (dd、J = 8.7、4.1 Hz、1H)、4.49 (dd、J = 10.7、2.8 Hz、2H)、4.21 - 4.10 (m、1H)、3.83 (d、J = 12.1 Hz、1H)、3.53 (d、J = 12.2 Hz、1H)、3.10 - 2.85 (m、3H)、2.80 - 2.65 (m、2H)、2.46 (td、J = 9.8、5.0 Hz、1H)、2.37 (t、J = 8.9 Hz、3H)、1.74 (ddd、J = 13.3、10.6、6.3 Hz、1H)、1.38 (d、J = 6.2 Hz、3H)、0.94 (d、J = 7.0 Hz、1H)、0.68 - 0.48 (m、2H)、0.26 - 0.11 (m、2H)。

20

例 2 7 3 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - アミド

【化 3 8 3】



30

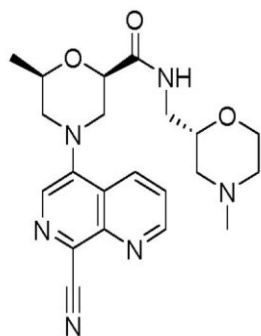
【0592】

5 - [(2 R , 6 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび C - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) - メチルアミンから、標題化合物を調製した。MS: 395 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.15 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.75 - 8.63 (m、1H)、8.39 (s、1H)、7.86 (dd、J = 8.7、4.1 Hz、1H)、4.52 (dd、J = 10.9、2.5 Hz、1H)、4.22 - 4.03 (m、1H)、3.85 (d、J = 12.2 Hz、1H)、3.52 (td、J = 10.0、4.4 Hz、2H)、3.23 (ddd、J = 13.6、9.9、6.4 Hz、1H)、3.08 (dt、J = 9.6、4.7 Hz、1H)、2.93 (ddt、J = 21.2、14.8、7.9 Hz、2H)、2.47 (s、1H)、2.41 (s、3H)、2.32 - 2.19 (m、1H)、2.02 - 1.89 (m、1H)、1.77 (qd、J = 8.7、8.3、5.3 Hz、2H)、1.61 (dq、J = 14.2、7.3 Hz、1H)、1.37 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

40

例 2 7 4 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((S) - 4 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル) - アミド

【化 3 8 4】



10

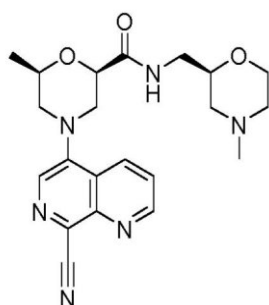
【0 5 9 3】

5 - [(2 R , 6 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび C - ((S) - 4 - メチル - モルホリン - 2 - イル) - メチルアミンから、標題化合物を調製した。MS: 411 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.15 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.68 (d、J = 8.6 Hz、1H)、8.39 (s、1H)、7.86 (dd、J = 8.7、4.2 Hz、1H)、4.59 - 4.45 (m、1H)、4.21 - 4.11 (m、1H)、3.96 - 3.88 (m、1H)、3.84 (d、J = 12.1 Hz、1H)、3.70 - 3.60 (m、2H)、3.53 (d、J = 12.1 Hz、1H)、3.40 (ddd、J = 13.9、9.1、4.8 Hz、1H)、3.31 - 3.24 (m、1H)、2.92 (dt、J = 17.6、11.8 Hz、2H)、2.78 (d、J = 11.5 Hz、1H)、2.70 (d、J = 11.7 Hz、1H)、2.30 (s、3H)、2.15 (td、J = 11.7、3.5 Hz、1H)、1.91 - 1.83 (m、1H)、1.37 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

20

例 2 7 5 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((R) - 4 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル) - アミド

【化 3 8 5】



30

【0 5 9 4】

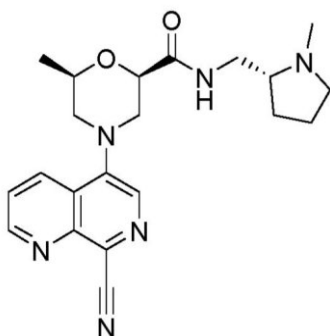
5 - [(2 R , 6 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび C - ((R) - 4 - メチル - モルホリン - 2 - イル) - メチルアミンから、標題化合物を調製した。MS: 411 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.15 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.68 (d、J = 8.6 Hz、1H)、8.39 (s、1H)、7.86 (dd、J = 8.7、4.2 Hz、1H)、4.59 - 4.45 (m、1H)、4.21 - 4.11 (m、1H)、3.96 - 3.88 (m、1H)、3.84 (d、J = 12.1 Hz、1H)、3.70 - 3.60 (m、2H)、3.53 (d、J = 12.1 Hz、1H)、3.40 (ddd、J = 13.9、9.1、4.8 Hz、1H)、3.31 - 3.24 (m、1H)、2.92 (dt、J = 17.6、11.8 Hz、2H)、2.78 (d、J = 11.5 Hz、1H)、2.70 (d、J = 11.7 Hz、1H)、2.30 (s、3H)、2.15 (td、J = 11.7、3.5 Hz、1H)、1.91 - 1.83 (m、1H)、1.37 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

40

例 2 7 6 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - アミド

50

【化 3 8 6】



10

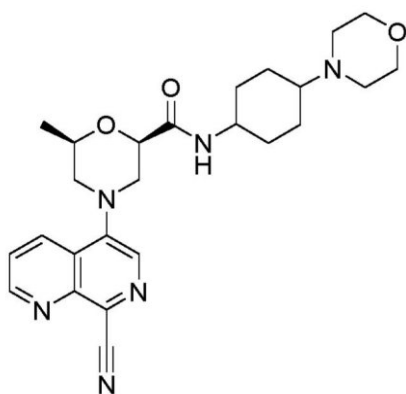
【 0 5 9 5】

5 - [(2 R , 6 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび [(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メタンアミンから、標題化合物を調製した。MS: 395 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.15 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.68 (d、J = 8.7 Hz、1H)、8.39 (s、1H)、7.92 - 7.79 (m、1H)、4.59 - 4.47 (m、1H)、4.17 (p、J = 7.0 Hz、1H)、3.90 - 3.76 (m、1H)、3.52 (dd、J = 13.4、4.0 Hz、2H)、3.22 (dd、J = 13.6、6.4 Hz、1H)、3.09 (dd、J = 9.4、4.9 Hz、1H)、2.92 (dt、J = 22.0、11.3 Hz、2H)、2.54 - 2.45 (m、1H)、2.41 (d、J = 1.6 Hz、3H)、2.30 (q、J = 8.9 Hz、1H)、1.96 (dt、J = 16.1、8.0 Hz、1H)、1.77 (p、J = 7.3 Hz、2H)、1.62 (dq、J = 14.3、7.4 Hz、1H)、1.37 (d、J = 5.9 Hz、3H)。

20

例 2 7 7 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキシル) - アミド

【化 3 8 7】



30

【 0 5 9 6】

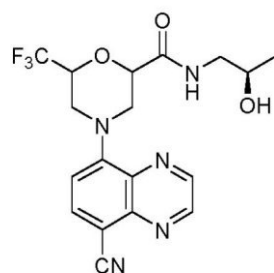
5 - [(2 R , 6 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび 4 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキシルアミントリフルオロアセテートから、標題化合物を調製した。MS: 465 [M+H]⁺。¹H (400 MHz、メタノール-d₄) 9.15 (s、1H)、8.67 (d、J = 8.5 Hz、1H)、8.39 (s、1H)、7.86 (dt、J = 7.9、3.0 Hz、1H)、4.47 (d、J = 10.5 Hz、1H)、4.16 (d、J = 8.5 Hz、1H)、3.82 (d、J = 12.2 Hz、1H)、3.71 (d、J = 4.7 Hz、5H)、3.52 (d、J = 2.1 Hz、1H)、2.92 (dt、J = 21.7、11.6 Hz、2H)、2.61 (t、J = 4.4 Hz、4H)、2.28 (s、1H)、2.10 - 1.89 (m、4H)、1.54 - 1.24 (m、7H)。

40

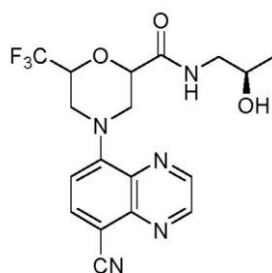
例 2 7 8 : (2 R , 6 S) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボ

50

キサミド & 例 279 : (2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(2R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド
【化 388】



cis 異性体 1



cis 異性体 2

10

【0597】

cis - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸から、標題化合物を調製し、および、これに続き、以下の条件下の分取 HPLC 上で分離させた：カラム、CHIRALPAK IC-3、0.46 x 10cm、3um；移動相、EtOH 中のヘキサン（0.1% FA を伴う）、20 min において 50% 均一濃度；検出器、UV 254 nm。

20

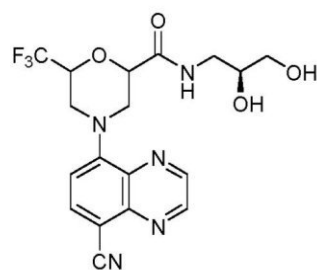
異性体 1 : MS: 410 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.99 (dd、J = 17.4、1.8 Hz、2H)、8.20 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.36 (d、J = 8.3 Hz、1H)、4.62 (dd、J = 10.9、2.7 Hz、1H)、4.58 (s、1H)、4.48 (d、J = 12.0 Hz、2H)、3.90 (m、J = 6.8、4.3 Hz、1H)、3.39 (dd、J = 13.5、4.3 Hz、1H)、3.25-3.16 (m、2H)、3.15-3.05 (m、1H)、1.18 (d、J = 6.3 Hz、3H)

異性体 2 : MS: 410 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.01 - 8.96 (m、2 H)、8.20 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.36 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、4.75 - 4.54 (m、2 H)、4.48 (d、J = 12.3 Hz、2 H)、3.93 - 3.84 (m、1 H)、3.42 - 3.33 (m、1 H)、3.27 - 3.04 (m、3 H)、1.18 (d、J = 6.3 Hz、3 H)。

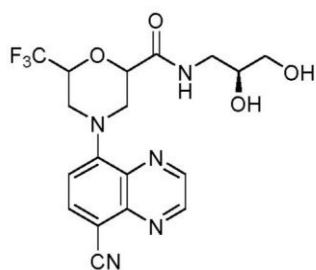
例 280 : (2R, 6S) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(2S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 281 : (2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(2S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

30

【化 389】



cis 異性体 1



cis 異性体 2

40

【0598】

cis - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸および (2S) - 3 - アミノプロパン - 1, 2 - ジオールから、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下の分取 HPLC 上で分離させた：カラム、CHIRALPAK ID-3、0.46 x 5cm、3um；移動相、IPA 中のヘキサン（0.1% DEA

50

を伴う)、20 minにおいて50%均一濃度; 検出器、UV 254 nm。

異性体1: MS: 426 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.10 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、9.03 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.30 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.69 (t、J = 5.7 Hz、1 H)、7.39 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.85 (d、J = 5.0 Hz、1 H)、4.74 - 4.70 (m、1 H)、4.60 (t、J = 5.7 Hz、1 H)、4.57 - 4.49 (m、1 H)、4.44 - 4.34 (m、2 H)、3.59 - 3.49 (m、1 H)、3.39 - 3.15 (m、4 H)、3.15 - 3.03 (m、2 H)。

異性体2: MS: 426 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.10 (d、J = 1.8 Hz、1H)、9.03 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.30 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.68 (t、J = 5.7 Hz、1H)、7.39 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.85 (d、J = 5.0 Hz、1H)、4.72 (s、1H)、4.60 (t、J = 5.7 Hz、1H)、4.53 (dd、J = 10.9、2.7 Hz、1H)、4.39 (dd、J = 10.1、3.4 Hz、1H)、3.55 (q、J = 5.6 Hz、1H)、3.39 - 3.15 (m、3H)、3.15 - 3.01 (m、2H)。

例282: (2R, 6S) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(2R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例283: (2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(2R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

【化390】



【0599】

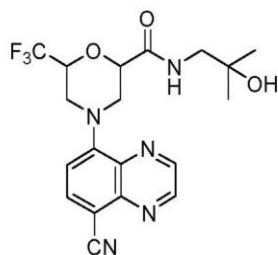
cis - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸および(2R) - 3 - アミノプロパン - 1, 2 - ジオールから、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下の分取HPLC上で分離させた: カラム、CHIRALPAK IG-3、0.46 x 5cm、3um; 移動相、IPA中のヘキサン(20 mM NH₃ · H₂Oを伴う)、20 minにおいて50%均一濃度; 検出器、UV 254 nm。

異性体1: MS: 426 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.10 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、9.03 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.30 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.71 (t、J = 5.7 Hz、1 H)、7.39 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.87 (d、J = 4.9 Hz、1 H)、4.78 - 4.67 (m、1 H)、4.62 (t、J = 5.7 Hz、1 H)、4.58 - 4.48 (m、1 H)、4.44 - 4.33 (m、2 H)、3.60 - 3.49 (m、1 H)、3.30 - 3.01 (m、6 H)

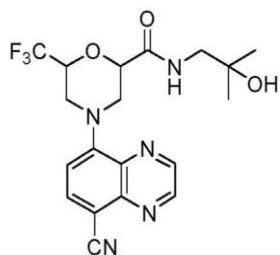
異性体2: MS: 426 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.08 (d、J = 1.8 Hz、1H)、9.01 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.28 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.69 (t、J = 5.7 Hz、1H)、7.37 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.85 (d、J = 4.9 Hz、1H)、4.80 - 4.67 (m、1H)、4.60 (t、J = 5.7 Hz、1H)、4.50 (d、J = 2.5 Hz、1H)、4.42 - 4.22 (m、2H)、3.57 - 3.45 (m、1H)、3.31 (s、1H)、3.25 - 2.85 (m、5H)。

例284: (2R, 6S) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例285: (2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

【化391】



cis, 異性体 1



cis, 異性体 2

10

【0600】

c i s - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸および 1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - オールから、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下の分取 H P L C 上で分離させた：カラム、CHIRALPAK IE-3、0.46 × 5cm、3um；移動相、I P A 中のヘキサン (2 0 m M N H ₃ ・ H₂O を伴う)、2 0 m i n において 5 0 % 均一濃度；検出器、UV 254 nm。

異性体 1：MS: 424 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.0 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.96 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.18 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.35 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、4.75 - 4.61 (m、2 H)、4.54 - 4.43 (m、2 H)、3.33 - 3.28 (m、2 H)、3.28 - 3.05 (m、2 H)、1.22 (s、3 H)、1.21 (s、3 H)。

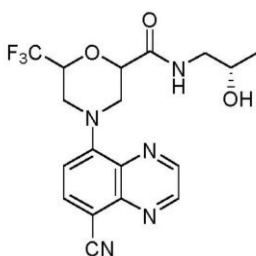
20

異性体 2：MS: 424 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.98 (dd、J = 16.6、1.8 Hz、2H)、8.18 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.35 (d、J = 8.3 Hz、1H)、4.75-4.61 (m、2H)、4.54-4.43 (m、2H)、3.31 (s、2H)、3.22 (dd、J = 12.2、10.8 Hz、1H)、3.10 (dd、J = 12.6、10.8 Hz、1H)、1.22 (d、J = 2.8 Hz、6H)。

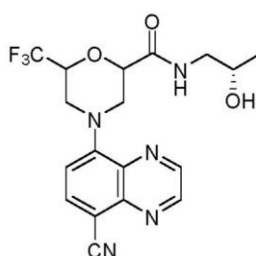
例 2 8 6：(2 R , 6 S) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - ((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 2 8 7：(2 S , 6 R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - ((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

30

【化392】



cis, 異性体 1



cis, 異性体 2

40

【0601】

c i s - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸および (2 S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールから、標題化合物を調製し、これに続き、以下の条件下の分取 H P L C 上で分離させた：カラム、CHIRALPAK IA、0.46 × 10cm、3um；移動相、E t O H 中の M t B E (0 . 1 % D E A を伴う)、2 0 m i n において 7 0 % 均一濃度；検出器、UV 254 nm。

異性体 1：MS: 410 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.08 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、9.03 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.29 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.67 (t、J = 5.8 Hz、1 H)、7.37 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.79 - 4.67 (m、2 H)、4.57 - 4.49 (m、1 H)、4.44 - 4.34 (m、2 H)、3.76 - 3.65 (m、1 H)、3.24 - 2.95 (m、4 H)、1.01 (d、J = 6

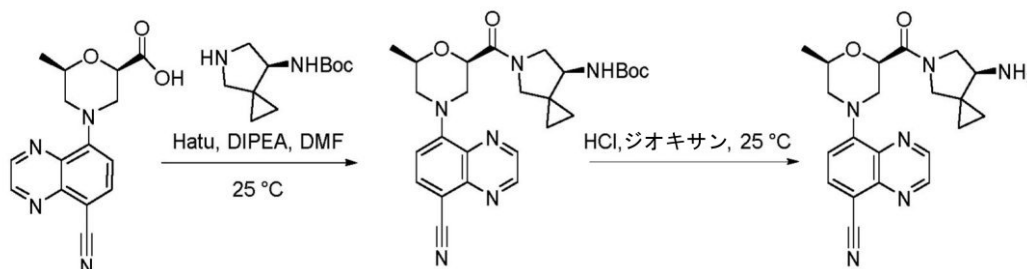
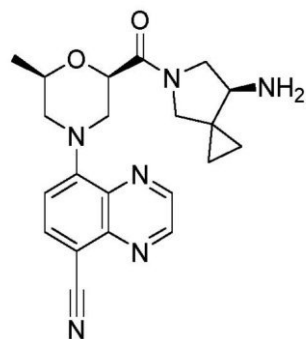
50

.1 Hz、3 H).

異性体 2 : MS: 410 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.10 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、9.03 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.28(d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.66 (t、J = 5.8 Hz、1 H)、7.39 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.79 - 4.67 (m、2 H)、4.57 - 4.49 (m、1 H)、4.44 - 4.34 (m、2 H)、3.76 - 3.65 (m、1 H)、3.26 - 2.97 (m、4 H)、1.03 (d、J = 6.2 Hz、3 H).

例 2 8 8 : 8 - [(2 R , 6 R) - 2 - ((S) - 7 - アミノ - 5 - アザ - スピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - カルボニル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル

【化 3 9 3】



【 0 6 0 2】

{ (S) - 5 - [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボニル] - 5 - アザ - スピロ [2 . 4] ヘプタ - 7 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル : 50 ml 丸底フラスコ中へと、DMF (2 . 0 ml) 中の (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (80 . 0 mg ; 0 . 27 mmol ; 1 . 0 eq .) へ hatu (203 . 95 mg ; 0 . 54 mmol ; 2 . 0 eq .) を加え、およびその結果得られる溶液を rt にて 10 分間攪拌し、この後で、(S) - (5 - アザ - スピロ [2 . 4] ヘプタ - 7 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (68 . 32 mg ; 0 . 32 mmol ; 1 . 20 eq .) および DIPEA (0 . 14 ml ; 0 . 80 mmol ; 3 . 0 eq .) を夫々加えた。その結果得られる混合物を室温にて 2 h 攪拌した。揮発物を蒸発させ、および残渣を DCM (2 ml) 中に溶解させた。溶液を PuriFlash 12g カラム上に吸収させ、および、クロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル、勾配は 5 分間 80 ~ 20 %、次いで 25 分間 30 ~ 70 %) によって精製したことで、標題化合物 (75 . 0 mg ; 56 %) が黄色油として産生された。MS:493 [M+H]⁺.

【 0 6 0 3】

8 - [(2 R , 6 R) - 2 - ((S) - 7 - アミノ - 5 - アザ - スピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - カルボニル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル : { (S) - 5 - [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボニル] - 5 - アザ - スピロ [2 . 4] ヘプタ - 7 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (49 . 31 mg ; 0 . 10

10

20

30

40

50

mmol ; 1.0 eq.) をジオキサソ (0.2 ml) 中に懸濁させた。ジオキサソ中の塩酸 (0.25 ml ; 1.0 mmol ; 10.0 eq.) を懸濁液に滴加し、これは添加がなされると均一な溶液になった。その結果得られる溶液を4時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、および残渣を4 ml の DMSO 中に溶解させた。生成物を、各 1 ml の4回の注入での 0.5 ~ 9.5 % CH₃CN / H₂O (0.1 % 水酸化アンモニウム) の勾配を使用した逆相系上で精製した。所望の画分を蒸発させたことで、標題化合物 (12.50 mg ; 30 %) が黄色固体として提供された。MS: 393 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.90 (dd, J = 19.5, 1.7 Hz, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.26 (dd, J = 8.4, 3.5 Hz, 1H)、4.70 (ddd, J = 21.3, 10.5, 2.4 Hz, 1H)、4.47 (dd, J = 12.4, 6.5 Hz, 1H)、4.14 - 3.95 (m, 3H)、3.82 - 3.71 (m, 1H)、3.65 (t, J = 11.3 Hz, 1H)、3.57 - 3.44 (m, 1H)、3.21 - 3.05 (m, 2H)、2.91 - 2.81 (m, 1H)、1.32 (dd, J = 11.5, 6.2 Hz, 3H)、0.91 (dd, J = 9.9, 4.2 Hz, 1H)、0.76 - 0.59 (m, 3H)。

10

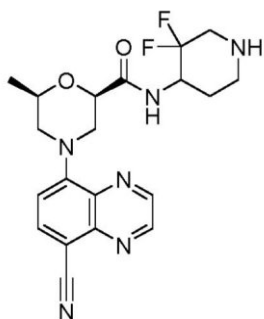
【 0 6 0 4 】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 2 8 9 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (3 , 3 - ジフルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

【 化 3 9 4 】

20



【 0 6 0 5 】

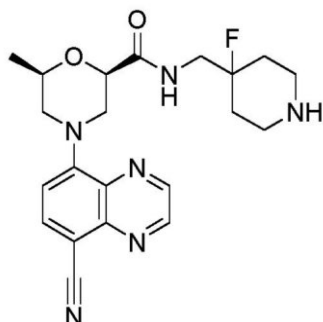
30

(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル 4 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。MS: 417 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.25 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H)、4.62 - 4.46 (m, 2H)、4.46 - 4.33 (m, 1H)、4.14 (ddt, J = 12.0, 10.0, 3.1 Hz, 2H)、3.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H)、3.10 - 3.02 (m, 1H)、2.99 - 2.81 (m, 3H)、2.72 (tdd, J = 12.1, 3.2, 1.7 Hz, 1H)、1.99 - 1.88 (m, 1H)、1.87 - 1.70 (m, 1H)、1.37 (dd, J = 6.2, 1.8 Hz, 3H)。

例 2 9 0 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (4 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルメチル) - アミド

40

【化 3 9 5】



10

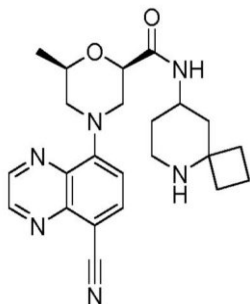
【0606】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル 4 - (アミノメチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。MS: 413 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.14 (dd, J = 8.5、1.7 Hz、1H)、7.26 (d, J = 8.3 Hz、1H)、4.58 (dd, J = 12.1、2.5 Hz、1H)、4.49 (dt, J = 10.7、2.3 Hz、1H)、4.14 (t, J = 10.2 Hz、2H)、3.57 - 3.40 (m, 2H)、3.0 - 2.79 (m, 6H)、1.89 - 1.55 (m, 4H)、1.37 (d, J = 6.1 Hz、3H)。

20

例 2 9 1 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (5 - アザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 8 - イル) - アミド

【化 3 9 6】



30

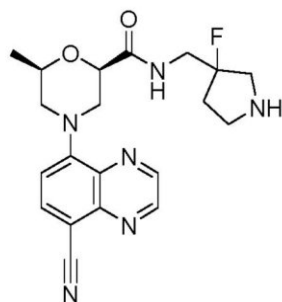
【0607】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル 8 - アミノ - 5 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 5 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。MS: 421 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.92 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz、1H)、7.25 (d, J = 8.3 Hz、1H)、4.54 (d, J = 12.3 Hz、1H)、4.41 (d, J = 10.7 Hz、1H)、4.19 - 4.04 (m, 2H)、4.0 - 3.87 (m, 1H)、2.93 (q, J = 12.0 Hz、2H)、2.81 (q, J = 12.2、11.5 Hz、2H)、2.30 - 1.76 (m, 8H)、1.57 - 1.41 (m, 2H)、1.36 (d, J = 6.2 Hz、3H)。

40

例 2 9 2 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (3 - フルオロ - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミド

【化 3 9 7】



10

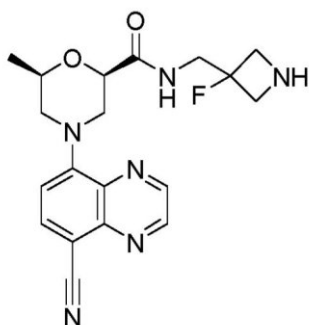
【 0 6 0 8】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル 3 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。MS: 399 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.57 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、4.48 (d, J = 11.1 Hz, 1H)、4.13 (t, J = 10.4 Hz, 2H)、3.68 (d, J = 19.6 Hz, 2H)、3.19 - 2.89 (m, 5H)、2.84 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、2.0 (dtd, J = 45.3, 16.6, 14.5, 8.9 Hz, 2H)、1.36 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

20

例 2 9 3 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (3 - フルオロ - アゼチジン - 3 - イルメチル) - アミド

【化 3 9 8】



30

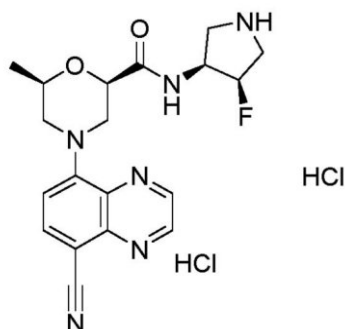
【 0 6 0 9】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 3 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ - 1 - boc - アゼチジンから、標題化合物を調製した。MS: 385 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.15 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H)、7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.58 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、4.52 - 4.45 (m, 1H)、4.19 - 4.07 (m, 2H)、3.84 - 3.62 (m, 6H)、2.94 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、2.84 (t, J = 11.1 Hz, 1H)、1.36 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

40

例 2 9 4 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((3S, 4R) - 4 - フルオロ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド塩酸塩 (2)

【化399】



10

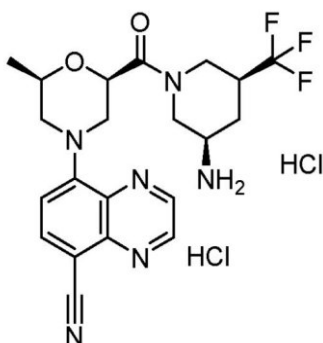
【0610】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および (3s, 4r) - tert - ブチル 3 - アミノ - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製し、および HCl 塩として単離した。MS: 385 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.84 (s, 1H)、9.60 (s, 1H)、9.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、9.0 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.29 - 5.10 (m, 1H)、4.59 - 4.44 (m, 2H)、4.39 - 4.34 (m, 1H)、4.13 (dt, J = 12.5、2.2 Hz, 1H)、3.98 (ddd, J = 10.4、6.2、2.4 Hz, 1H)、3.63 - 3.45 (m, 4H)、3.02 - 2.95 (m, 1H)、2.84 (dd, J = 12.5、10.4 Hz, 1H)、1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

20

例 295: 8 - [(2R, 6R) - 2 - ((3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - キノキサリン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (2)

【化400】



30

【0611】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル N - [(3R, 5S) - 5 - (トリフルオロメチル)ピペリジン - 3 - イル]カルバマートから、標題化合物を調製し、および HCl 塩として単離した。MS: 449 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.92 - 4.76 (m, 1H)、4.62 - 4.46 (m, 1H)、4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、4.27 - 4.09 (m, 3H)、3.19 (dt, J = 24.3、13.1 Hz, 4H)、2.83 (d, J = 22.4 Hz, 1H)、2.65 (dd, J = 40.4、12.0 Hz, 3H)、2.45 (t, J = 14.4 Hz, 2H)、1.81 - 1.64 (m, 2H)、1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

40

例 296: (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - N - { [(3S) - モルホリン - 3 - イル]メチル}モルホリン - 2 - カルボキサミド

& 例 297: (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - N - { [(3R) - モルホリン - 3 - イル]メチル}モルホリン - 2 - カルボキサ

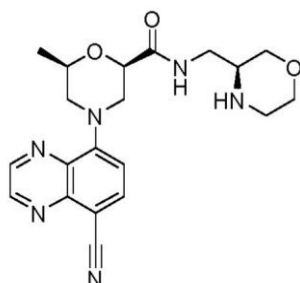
50

ミド

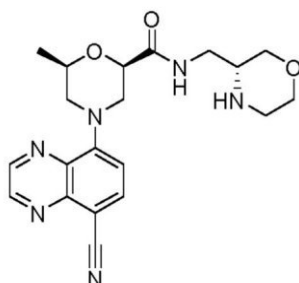
【0612】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル 3 - (アミノメチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートから、標題化合物を作り、および SFC によって分離させた。条件は以下のとおりである：カラム、ADH、Prep SFC-P100；移動相、メタノール + 20 mM NH₄OH、45 / 80 bar、100 g/min；検出器、PDA。構造の立体配置は、暫定的に割り当てられた。

【化401】



異性体 1



異性体 2

10

異性体 1 : MS:397 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、9.0 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.77 (t, J = 5.9 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.48 (dt, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H)、4.29 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H)、4.15 - 4.08 (m, 1H)、3.97 (ddd, J = 10.5, 6.2, 2.4 Hz, 1H)、3.62 (dt, J = 12.8, 3.3 Hz, 2H)、3.34 (dd, J = 10.6, 2.9 Hz, 1H)、3.08 - 3.02 (m, 2H)、2.93 (dd, J = 12.4, 10.8 Hz, 1H)、2.84 - 2.73 (m, 3H)、2.73 - 2.64 (m, 1H)、1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

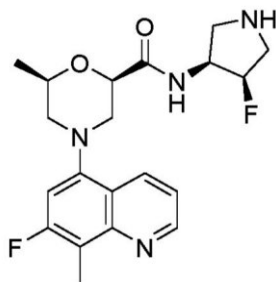
20

異性体 2 : MS:397 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、9.0 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.48 (dt, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H)、4.29 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H)、4.15 - 4.08 (m, 1H)、3.97 (ddd, J = 10.4, 6.2, 2.3 Hz, 1H)、3.68 - 3.58 (m, 2H)、3.39 - 3.25 (m, 1H)、3.07 (td, J = 8.3, 1.8 Hz, 2H)、2.93 (dd, J = 12.4, 10.8 Hz, 1H)、2.89 - 2.71 (m, 3H)、2.71 - 2.64 (m, 1H)、1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

30

例 298 : (2R, 6R) - 4 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((3S, 4R) - 4 - フルオロ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

【化402】



40

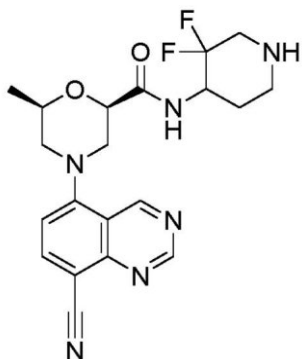
【0613】

(2R, 6R) - 4 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および (3s, 4r) - tert - ブチル 3 - アミノ - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。MS: 391

50

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、8.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.52 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H)、7.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H)、5.18 - 4.99 (m, 1H)、4.57 - 4.49 (m, 1H)、4.35 (dtd, J = 25.0, 8.6, 4.5 Hz, 1H)、4.20 - 4.11 (m, 1H)、3.89 - 3.63 (m, 1H)、3.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H)、3.29 - 3.08 (m, 3H)、2.73 (ddt, J = 29.3, 22.9, 10.8 Hz, 3H)、2.60 (s, 3H)、1.34 (d, J = 6.2 Hz、3H)。

例 299 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (3, 3 - ジフルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - アミド
【化 403】



10

20

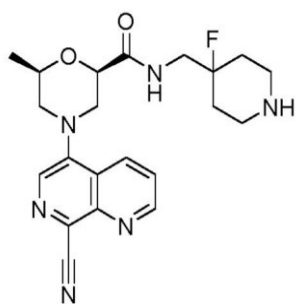
【0614】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル 4 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製し、これに続き DCM 中の TFA で脱 Boc させ、および、5 ~ 95 % ACN / 水 (0.1 % 水酸化アンモニウム) の勾配を使用した逆相系で精製した。MS: 417 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、9.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H)、8.41 - 8.26 (m, 1H)、7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、4.59 (t, J = 9.6 Hz, 1H)、4.49 - 4.32 (m, 1H)、4.26 - 4.15 (m, 1H)、3.90 - 3.81 (m, 1H)、3.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H)、3.22 (t, J = 12.9 Hz, 1H)、2.96 (dq, J = 60.6, 16.2, 14.3 Hz, 4H)、2.72 (t, J = 13.0 Hz, 1H)、1.93 (dt, J = 16.0, 8.1 Hz, 1H)、1.82 - 1.69 (m, 1H)、1.37 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

30

例 300 : (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (4 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルメチル) - アミド

【化 404】



40

【0615】

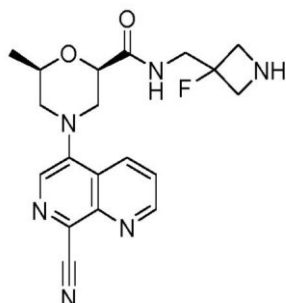
(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル 4 - (アミノメチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製し、これに続き DCM 中の TFA で脱 Boc させ、および、5 ~ 95 % ACN / 水 (0.1 % 水酸化アンモニウム)

50

ウム)の勾配を使用した逆相系で精製した。MS: 413 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.15 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.68 (d、J = 8.6 Hz、1H)、8.40 (s、1H)、7.86 (dd、J = 8.7、4.1 Hz、1H)、4.56 (dd、J = 10.9、2.5 Hz、1H)、4.18 (t、J = 8.0 Hz、1H)、3.91 - 3.72 (m、1H)、3.60 - 3.40 (m、3H)、3.07 - 2.77 (m、6H)、1.90 - 1.49 (m、4H)、1.38 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

例 3 0 1 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (3 - フルオロ - アゼチジン - 3 - イルメチル) - アミド

【化 4 0 5】



10

【 0 6 1 6】

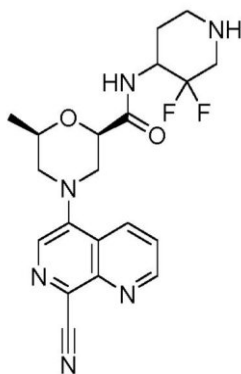
(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および 3 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ - 1 - b o c - アゼチジンから、標題化合物を調製し、これに続き D C M 中の T F A で脱 B o c させ、および、5 ~ 9 5 % A C N / 水 (0 . 1 % 水酸化アンモニウム) の勾配を使用した逆相系で精製した。MS: 385 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.15 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.68 (d、J = 8.6 Hz、1H)、8.40 (d、J = 1.1 Hz、1H)、7.86 (dd、J = 8.7、4.2 Hz、1H)、4.67 - 4.45 (m、2H)、4.18 (dt、J = 12.0、7.1 Hz、1H)、3.89 - 3.60 (m、6H)、3.53 (d、J = 12.0 Hz、1H)、2.94 (dt、J = 26.7、11.5 Hz、2H)、1.38 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

20

例 3 0 2 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (3 , 3 - ジフルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

30

【化 4 0 6】



40

【 0 6 1 7】

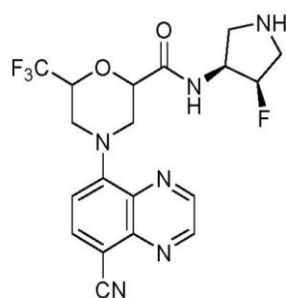
(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル 4 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製し、これに続き D C M 中の T F A で脱 B o c させ、および、5 ~ 9 5 % A C N / 水 (0 . 1 % 水酸化アンモニウム) の勾配を使用した逆相系で精製した。MS: 417 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.14

50

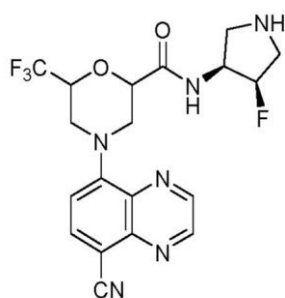
(dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H)、8.67 (dt, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H)、8.39 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、7.94 - 7.82 (m, 1H)、4.58 (ddd, $J = 11.0, 8.4, 2.7$ Hz, 1H)、4.40 (ddt, $J = 22.3, 12.2, 4.6$ Hz, 1H)、4.27 - 4.11 (m, 1H)、3.83 (ddt, $J = 11.7, 9.0, 2.3$ Hz, 1H)、3.53 (dt, $J = 12.2, 2.2$ Hz, 1H)、3.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)、3.12 - 2.82 (m, 4H)、2.74 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H)、2.02 - 1.89 (m, 1H)、1.85 - 1.72 (m, 1H)、1.39 (d, $J = 6.3, 1.3$ Hz, 3H)。

例 3 0 3 (異性体 1) : (2R, 6S) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(3S, 4R) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 3 0 4 (異性体 2) : (2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(3S, 4R) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド
【化 4 0 7】

10



cis, 異性体 1



cis, 異性体 2

20

【 0 6 1 8 】

c i s - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル (3S, 4R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。2つの異性体が、以下の条件下のキラル - HPLC 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK ID-3、0.46 × 5cm, 3μm；移動相、IPA 中のヘキサン (20 mM NH₃ H₂O を伴う)、20 min において 50% 均一濃度；検出器、UV 254 nm。

異性体 1 : MS: 439 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.99 (dd, $J = 17.9, 1.8$ Hz, 2 H)、8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H)、7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)、5.11 (dt, $J = 59.6, 4.0$ Hz, 1 H)、4.71 - 4.62 (m, 2 H)、4.51 - 4.32 (m, 3 H)、3.29 - 3.09 (m, 5 H)、2.87 - 2.77 (m, 1 H)。

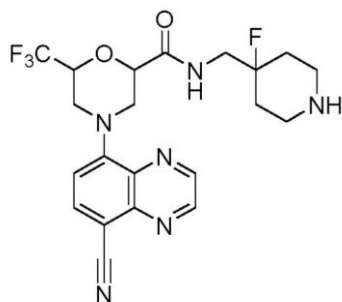
30

異性体 2 : MS: 439 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.03 - 8.94 (m, 2 H)、8.19 (d, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1 H)、7.35 (d, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1 H)、5.14 (dt, $J = 55.2, 4.0$ Hz, 1 H)、4.72 - 4.62 (m, 2 H)、4.53 - 4.30 (m, 3 H)、3.33 - 3.08 (m, 5 H)、2.87 - 2.77 (m, 1 H)。

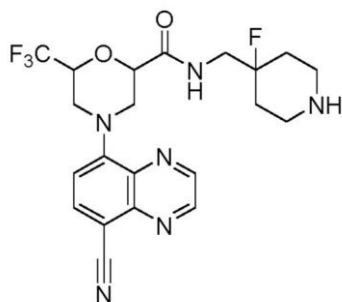
例 3 0 5 (異性体 1) : (2R, 6S) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 3 0 6 (異性体 2) : (2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

40

【化 4 0 8】



cis, 異性体 1



cis, 異性体 2

10

【 0 6 1 9】

c i s - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸および t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。2つの異性体が、以下の条件下のキラル - H P L C 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK セルロース-SB、0.46 × 15cm、3μm；移動相、E t O H 中の M t B E (0 . 1 % D E A を伴う)、20 m i n において 7 0 % 均一濃度；検出器、UV 254 nm。

異性体 1：MS: 467 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.10 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、9.03 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.30 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.99 - 7.91 (m、1 H)、7.40 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.77- 4.65(m、1 H)、4.61 - 4.53 (m、1 H)、4.44 - 4.32 (m、2 H)、3.43 - 3.36 (m、2 H)、3.29 - 3.05 (m、3 H)、2.85 - 2.59 (m、4 H)、1.74 - 1.37 (m、4 H)。

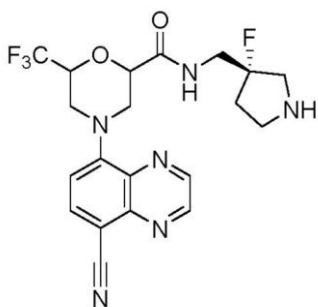
20

異性体 2：MS: 467 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.04 (m、J = 29.2、1.9 Hz、2H)、8.27 (dd、J = 8.3、3.8 Hz、1H)、7.96 (m、J = 6.4 Hz、1H)、7.37 (dd、J = 8.7、3.1 Hz、1H)、4.80-4.64 (m、1H)、4.56 (dd、J = 10.8、2.6 Hz、1H)、4.36 (m、J = 14.1 Hz、2H)、3.36 (m、J = 20.9、6.4、3.2 Hz、3H)、3.17 (m、J = 33.3、1.7 Hz、2H)、2.84-2.58 (m、4H)、1.70-1.39 (m、4H)。

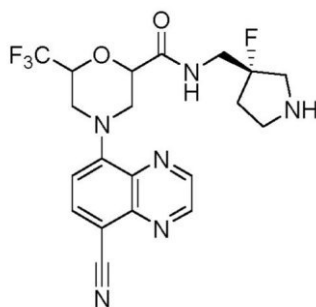
例 3 0 7 (異性体 1)：(2 R , 6 S) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル] メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 3 0 8 (異性体 2)：(2 S , 6 R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル] メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

30

【化 4 0 9】



cis, 異性体 1



cis, 異性体 2

40

【 0 6 2 0】

c i s - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸および t e r t - ブチル (3 R) - 3 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。2つの異性

50

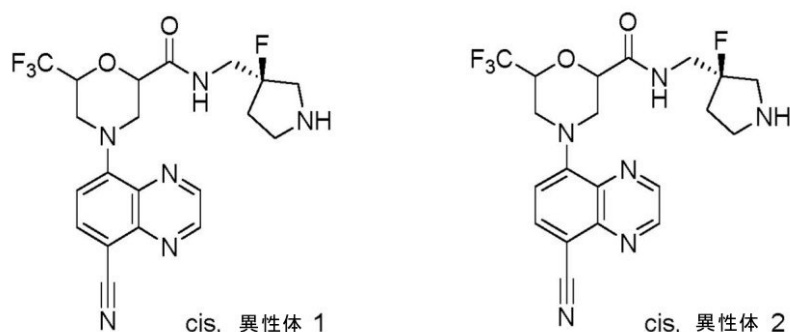
体が、以下の条件下のキラル - H P L C 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK セルロース-SB、0.46 × 15cm、3μm；移動相、E t O H 中の M t B E (0 . 1 % D E A を伴う)、2 0 m i n において 7 0 % 均一濃度；検出器、UV 254 nm。

異性体 1：MS: 453 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.05 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、9.03 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.28 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、8.14 - 8.09 (m、1 H)、7.40 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.74 - 4.69 (m、1 H)、4.60 - 4.50 (m、1 H)、4.46 - 4.30 (m、2 H)、3.69 - 3.51 (m、3 H)、3.27 - 3.09 (m、3 H)、3.0 - 2.84 (m、3 H)、2.01 - 1.78 (m、2 H)。

異性体 2：MS: 453 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.10 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、9.03 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.30 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、8.14 - 8.09 (m、1 H)、7.40 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.74 - 4.69 (m、1 H)、4.60 - 4.52 (m、1 H)、4.44 - 4.32 (m、2 H)、3.68 - 3.49 (m、3 H)、3.27 - 3.09 (m、3 H)、3.01 - 2.83 (m、3 H)、2.0 - 1.80 (m、2 H)。

例 3 0 9 (異性体 1)：(2 R, 6 S) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [[(3 S) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル] メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 3 1 0 (異性体 2)：(2 S, 6 R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [[(3 S) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル] メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

【化 4 1 0】



【0 6 2 1】

c i s - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸および t e r t - ブチル (3 S) - 3 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。2つの異性体が、以下の条件下のキラル - H P L C 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK IA、0.46 × 15cm、3μm；移動相、E t O H 中の M t B E (0 . 1 % D E A を伴う)、2 0 m i n において 5 0 % 均一濃度；検出器、UV 254 nm。

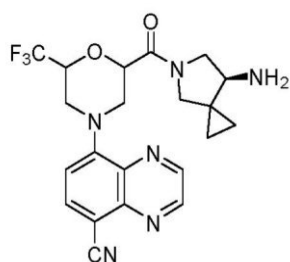
異性体 1：MS: 453 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.98 (br s、1 H)、9.73 (br s、1 H)、9.11 - 9.03 (m、1.8 Hz、2 H)、8.40 (t、J = 6.3 Hz、1 H)、8.27 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.40 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.80 - 4.51 (m、2 H)、4.49 - 4.20 (m、2 H)、3.72 - 3.56 (m、2 H)、3.41 - 3.07 (m、6 H)、2.24 - 2.02 (m、2 H)。

異性体 2：MS: 453 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.05 (m、J = 21.1、1.6 Hz、2H)、8.28 (m、J = 8.3、1.8 Hz、1H)、8.06 (s、1H)、7.42-7.33 (m、1H)、4.69 (s、1H)、4.55 (d、J = 10.7 Hz、1H)、4.36 (m、J = 13.4 Hz、2H)、3.65-3.41 (m、3 H)、3.16 (m、J = 24.0、11.7 Hz、3H)、2.96-2.73 (m、3H)、2.02-1.70 (m、2H)。

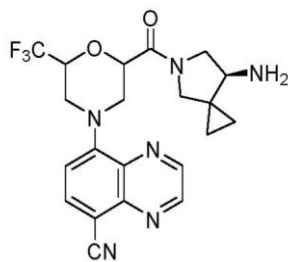
例 3 1 1 (異性体 1)：8 - [(2 R, 6 S) - 2 - [(7 S) - 7 - アミノ - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - カルボニル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル & 例 3 1 2 (異性体 2)：8 - [(2 S, 6 R) - 2 - [(7 S) - 7 - アミノ - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5

- カルボニル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] キノキサリン - 5
 - カルボニトリル

【化 4 1 1】



cis, 異性体 1



cis, 異性体 2

10

【 0 6 2 2】

c i s - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル N - [(7 S) - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 7 - イル] カルバマートから、標題化合物を調製した。2つの異性体が、以下の条件下のキラル - H P L C 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK ID-3、0.46 x 5cm、3um；移動相、M e O H 中の M t B E (0 . 1 % D E A を伴う)、2 0 m i n において 8 0 % 均一濃度；検出器、UV 254 nm。

20

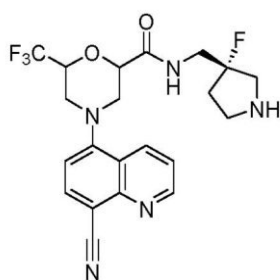
異性体 1：MS: 447 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.12 - 9.07 (m、1 H)、9.05 - 8.97 (m、1 H)、8.32 - 8.26 (m、1 H)、7.43 - 7.36 (m、1 H)、4.80 - 4.66 (m、1 H)、4.47 - 4.26 (m、2 H)、3.95 - 3.93 (m、0.5 H)、3.78 - 3.75 (m、0.5 H)、3.56 - 3.52 (m、1 H)、3.39 - 3.33 (m、1.5 H)、3.27 - 3.12 (m、3 H)、3.09 - 3.01 (m、0.5 H)、1.66 - 1.61 (m、1 H)、0.82 - 0.74 (m、1 H)、0.67 - 0.33 (m、3 H)。

異性体 2：MS: 447 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.20 - 9.15(m、1 H)、9.05 - 8.97 (m、1 H)、8.32 - 8.26 (m、1 H)、7.43 - 7.36 (m、1 H)、4.80 - 4.66 (m、1 H)、4.47 - 4.26 (m、2 H)、3.95 - 3.93 (m、0.5 H)、3.82 - 3.35 (m、3 H)、3.29 - 3.15 (m、3 H)、3.11 - 3.01 (m、0.5 H)、1.65 - 1.58 (m、1 H)、0.80 - 0.72 (m、1 H)、0.66 - 0.30 (m、3 H)。

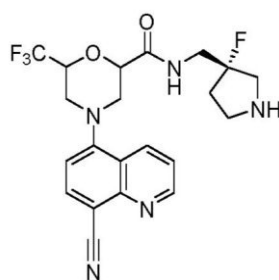
30

例 3 1 3 (異性体 1)：(2 S , 6 R) - 4 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - N - ((S) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 3 1 4 (異性体 2)：(2 R , 6 S) - 4 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - N - ((S) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

【化 4 1 2】



cis, 異性体 1



cis, 異性体 2

40

【 0 6 2 3】

c i s - 4 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル (3 R) - 3 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。2つの異性体が

50

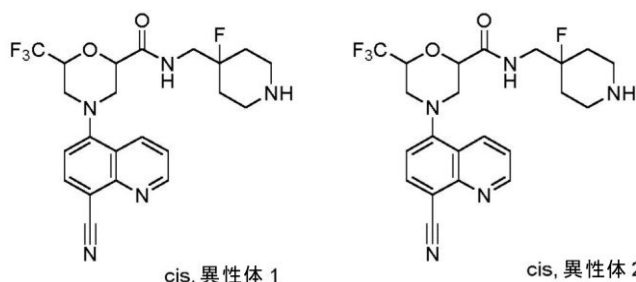
、以下の条件下のキラル - H P L C 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK ID-3、0.46 × 10cm、3μm；移動相、E t O H 中のヘキサン（0.1% D E A を伴う）、25 min において 50% 均一濃度；検出器、UV 220 nm。

異性体 1：MS: 452 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.06 - 8.98 (m, 1 H)、8.72 (dd, J = 8.6、1.7 Hz、1 H)、8.19 (d, J = 8.0 Hz、1 H)、7.70 (dd, J = 8.6、4.2 Hz、1 H)、7.38 (d, J = 8.0 Hz、1 H)、4.80 - 4.68 (m, 2 H)、3.80 - 3.51 (m, 4 H)、3.24 - 2.87 (m, 6 H)、2.18 - 1.83 (m, 2 H)。

異性体 2：MS: 452 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.02 (m, J = 4.3、1.7 Hz、1H)、8.72 (m, J = 8.6、1.7 Hz、1H)、8.19 (d, J = 8.0 Hz、1H)、7.70 (m, J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.38 (d, J = 8.0 Hz、1H)、4.80 - 4.63 (m, 2H)、3.84-3.63 (m, 3H)、3.57 (d, J = 11.7 Hz、1H)、3.23 - 2.78 (m, 6H)、2.0 (m, 2H)。

10

例 3 1 5 (異性体 1)：(2R, 6S) - 4 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - N - [(4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル] - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 3 1 6 (異性体 2)：(2S, 6S) - 4 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - N - [(4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル] - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 2 - カルボキサミド
【化 4 1 3】



20

【0624】

c i s - 4 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル 4 - (アミノメチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキサミドから、標題化合物を調製した。2つの異性体が、以下の条件下のキラル - H P L C 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK IH、0.46 × 15cm、3μm；移動相、25 min において M e O H (0.1% D E A を伴う)；検出器、UV 220 nm。

30

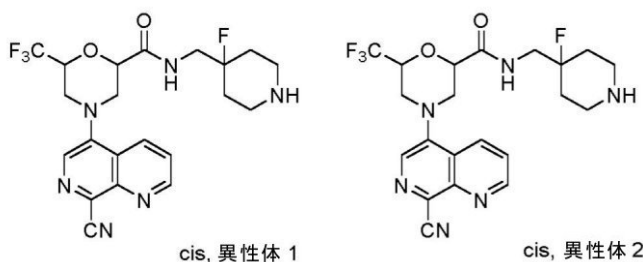
異性体 1：MS: 466 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.10 - 9.03 (m, 1 H)、8.68 (d, J = 8.6 Hz、1 H)、8.27 (d, J = 7.9 Hz、1 H)、8.02 - 7.92 (m, 1 H)、7.78 - 7.67 (m, 1 H)、7.45 - 7.36 (m, 1 H)、4.86 - 4.76 (m, 1 H)、4.71 - 4.62 (m, 1 H)、3.70 - 2.88 (m, 7 H)、2.76 - 2.56 (m, 4 H)、1.72 - 1.32 (m, 4 H)。

異性体 2：MS: 466 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.07 (d, J = 4.2 Hz、1H)、8.68 (d, J = 8.6 Hz、1H)、8.27 (d, J = 7.9 Hz、1H)、7.97 (m, J = 6.2 Hz、1H)、7.73 (m, J = 8.6、4.3 Hz、1H)、7.40 (d, J = 8.1 Hz、1H)、4.81 (d, J = 9.6 Hz、1H)、4.67 (d, J = 10.3 Hz、1H)、3.52 (m, J = 10.8 Hz、2H)、3.35 (d, J = 6.1 Hz、2H)、3.29 (m, J = 5.5 Hz、1H)、3.17-3.01 (m, 1H)、2.96 (d, J = 11.7 Hz、1H)、2.65 (d, J = 14.8 Hz、4H)、1.49 (m, 4H)。

40

例 3 1 7 (異性体 1)：(2R, 6S) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - N - [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル)メチル] - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 3 1 8 (異性体 2)：(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - N - [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル)メチル] - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 2 - カルボキサミド

【化 4 1 4】



10

【0 6 2 5】

c i s - 4 - (8 - シアノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸および t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。2つの異性体が、以下の条件下のキラル - H P L C 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK ID-3、0.46 × 15cm、3um；移動相、E t O H 中の M t B E (0 . 1 % D E A を伴う)、20 m i n において 7 0 % 均一濃度；検出器、UV 254 nm。

異性体 1：MS: 467 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.25 - 9.19 (m、1 H)、8.76 - 8.69 (m、1 H)、8.56 (s、1 H)、8.10 - 7.81 (m、2 H)、4.89 - 4.77 (m、1 H)、4.72 - 4.65 (m、1 H)、3.71 - 3.62 (m、2 H)、3.46 - 3.28 (m、2 H)、3.19 - 3.09 (m、3 H)、2.83 - 2.57 (m、4 H)、1.71 - 1.38 (m、4 H)。

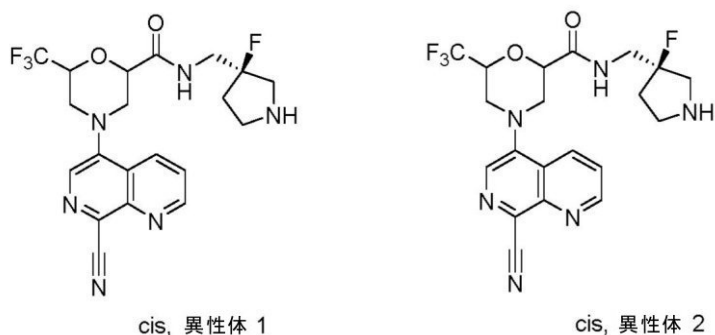
20

異性体 2：MS: 467 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.20 - 9.13 (m、1 H)、8.73 - 8.66 (m、1 H)、8.55 (s、1 H)、8.08 - 7.79 (m、2 H)、4.85 - 4.74 (m、1 H)、4.70 - 4.62 (m、1 H)、3.68 - 3.59 (m、2 H)、3.46 - 3.26 (m、2 H)、3.22 - 3.07 (m、3 H)、2.80 - 2.55 (m、4 H)、1.70 - 1.35 (m、4 H)。

例 3 1 9 (異性体 1)：(2 S , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - N - [[(3 S) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル] メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 3 2 0 (異性体 2)：(2 R , 6 S) - 4 - (8 - シアノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - N - [[(3 S) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル] メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

30

【化 4 1 5】



40

【0 6 2 6】

c i s - 4 - (8 - シアノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボン酸および t e r t - ブチル (3 S) - 3 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。2つの異性体が、以下の条件下のキラル - H P L C 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK IC、0.46 × 10cm、3 um；移動相、M e O H 中の D C M (0 . 1 % D E A を伴う)、2 5 m i n において 5 0 % 均一濃度；検出器、UV 220 nm。

50

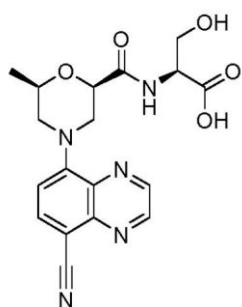
異性体 1 : MS: 453 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) 9.25 - 9.19 (m, 1 H), 8.73 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.13 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 8.7, 4.1 Hz, 1 H), 4.88 - 4.79 (m, 1 H), 4.71 - 4.64 (m, 1 H), 3.71 - 3.63 (m, 2 H), 3.60 - 3.47 (m, 2 H), 3.30 - 3.22 (m, 2 H), 3.20 - 3.09 (m, 1 H), 2.95 - 2.72 (m, 4 H), 1.92 - 1.70 (m, 2 H).

異性体 2 : MS: 453 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) 9.20 - 9.16 (m, 1 H), 8.69 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.11 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 8.8, 4.1 Hz, 1 H), 4.90 - 4.79 (m, 1 H), 4.68 - 4.59 (m, 1 H), 3.75 - 3.67 (m, 2 H), 3.58 - 3.45 (m, 2 H), 3.29 - 3.09 (m, 3 H), 2.99 - 2.70 (m, 4 H), 1.88 - 1.65 (m, 2 H).

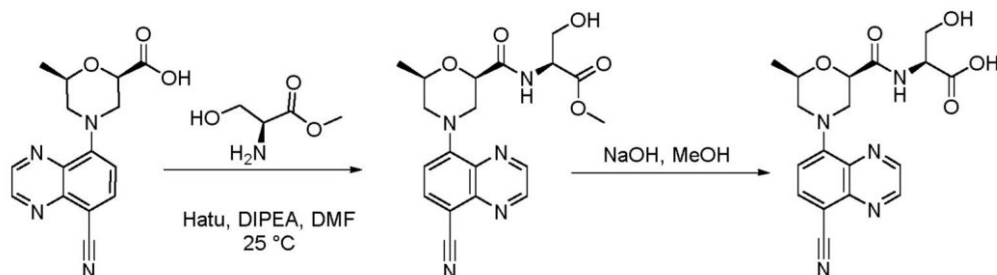
10

例 3 2 1 : (S) - 2 - { [(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸

【化 4 1 6】



20



30

【0627】

(S) - 2 - { [(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸メチルエステル : 50 ml 丸底フラスコ中へと、DMF (2.0 ml) 中の (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (70.0 mg ; 0.23 mmol ; 1.0 eq.) を入れた。Hatu (107.07 mg ; 0.28 mmol ; 1.20 eq.) を加え、およびその結果得られる溶液を r t にて 10 分間攪拌し、これの後で、1 - セリンメチルエステル塩酸塩 (43.81 mg ; 0.28 mmol ; 1.20 eq.) および DIPEA (0.12 ml ; 0.70 mmol ; 3.0 eq.) を夫々加えた。その結果得られる混合物を室温にて 2 h 攪拌した。揮発物を蒸発させ、および残渣を 4 ml の DMSO 中に溶解させた。生成物を、各 1 ml の 4 回の注入での 0.5 ~ 95% CH₃CN / H₂O (0.1% 水酸化アンモニウム) の勾配を使用した逆相系上で精製した。所望の画分を蒸発させたことで、標題化合物 (49.0 mg ; 52%) が黄色のゴム状物として提供された。MS: 400 [M+H]⁺.

40

【0628】

(S) - 2 - { [(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸 : 50 ml 丸底フラスコ中へと、MeOH (18.0 ml) 中の (S) - 2 - { [(2R,

50

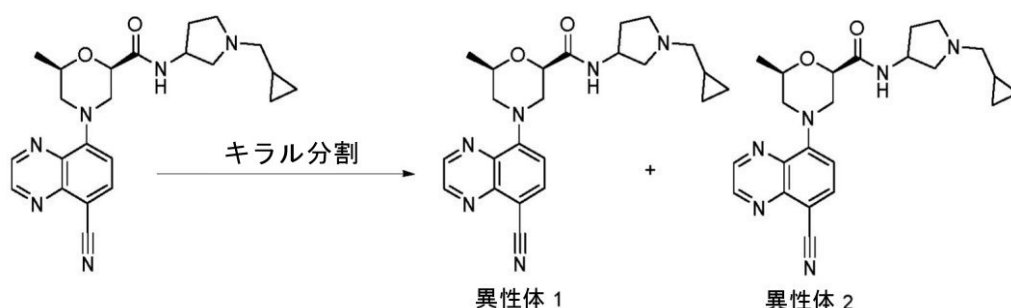
6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸メチルエステル (200.0 mg; 0.50 mmol; 1.0 eq.) を入れた。次いで NaOH (500.75 μ l; 5.01 mmol; 10.0 eq.) を加え、およびその結果得られる溶液を 60 にて 30 分間攪拌した。LC/MS は、反応が完了したことを示した。混合物を、各 3 ml の 6 回の注入での 0.5 ~ 9.5% CH₃CN/H₂O (0.1% ギ酸) の勾配を使用した逆相系上で精製した。所望の画分を蒸発させたことで、標題化合物 (144.0 mg; 7.5%) が黄色固体として与えられた。MS: 386 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.07 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、9.0 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、4.36 (dt, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H)、4.28 (dt, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H)、4.11 (d, J = 12.4 Hz, 1H)、4.06 - 3.95 (m, 1H)、3.80 (dd, J = 10.9, 4.3 Hz, 1H)、3.65 (td, J = 10.2, 9.7, 3.9 Hz, 1H)、3.31 (s, 2H)、3.01 - 2.78 (m, 2H)、1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

10

例 3 2 2 (異性体 1) : (2 R, 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロプロピルメチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミド & 例 3 2 3 (異性体 2) : (2 R, 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((R) - シクロプロピルメチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミド :

【化 4 1 7】

20



【0 6 2 9】

30

2 つの異性体が、(2 R, 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (1 - シクロプロピルメチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミドの、以下の条件下のキラル分取 HPLC 上の分離によって得られた : カラム、AS-H、Prep SFC-P100 ; 移動相、メタノール + 20 mM NH₄OH、40 / 80 bar、100 g/min ; 検出器、PDA。

異性体 1 : MS: 421 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.13 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H)、7.33 - 7.13 (m, 1H)、4.61 - 4.47 (m, 2H)、4.42 (dt, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H)、4.20 - 3.99 (m, 2H)、3.08 - 2.66 (m, 5H)、2.53 - 2.42 (m, 1H)、2.39 - 2.25 (m, 3H)、1.73 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H)、1.37 (dd, J = 6.2, 1.7 Hz, 3H)、0.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、0.64 - 0.47 (m, 2H)、0.28 - 0.11 (m, 2H)。

40

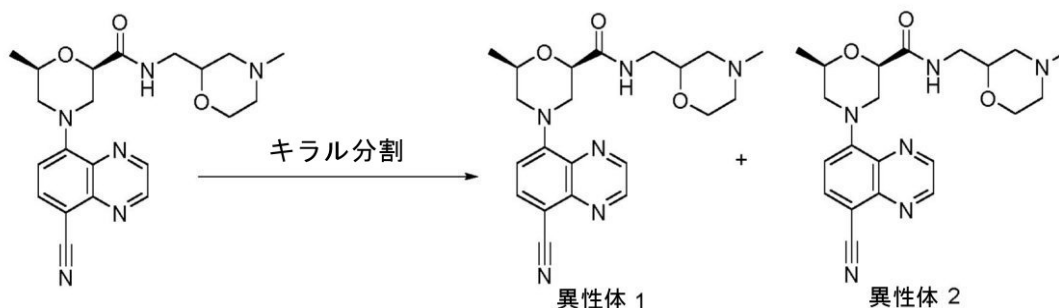
異性体 2 : MS: 421 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.13 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H)、7.33 - 7.13 (m, 1H)、4.61 - 4.47 (m, 2H)、4.42 (dt, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H)、4.20 - 3.99 (m, 2H)、3.08 - 2.60 (m, 5H)、2.50 - 2.41 (m, 1H)、2.40 - 2.25 (m, 3H)、1.73 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H)、1.37 (dd, J = 6.2, 1.7 Hz, 3H)、0.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、0.64 - 0.47 (m, 2H)、0.28 - 0.11 (m, 2H)。

例 3 2 4 (異性体 1) : (2 R, 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((S) - 4 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル) - アミド & 例 3 2 5 (異性体 2) : (2 R, 6 R) - 4 - (8 - シアノ

50

- キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((R) - 4 -
メチル - モルホリン - 2 - イルメチル) - アミド

【化 4 1 8】



10

【 0 6 3 0】

2つの異性体が、(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル) - 6 -
メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (4 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル) -
アミドの、以下の条件下のキラル分取 H P L C 上の分離によって得られた：カラム、WHEL
KO-01、Prep SFC-P100；移動相、メタノール + 20 M m N H₄ O H、40 / 80 b
a r、100 g / m i n；検出器、PDA。

異性体 1：MS: 411 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.01 - 8.95 (m, 1H)
)、8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H)
、4.57 (dt, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H)、4.44 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H)、4.21 - 4.04
(m, 2H)、3.91 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H)、3.65 (ddt, J = 11.5, 7.8, 2.7 Hz, 2H)
、3.42 (dd, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H)、3.35 - 3.26 (m, 1H)、2.96 - 2.77 (m, 3H)、2.7
0 (t, J = 11.8 Hz, 1H)、2.32 (s, 3H)、2.18 (td, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H)、1.91 (t,
J = 10.9 Hz, 1H)、1.36 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

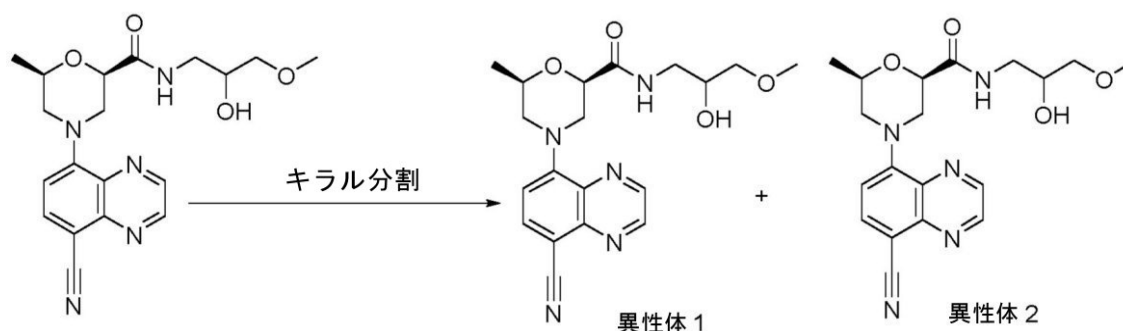
20

異性体 2：MS: 411 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (d, J = 1.5 H
z, 1H)、8.95 - 8.89 (m, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H)
、4.57 (dt, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H)、4.45 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H)、4.21 - 4.04
(m, 2H)、3.92 (dd, J = 11.8, 3.2 Hz, 1H)、3.70 - 3.60 (m, 2H)、3.40 (dd, J = 13.
7, 4.7 Hz, 1H)、3.32 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H)、2.97 - 2.78 (m, 3H)、2.72 (d, J
= 11.8 Hz, 1H)、2.33 (s, 3H)、2.19 (td, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H)、1.92 (t, J = 10.
9 Hz, 1H)、1.35 (s, 3H)。

30

例 3 2 6 (異性体 1)：(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キノキサリン - 5 - イル)
) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ
- プロピル) - アミド & 例 3 2 7 (異性体 2)：(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ
- キノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 ((S) - 2 -
ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - アミド

【化 4 1 9】



40

【 0 6 3 1】

50

2つの異性体が、(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロピル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - カルボキサミドの、以下の条件下のキラル分取HPLC上の分離によって得られた：カラム、IC-H、Prep SFC-P100；移動相、メタノール + 20 mM NH₄OH、40 / 80 bar、100 g/min；検出器、PDA。

異性体1：MS: 386 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.57 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、4.47 - 4.41 (m, 1H)、4.13 (dd, J = 20.4, 8.5 Hz, 2H)、3.86 (q, J = 5.0、4.5 Hz, 1H)、3.53 - 3.36 (m, 6H)、3.31 - 3.22 (m, 1H)、2.92 (td, J = 12.2, 11.6、2.5 Hz, 1H)、2.83 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、1.36 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

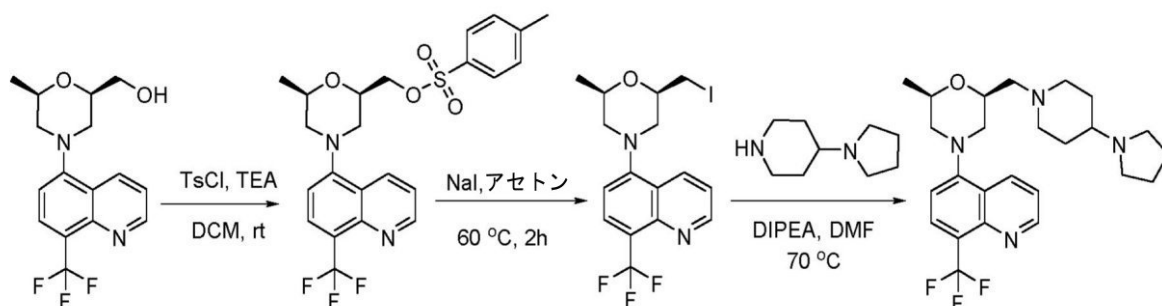
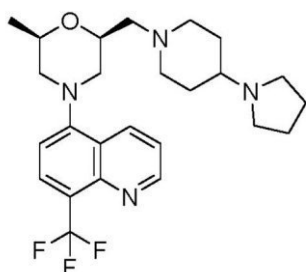
10

異性体2：MS: 386 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.57 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、4.47 - 4.41 (m, 1H)、4.13 (dd, J = 20.4, 8.5 Hz, 2H)、3.86 (q, J = 5.0、4.5 Hz, 1H)、3.53 - 3.36 (m, 6H)、3.31 - 3.22 (m, 1H)、2.92 (td, J = 12.2, 11.6、2.5 Hz, 1H)、2.83 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、1.36 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

例328：5 - [(2R, 6S) - 2 - メチル - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - モルホリン - 4 - イル] - 8 - トリフルオロメチル - キノリン

【化420】

20



30

【0632】

トルエン - 4 - スルホン酸 (2R, 6R) - 6 - メチル - 4 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - モルホリン - 2 - イルメチルエステル：20 ml シュレンク反応器中へと、[(2R, 6R) - 6 - メチル - 4 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - モルホリン - 2 - イル] - メタノール (240.0 mg；0.74 mmol；1.0 eq.)、DCM (10.0 ml)、4 - メチルベンゼン - 1 - 塩化スルホン (280.44 mg；1.47 mmol；2.0 eq.) を入れた。これに、20での攪拌を伴う TEA (205.02 μl；1.47 mmol；2.0 eq.) の添加が続いた。その結果得られる溶液を、20にて3h攪拌した。反応を、次いで20 mlの水の添加によりクエンチした。その結果得られる溶液を2 × 20 mlのDCMで抽出し、および、有機層を合わせ、および無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および真空下で濃縮した。残渣を15分間、Biotage (PuriFlash カラム、15 μ Si HP、12g) 上のクロマトグ

40

50

ラフィー；ヘキサン/酢酸エチル、08～20%から20～80%までの勾配、によって精製したことで、標題化合物(247.0mg；70%)が無色固体として与えられた。

MS: 481 [M+H]⁺。

【0633】

5 - ((2R, 6R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 8 - トリフルオロメチル - キノリン: 25 ml バイアル中へと、トルエン - 4 - スルホン酸(2R, 6R) - 6 - メチル - 4 - ((8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - モルホリン - 2 - イルメチルエステル(240.0mg；0.50mmol；1.0eq.))、ヨウ化ナトリウム(374.34mg；2.50mmol；5.0eq.)およびアセトン(5.0ml)を入れた。その結果得られる溶液を70℃にて16h攪拌した。溶媒を蒸発させ、および、残渣を酢酸エチル(50ml)および50ml 水性NaHSO₃(5%)溶液で抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、および濃縮したことで、標題化合物(211.0mg；97%)が黄色固体として与えられた。MS: 437 [M+H]⁺。

10

【0634】

5 - [(2R, 6S) - 2 - メチル - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - モルホリン - 4 - イル] - 8 - トリフルオロメチル - キノリン: 25 ml バイアル中へと、5 - ((2R, 6R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 8 - トリフルオロメチル - キノリン(30.0mg；0.07mmol；1.0eq.)、4 - (1 - ピロリジニル)ピペリジン(21.22mg；0.14mmol；2.0eq.)、DMF(1.50ml)、TEA(29.91μl；0.22mmol；3.13eq.)を入れた。その結果得られる溶液を80℃にて2h加熱した。反応混合物をセライトに通して濾過し、減圧下で濃縮し、およびDCM(2ml)中に溶解させた。溶液をPuriFlash 4gカラム上に吸収させ、および18分間、クロマトグラフィー(DCM - MeOH、勾配 98～2%～90～10%)によって精製した。純粋画分を減圧下で濃縮したことで、標題化合物(20.80mg；65%)がオフホワイトの固体として与えられた。MS: 463 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.96 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H)、8.69 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H)、8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.63 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H)、7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.21 (dddd, J = 9.7, 7.0, 4.8, 2.2 Hz, 1H)、4.10 (dtt, J = 12.4, 6.2, 3.1 Hz, 1H)、3.47 - 3.26 (m, 8H)、3.24 - 3.15 (m, 2H)、2.72 - 2.56 (m, 4H)、2.35 (q, J = 13.3 Hz, 2H)、2.23 - 2.14 (m, 2H)、2.13 - 2.01 (m, 4H)、1.79 (qdd, J = 12.0, 6.2, 4.2 Hz, 2H)、1.37 - 1.29 (m, 1H)、1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

20

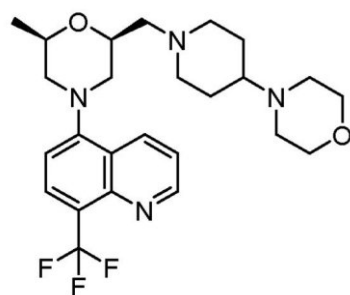
30

【0635】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例329: 5 - [(2R, 6S) - 2 - メチル - 6 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - モルホリン - 4 - イル] - 8 - トリフルオロメチル - キノリン

【化421】



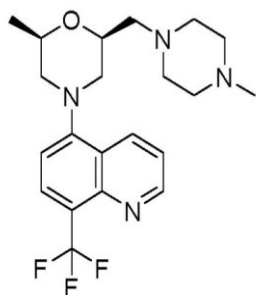
40

【0636】

50

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 8 - トリフルオロメチル - キノリンおよび 4 - (ピペリジン - 4 - イル) モルホリンから、標題化合物を調製した。MS: 479 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 9.0 (d, J = 4.3、1.6 Hz、1H)、8.74 (dd、J = 8.7、1.7 Hz、1H)、8.10 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.67 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.30 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.44 - 4.31 (m、1H)、4.17 (ddt、J = 11.1、6.8、3.5 Hz、1H)、3.77 (q、J = 5.8、5.2 Hz、4H)、3.55 - 3.40 (m、3H)、2.96 (d、J = 6.0 Hz、2H)、2.76 - 2.65 (m、8H)、2.51 (tt、J = 11.0、3.7 Hz、1H)、2.11 (dq、J = 13.0、6.3、3.7、3.1 Hz、2H)、1.80 (q、J = 12.5 Hz、2H)、1.35 (dd、J = 20.1、6.7 Hz、4H)。

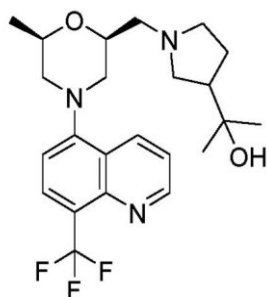
例 3 3 0 : 5 - [(2 R , 6 S) - 2 - メチル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - モルホリン - 4 - イル] - 8 - トリフルオロメチル - キノリン
【化 4 2 2】



【 0 6 3 7 】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 8 - トリフルオロメチル - キノリンおよび 1 - メチル - ピペラジンから、標題化合物を調製した。MS: 409 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.96 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.69 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1H)、8.06 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.63 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.27 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.21 (t、J = 8.3 Hz、1H)、4.11 (ddd、J = 10.1、6.2、2.3 Hz、1H)、3.51 - 2.93 (m、10H)、2.83 (s、3H)、2.79 - 2.58 (m、4H)、2.61 (s、OH)、1.27 (d、J = 6.3 Hz、3H)、。

例 3 3 1 : 2 - { 1 - [(2 S , 6 R) - 6 - メチル - 4 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - モルホリン - 2 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イル } - プロパン - 2 - オール
【化 4 2 3】



【 0 6 3 8 】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 8 - トリフルオロメチル - キノリンおよび 2 - (ピロリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オールから、標題化合物を調製した。MS: 438 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.97 (d、J = 5.4 Hz、1H)、8.73 (d、J = 8.6 Hz、1H)、8.08 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.65 (dd、J = 8.6、4.2 Hz、1H)、7.29 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.43 (t、J = 9.8 Hz

10

20

30

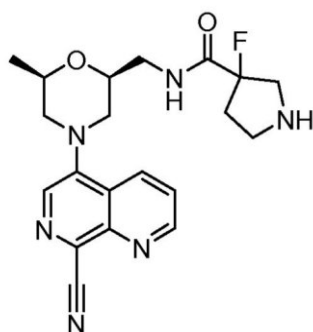
40

50

、1H)、4.29 - 4.12 (m, 1H)、3.61 - 3.36 (m, 8H)、2.73 (td, J = 11.2、4.5 Hz、2H)、2.56 (q, J = 8.6 Hz、1H)、2.15 (q, J = 8.2、7.6 Hz、2H)、1.35 - 1.31 (m, 3H)、1.29 - 1.25 (m, 6H)。

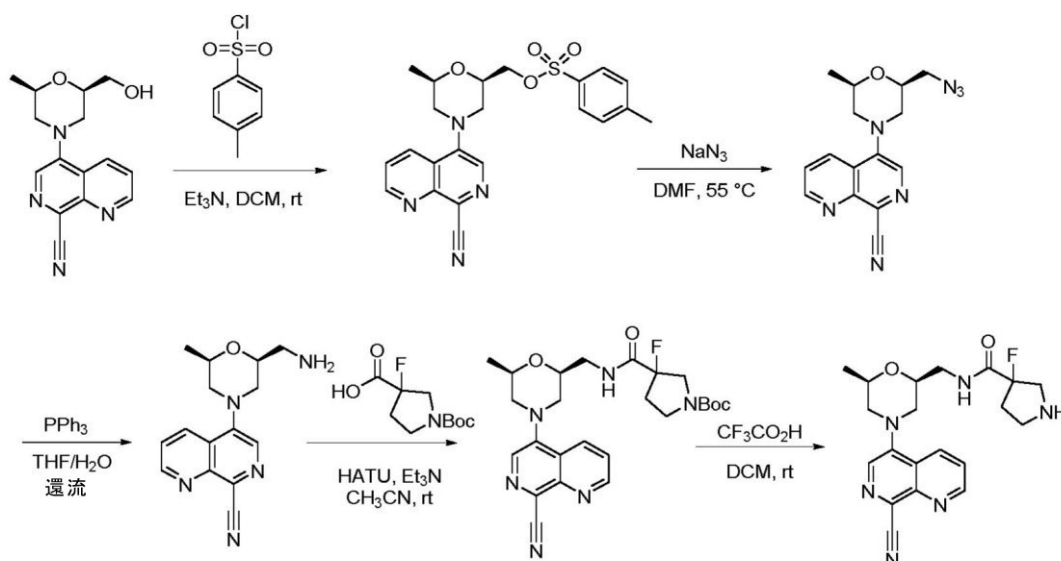
例 3 3 2 : N - { [(2 S , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 2 4】



10

【化 4 2 5】



20

30

【0 6 3 9】

[(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナート : D C M (2 . 0 m l) 中の 5 - [(2 R , 6 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリル (0 . 7 6 g ; 2 . 6 6 m m o l ; 1 . 0 e q .) の攪拌された溶液へ、室温にて p - トルエン塩化スルホニル (0 . 6 1 g ; 3 . 1 9 m m o l ; 1 . 2 0 e q .) を加え、これに続き T E A (0 . 7 4 m l ; 5 . 3 1 m m o l ; 2 . 0 e q .) を加えた。混合物を室温にて 2 時間攪拌した。混合物を、水を加えたことによりクエンチし、E t O A c で抽出した。有機層を N a 2 S O 4 上で乾燥させ、および濃縮物を濃縮したことで、標題化合物が淡黄色固体 (1 2 0 0 m g ; 粗製) として与えられた。MS:439 [M+H]⁺。

40

【0 6 4 0】

5 - [(2 R , 6 R) - 2 - (アジドメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリル : D M F (2 . 0 m l) 中の [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2

50

-イル]メチル4-メチルベンゼン-1-スルホナート(2143.78 mg; 4.40 mmol; 1.0 eq.)の攪拌された溶液へ、室温にてアジ化ナトリウム(429.07 mg; 6.60 mmol; 1.50 eq.)を加えた。混合物を55にて2時間攪拌した。LCMSは、出発材料が残らなかったことを示した。それを蒸発させたことで、標題化合物(1360 mg; 粗製)が与えられた。MS:310 [M+H]⁺。

【0641】

5-[(2S, 6R) - 2 - (アミノメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリル : THF (20.0 ml) 中の 5 - [(2R, 6R) - 2 - (アジドメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリル (1333.20 mg; 4.31 mmol; 1.0 eq.) およびトリフェニルホスフィン (1690.0, 6.4 mmol, 1.5 eq) の攪拌された溶液へ、室温にてH₂Oを加えた。混合物を還流にて4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えることにより希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮したことで、標題化合物(2300 mg; 粗製)が与えられた。MS:284 [M+H]⁺。

10

【0642】

tert - ブチル (3R) - 3 - ({ [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } カルバモイル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシラート : 50 ml 丸底フラスコ中へと、ACN (2.0 ml) 中の 5 - [(2S, 6R) - 2 - (アミノメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリル (100.0 mg; 0.302 mmol; 1.0 eq.) を入れた。1 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] - 3 - フルオロピロリジン - 3 - カルボン酸 (105.1 mg; 0.453 mmol; 1.50 eq.)、Hatu (172.1 mg; 0.453 mmol; 1.50 eq.) およびDIPEA (157.7 μl; 0.905 mmol; 3.0 eq.) を夫々加えた。その結果得られる混合物を室温にて2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトに通して濾過し、および真空下で濃縮した。残渣を18分間、酢酸エチル/石油エーテル(10:100~50:50)を用いたBiotage (PuriFlashカラム、15 μ Si HP、10g) 上のクロマトグラフィーによって精製したことで、標題化合物が産生された。MS:499 [M+H]⁺。

20

【0643】

N - { [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロピロリジン - 3 - カルボキサミド : DCM (2 ml) 中の tert - ブチル (3R) - 3 - ({ [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } カルバモイル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシラート (141.66 mg; 0.40 mmol; 1.0 eq.) の攪拌された溶液へ、室温にてトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加えた。その結果得られる混合物を室温にて2 h 攪拌した。溶媒を除去した。残渣を逆相カラムによって精製したことで、標題化合物 (24 mg, 20%) が与えられた。MS: 399 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.18 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H)、8.39 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H)、8.30 (s, 1H)、7.70 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H)、6.93 (s, 1H)、4.06 - 4.0 (m, 2H)、3.74 - 3.66 (m, 1H)、3.43 - 3.28 (m, 4H)、3.28 - 3.08 (m, 3H)、2.86 - 2.74 (m, 2H)、2.46 - 2.29 (m, 1H)、2.22 - 2.03 (m, 1H)、1.31 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

30

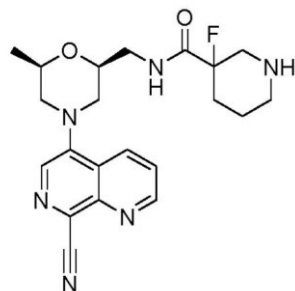
40

【0644】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例333: N - { [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 2 6】



10

【 0 6 4 5】

5 - [(2 S , 6 R) - 2 - (アミノメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび 1 - [(t e r t - ブトキシ) カルボニル] - 3 - フルオロピペリジン - 3 - カルボン酸から、標題化合物を調製した。MS: 399 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.17 (d、J = 4.6 Hz、1H)、8.43 - 8.35 (m、1 H)、8.29 (d、J = 3.4 Hz、1H)、7.69 (dd、J = 8.5、4.2 Hz、1H)、6.80 (d、J = 81.3 Hz、1H)、4.06 - 3.97 (m、2H)、3.68 - 3.55 (m、1H)、3.41 - 2.95 (m、7H)、2.86 - 2.68 (m、3H)、2.04 - 1.63 (m、3H)、1.30 (t、J = 5.3 Hz、3H)。

例 3 3 4 (異性体 1) : (3 R) - N - { [(2 S , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - カルボキサミド & 例 3 3 5 (異性体 2) : (3 S) - N - { [(2 S , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - カルボキサミド

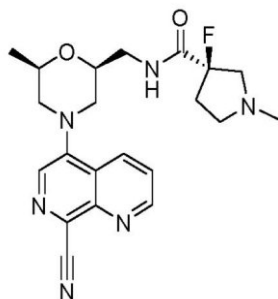
20

【 0 6 4 6】

5 - [(2 S , 6 R) - 2 - (アミノメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび 3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸から標題化合物を作った。2つの異性体が、SFCキラル分離から得られた。SFC条件は、カラム、IG-H、Prep SFC-P100；移動相、メタノール + 20 mM NH₄OH、45 / 80 bar、100 g / min；検出器、PDA。構造の立体配置は、暫定的に割り当てられた。

30

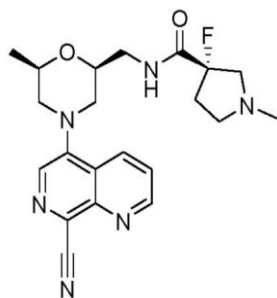
【化 4 2 7】



40

異性体 1 : MS: 413 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.19 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.54 (d、J = 8.7 Hz、1H)、8.36 (s、1H)、8.27 (s、1H)、7.87 (dd、J = 9.0、4.1 Hz、1H)、3.96 (q、J = 7.9 Hz、2H)、3.49 (t、J = 11.1 Hz、2H)、3.29 - 3.16 (m、2H)、2.83 (dq、J = 33.8、11.2 Hz、4H)、2.70 - 2.55 (m、2H)、2.32 (d、J = 9.7 Hz、2H)、2.24 (s、3H)、2.09 - 1.91 (m、1H)、1.18 (d、J = 6.1 Hz、3H)。

【化 4 2 8】



10

異性体 2 : MS: 413 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.19 (d、J = 4.0 Hz、1H)、8.54 (d、J = 8.7 Hz、1H)、8.36 (s、1H)、8.27 (s、1H)、7.86 (dd、J = 8.8、4.0 Hz、1H)、3.95 (d、J = 10.0 Hz、2H)、3.50 (t、J = 10.1 Hz、2H)、3.29 - 3.15 (m、2H)、2.77 (dddd、J = 48.2、40.4、18.9、11.1 Hz、6H)、2.29 (d、J = 27.6 Hz、5H)、2.12 - 1.89 (m、1H)、1.18 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

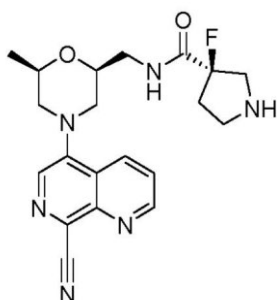
例 3 3 6 (異性体 1) : (3R) - N - { [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロピロリジン - 3 - カルボキサミド & 例 3 3 7 (異性体 2) : (3S) - N - { [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロピロリジン - 3 - カルボキサミド

20

【0647】

2つの異性体が、N - { [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロピロリジン - 3 - カルボキサミドの SFCキラル分離によって得られた。SFC条件は、カラム、ADH、Prep SFC-P100; 移動相、メタノール + 20 mM NH₄OH、45 / 80 bar、100 g/min; 検出器、PDA。構造の立体配置は、暫定的に割り当てられた。

【化 4 2 9】

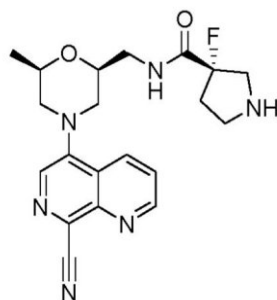


30

異性体 1 : MS: 399 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.18 (dd、J = 4.0、1.9 Hz、1H)、8.39 (d、J = 8.5 Hz、1H)、8.30 (d、J = 1.3 Hz、1H)、7.75 - 7.66 (m、1H)、6.95 (d、J = 6.3 Hz、1H)、4.07 - 3.97 (m、2H)、3.75 - 3.64 (m、1H)、3.46 - 3.12 (m、6H)、2.81 (td、J = 10.9、2.6 Hz、2H)、2.48 - 2.40 (m、1H)、2.23 - 2.08 (m、1H)、1.31 - 1.26 (m、4H)。

40

【化 4 3 0】



10

異性体 2 : MS: 399 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.18 (dd、J = 3.9、1.9 Hz、1H)、8.39 (d、J = 8.7 Hz、1H)、8.30 (s、1H)、7.70 (dd、J = 8.7、4.1 Hz、1H)、6.94 (d、J = 6.5 Hz、1H)、4.07 - 3.99 (m、2H)、3.73 - 3.67 (m、1H)、3.41 - 3.16 (m、6H)、2.82 (td、J = 11.1、5.4 Hz、2H)、2.50 - 2.35 (m、1H)、2.27 - 2.08 (m、1H)、1.31 - 1.26 (m、4H)。

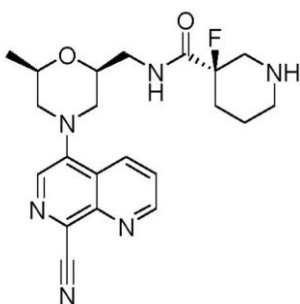
例 3 3 8 (異性体 1) : (3R) - N - { [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロピペリジン - 3 - カルボキサミド & 例 3 3 9 (異性体 2) : (3S) - N - { [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロピペリジン - 3 - カルボキサミド

20

【0 6 4 8】

2つの異性体が、N - { [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロピペリジン - 3 - カルボキサミドの SFCキラル分離によって得られた。SFC条件は以下である：カラム、ADH、Prep SFC-P100；移動相、メタノール + 20 mM NH₄OH、45 / 80 bar、100 g/min；検出器、PDA。構造の立体配置は、暫定的に割り当てられた。

【化 4 3 1】

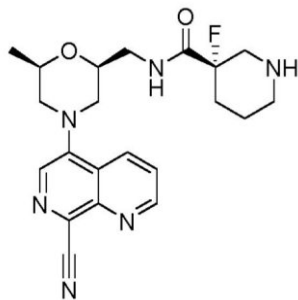


30

異性体 1 : MS: 413 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.17 (dd、J = 4.0、1.7 Hz、1H)、8.38 (dd、J = 8.7、1.6 Hz、1H)、8.30 (s、1H)、7.69 (dd、J = 8.6、4.1 Hz、1H)、6.89 (d、J = 6.2 Hz、1H)、4.05 - 3.98 (m、2H)、3.71 - 3.59 (m、1H)、3.39 - 3.24 (m、2H)、3.16 (dd、J = 33.4、14.4 Hz、1H)、3.06 - 2.99 (m、1H)、2.84 - 2.67 (m、3H)、2.70 (t、J = 12.5 Hz、1H)、2.28 - 2.08 (m、1H)、2.0 - 1.93 (m、1H)、1.76 - 1.61 (m、2H)、1.38 - 1.18 (m、4H)。

40

【化 4 3 2】



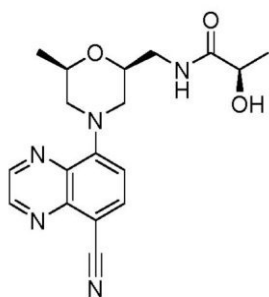
10

異性体 2 : MS: 413 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.20 (dd, J = 4.0, 1.7 Hz, 1 H)、8.41 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H)、8.32 (s, 1H)、7.72 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H)、6.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H)、4.08 - 4.0 (m, 2H)、3.69 - 3.63 (m, 1H)、3.41 - 3.27 (m, 3H)、3.26 - 3.03 (m, 3H)、2.87 - 2.67 (m, 3H)、2.29 - 2.09 (m, 1H)、2.0 - 1.93 (m, 1H)、1.76 - 1.61 (m, 1H)、1.37 - 1.26 (m, 4H).

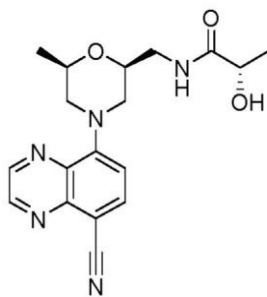
例 3 4 0 (異性体 1) : (2R) - N - { [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 2 - ヒドロキシプロパンアミド & 例 3 4 1 (異性体 2) : (2S) - N - { [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 2 -

20

【化 4 3 3】



異性体 1



異性体 2

30

【0 6 4 9】

8 - [(2R, 6R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 4 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび乳酸から標題化合物を作った。2つの異性体が、SFCキラル分離から得られた。SFC条件は、カラム、カラム、AS-H、Prep SFC-P100; 移動相、メタノール + 20 mM NH₄OH、40 / 80 bar、100 g/min; 検出器、PDA。構造の立体配置は、暫定的に割り当てられた。

異性体 1 : MS: 356 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.76 (t, J = 6.1 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、5.52 (br s, 1H)、4.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、4.15 - 4.10 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、3.98 (q, J = 6.8 Hz, 1H)、3.91 - 3.77 (m, 1H)、3.24 (t, J = 6.2 Hz, 2H)、2.73 (ddd, J = 12.5, 10.4, 2.5 Hz, 2H)、1.21 - 1.17 (m, 6H)。

40

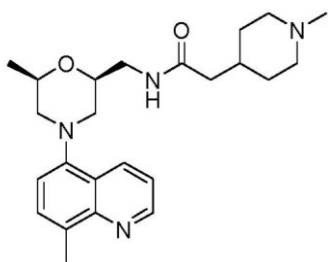
異性体 2 : MS: 356 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.53 (br s, 1H)、4.20 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、4.13 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、4.03 - 3.95 (m, 1H)、3.85 (dt, J = 12.9, 6.2 Hz, 1H)、3.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H)、2.72 (dd, J = 12.3, 10.4 Hz, 2H)、1.23 - 1.17 (m, 6H)。

例 3 4 2 : N - { [(2S, 6R) - 6 - メチル - 4 - (8 - メチルキノリン - 5 - イル) モルホリン - 2 - イル] メチル } - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アセト

50

アミド

【化 4 3 4】



10

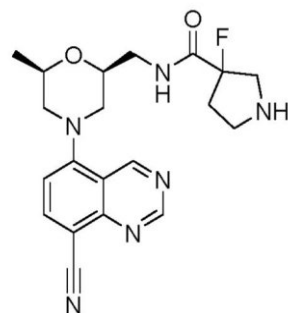
【 0 6 5 0】

[(2R, 6R) - 6 - メチル - 4 - (8 - メチルキノリン - 5 - イル) モルホリン - 2 - イル] メタノールおよび 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸から標題化合物を作った。MS:411 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.94 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H)、8.50 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.40 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H)、7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、5.88 (t, J = 5.8 Hz, 1H)、4.04 - 3.95 (m, 2H)、3.65 (ddd, J = 13.9, 7.0, 3.6 Hz, 1H)、3.22 - 3.16 (m, 1H)、3.12 (t, J = 11.5 Hz, 2H)、2.84 (d, J = 11.2 Hz, 2H)、2.75 (s, 3H)、2.58 (td, J = 10.9, 4.4 Hz, 2H)、2.27 (s, 3H)、2.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、1.96 (td, J = 11.8, 2.4 Hz, 2H)、1.86 - 1.78 (m, 1H)、1.74 (d, J = 13.1 Hz, 2H)、1.33 (q, J = 12.1 Hz, 2H)、1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

20

例 3 4 3 : N - { [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノゾリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 3 5】



30

【 0 6 5 1】

[(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノキノゾリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナートおよび 1 - [tert - ブトキシ] カルボニル - 3 - フルオロピロリジン - 3 - カルボン酸から標題化合物を作った。MS:399 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.60 (s, 1H)、9.44 (s, 1H)、8.17 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H)、7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H)、4.11 - 4.01 (m, 2H)、3.71 - 3.65 (m, 1H)、3.45 - 3.32 (m, 3H)、3.30 - 3.08 (m, 4H)、2.84 (ddd, J = 12.1, 10.4, 1.6 Hz, 1H)、2.76 (dd, J = 12.3, 10.2 Hz, 1H)、2.46 - 2.31 (m, 1H)、2.23 - 2.05 (m, 1H)、1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

40

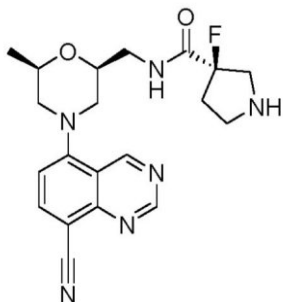
例 3 4 4 (異性体 1) : (3R) - N - { [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノゾリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロピロリジン - 3 - カルボキサミド & 例 3 4 5 (異性体 2) : (3S) - N - { [(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノゾリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロピロリジン - 3 - カルボキサミド

【 0 6 5 2】

50

2つの異性体が、N - { [(2 S , 6 R) - 4 - (8 - シアノキノゾリン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロピロリジン - 3 - カルボキサミドのSFCキラル分離によって得られた。SFC条件は、以下である：カラム、IG-H、Prep SFC-P100；移動相、メタノール + 20 mM NH₄OH、45 / 80 bar、100 g / min；検出器、PDA。構造の立体配置は、暫定的に割り当てられた。

【化436】

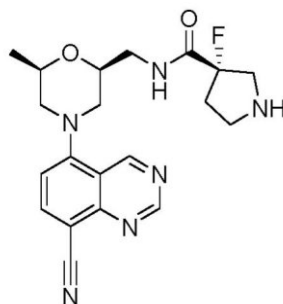


10

異性体 1 : MS:399 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.60 (s、1H)、9.45 (d、J = 1.2 Hz、1H)、8.17 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.08 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.92 (d、J = 6.5 Hz、1H)、4.11 - 4.0 (m、2H)、3.74 - 3.62 (m、1H)、3.46 - 3.39 (m、2H)、3.38 - 3.33 (m、1H)、3.29 - 3.24 (m、1H)、3.32 - 3.09 (m、2H)、2.84 (t、J = 11.2 Hz、1H)、2.76 (t、J = 11.2 Hz、1H)、2.46 - 2.31 (m、1H)、2.21 - 2.05 (m、1H)、1.33 - 1.24 (m、4H)。

20

【化437】



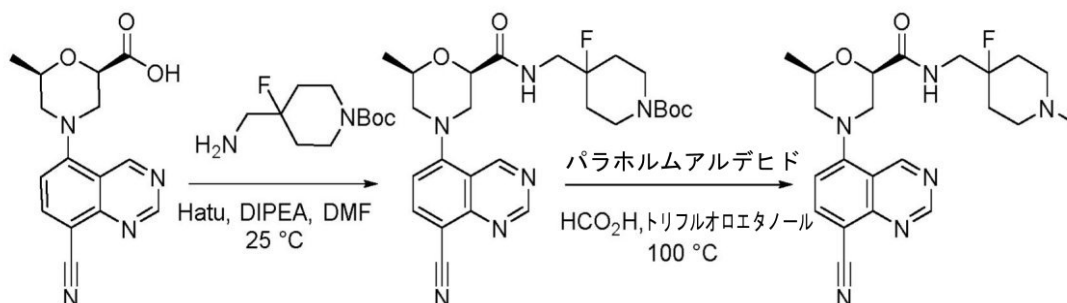
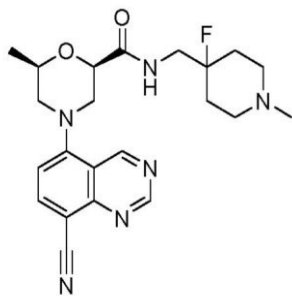
30

異性体 2 : MS:399 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.60 (d、J = 1.3 Hz、1H)、9.45 (d、J = 1.3 Hz、1H)、8.18 (dd、J = 8.2、1.3 Hz、1H)、7.08 (dd、J = 8.2、1.2 Hz、1H)、6.92 (d、J = 6.3 Hz、1H)、4.14 - 3.96 (m、2H)、3.74 - 3.63 (m、1H)、3.47 - 3.39 (m、2H)、3.39 - 3.31 (m、1H)、3.28 - 3.10 (m、3H)、2.84 (t、J = 11.3 Hz、1H)、2.76 (t、J = 11.2 Hz、1H)、2.39 (ddt、J = 30.5、15.2、7.9 Hz、1H)、2.16 (ddt、J = 26.9、13.4、6.2 Hz、1H)、1.34 - 1.24 (m、4H)。

例 3 4 6 : (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (4 - フルオロ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - アミド

40

【化 4 3 8】



10

【 0 6 5 3】

4 - ({ [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - 4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル : 50 ml 丸底フラスコ中へと、DMF (2 . 0 ml) 中の (2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (40 . 0 mg ; 0 . 121 mmol ; 1 . 0 eq .) を入れた。Hatu (68 . 8 mg ; 0 . 181 mmol ; 1 . 50 eq .) を加え、およびその結果得られる溶液を rt にて 10 分間攪拌し、この後で、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (42 . 1 mg ; 0 . 181 mmol ; 1 . 50 eq .) および DIPEA (63 . 1 μl ; 0 . 362 mmol ; 3 . 0 eq .) を夫々加えた。その結果得られる混合物を室温にて 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。それをセライトに通して濾過し、および真空下で濃縮した。残渣を 18 分間、酢酸エチル / 石油エーテル (10 : 900 ~ 70 : 30) を用いた Biotage (PuriFlash カラム、15 μ Si HP、10g) 上のクロマトグラフィーによって精製したことで、標題化合物 (46 . 0 mg ; 74 . 4 %) が黄色油として産生された。MS : 513 [M+H]⁺。

20

30

【 0 6 5 4】

(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (4 - フルオロ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - アミド : 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (2 . 0 ml) 中の 4 - ({ [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - 4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (46 . 0 mg ; 0 . 090 mmol ; 1 . 0 eq .) の溶液へ、パラホルムアルデヒド (32 . 3 mg ; 0 . 359 mmol ; 4 . 0 eq .)、およびギ酸 (67 . 7 μl ; 1 . 795 mmol ; 20 . 0 eq .) を加えた。混合物を 100 にてマイクロ波下で 30 分間攪拌した。LCMS は、メジャーな所望の生成物を伴って反応が完了したことを示した。揮発物を蒸発させ、3 ml の DMSO を加えた。生成物を、各 2 ml の 2 回の注入での 05 ~ 45 % CH₃CN / H₂O (0 . 1 % 水酸化アンモニウム) の勾配を使用した逆相系上で精製した。所望の画分を蒸発させたことで、標題化合物 (13 . 1 mg ; 34 . 2 %) が黄色固体として提供された。MS : 427 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.75 (s, 1H)、9.35 (s, 1H)、8.34 (dd, J = 8.2、2.3 Hz、1H)、

40

50

7.35 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H)、4.57 (dd, $J = 10.6, 3.0$ Hz, 1H)、4.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)、3.87 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H)、3.59 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H)、3.54 - 3.38 (m, 2H)、3.0 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H)、2.88 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H)、2.73 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H)、2.46 - 2.25 (m, 5H)、1.79 (dd, $J = 44.8, 12.3$ Hz, 4H)、1.37 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H).

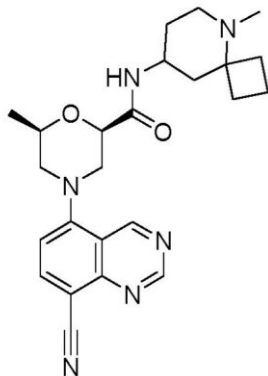
【0655】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例347: (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (5 - メチル - 5 - アザ - スピロ [3.5] 非8 - イル) - アミド

10

【化439】



20

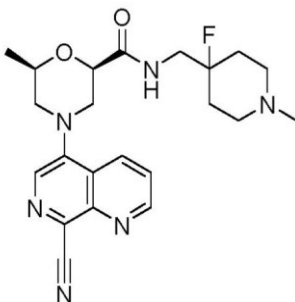
【0656】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - キナゾリン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル 8 - アミノ - 5 - アザスピロ [3.5] ノナン - 5 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。MS: 435 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 9.74 (s, 1H)、9.35 (s, 1H)、8.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、4.50 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H)、4.18 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H)、4.03 - 3.82 (m, 2H)、3.59 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H)、2.99 (td, $J = 11.6, 4.2$ Hz, 1H)、2.87 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H)、2.73 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H)、2.56 (p, $J = 7.7, 6.0$ Hz, 1H)、2.44 - 2.30 (m, 4H)、2.23 (q, $J = 9.7$ Hz, 1H)、2.16 - 2.05 (m, 1H)、1.97 - 1.57 (m, 7H)、1.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

30

例348: (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - [1,7]ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸 (4 - フルオロ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - アミド

【化440】



40

【0657】

(2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - [1,7]ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - カルボン酸および tert - ブチル 4 - (アミノメチル) - 4 - フ

50

ルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートから、標題化合物を調製した。MS: 427 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.15 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H)、8.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、8.40 (s, 1H)、7.86 (dd, J = 8.8, 4.2 Hz, 1H)、4.56 (dd, J = 10.9、2.6 Hz, 1H)、4.25 - 4.09 (m, 1H)、3.84 (d, J = 12.1 Hz, 1H)、3.59 - 3.45 (m, 3H)、2.94 (dt, J = 26.0, 11.4 Hz, 2H)、2.71 (d, J = 11.6 Hz, 2H)、2.31 (s, 5H)、1.91 - 1.66 (m, 4H)、1.38 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

例 3 4 9 (異性体 1) : (2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - N - [[(3R) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 3 5 0 (異性体 2) : (2R, 6S) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - N - [[(3R) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

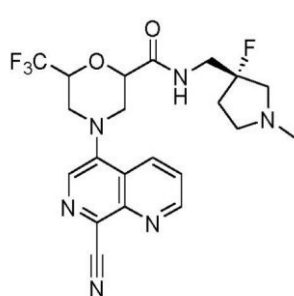
10

20

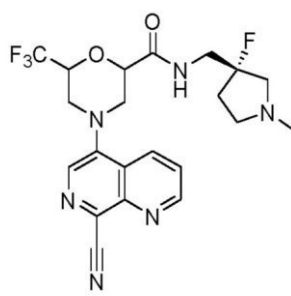
30

40

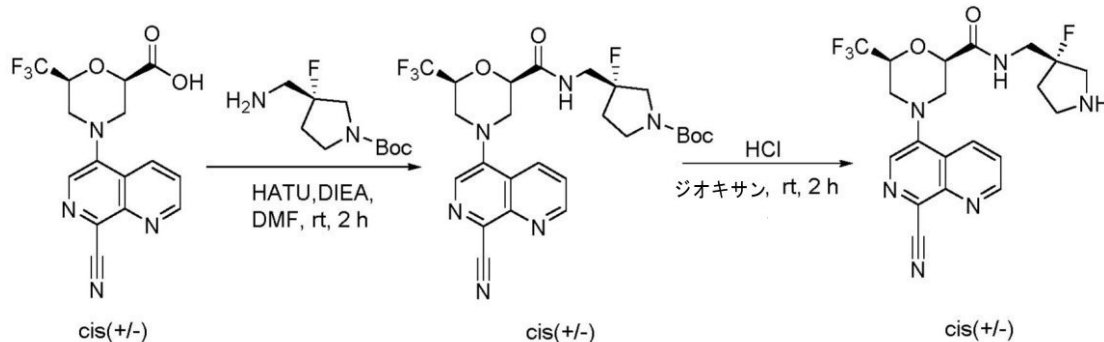
50



cis, 異性体 1



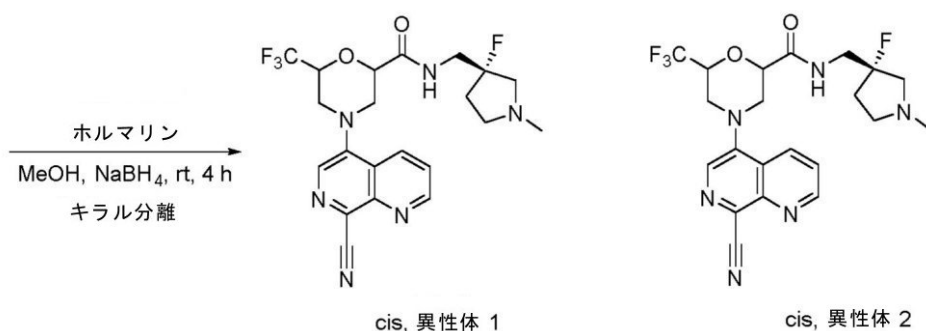
cis, 異性体 2



cis(+/-)

cis(+/-)

cis(+/-)



cis, 異性体 1

cis, 異性体 2

【 0 6 5 8 】

tert - ブチル (3R) - 3 - ([[cis - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - イル] ホルムアミド] メチル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレート : DMF (4 ml) 中の cis - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)

) モルホリン - 2 - カルボン酸 (72 mg, 0.20 mmol) の溶液へ、tert - ブチル (3R) - 3 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレート (88 mg, 0.41 mmol)、HATU (153 mg, 0.41 mmol) および DIEA (131 mg, 1.01 mmol) を順次室温にて加えた。その結果得られる混合物を室温にて 2 h 攪拌した。反応が済んだとき、反応を、次いで水 (30 ml) で希釈した。その結果得られる混合物を酢酸エチル (100 ml x 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去したことで、標題化合物が黄色固体 (100 mg, 粗製) として産生され、これを、さらなる精製はせずに次のステップに直接使用した。MS: 553 [M+H]⁺。

【0659】

cis - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - N - [[(3S) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル] メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド : ジオキサン (5 ml) 中の tert - ブチル (3R) - 3 - ([cis - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - イル] form アミド] メチル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレート (100 mg, 粗製) の溶液へ、HCl 溶液 (水中 6 N, 1 ml, 6.0 mmol) を室温にて加えた。その結果得られる混合物を室温にて 2 h 攪拌した。反応が済んだ後で、反応混合物を減圧下で濃縮したことで、標題化合物が黄色固体 (100 mg, 粗製) として産生され、これを、さらなる精製はせずに次のステップに直接使用した。MS: 453 [M+H]⁺。

【0660】

(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - N - [[(3R) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & (2R, 6S) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - N - [[(3R) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド : MeOH (6 ml) 中の cis - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - N - [[(3S) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル] メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 粗製) の溶液へ、ホルマリン溶液 (37%, 4.2 ml) および NaBH₄ (60 mg, 1.59 mmol) を順次室温にて加えた。その結果得られる混合物を室温にて 4 h 攪拌した。反応が済んだ後で、反応混合物を減圧下で濃縮し、および、残渣を最初に以下の条件下の分取 HPLC によって精製した : カラム、XBridge Prep C18 OBD カラム、150 x 19mm, 5um ; 移動相、水中のアセトニトリル (10 mmol / L NH₄HCO₃ および 0.1% NH₃ · H₂O を伴う)、8 min において 28% ~ 52% 勾配 ; 検出器、UV 254 nm。2つの異性体が、以下の条件下のキラル - HPLC 上の分離によって得られた : カラム、CHIRAL Cellulose-SB、0.46 x 10cm, 3um ; 移動相、EtOH 中のヘキサソ (0.1% DEA を伴う)、25 min において 50% 均一濃度 ; 検出器、UV 254 nm。

異性体 1 : MS: 467 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) 9.25 - 9.19 (m, 1 H), 8.76 - 8.69 (m, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.16 - 8.12 (m, 1 H), 7.99 - 7.91 (m, 1 H), 4.86 - 4.81 (m, 1 H), 4.71 - 4.64 (m, 1 H), 3.70 - 3.63 (m, 2 H), 3.58 - 3.40 (m, 2 H), 3.30 - 3.22 (m, 2 H), 3.19 - 3.08 (m, 1 H), 2.69 - 2.52 (m, 2 H), 2.41 - 2.31 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.10 - 1.79 (m, 2 H)。

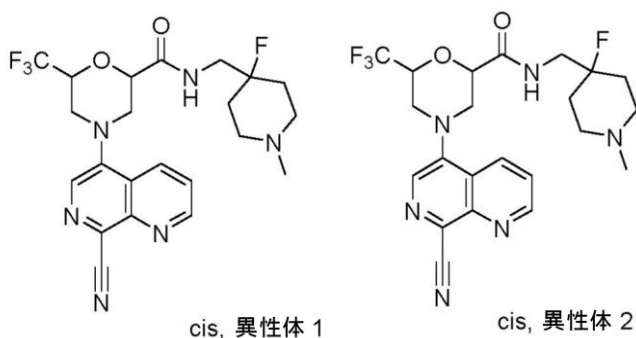
異性体 2 : MS: 467 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) 9.17 - 9.06 (m, 1 H), 8.73 - 8.66 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.13 - 8.07 (m, 1 H), 8.01 - 7.92 (m, 1 H), 4.85 - 4.78 (m, 1 H), 4.69 - 4.63 (m, 1 H), 3.73 - 3.65 (m, 2 H), 3.55 - 3.39 (m, 2 H), 3.31 - 3.23 (m, 2 H), 3.20 - 3.08 (m, 1 H), 2.67 - 2.51 (m, 2 H), 2.43 - 2.34 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.08 - 1.76 (m, 2 H)。

【0661】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 3 5 1 (異性体 1) : (2S, 6R) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - N - ((4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 3 5 2 (異性体 2) : (2R, 6S) - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - N - ((4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

【化 4 4 2】



10

【0662】

tert - ブチル 4 - ([[cis - 4 - (8 - シアノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - イル] ホルムアミド] メチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートから標題化合物を作った。2つの異性体が、以下の条件下のキラル - HPLC 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK セルロース-SB、0.46 × 10cm、3μm；移動相、EtOH 中のヘキサン (0.1% DEA を伴う)、25min において 50% 均一濃度；検出器、UV 254 nm。

20

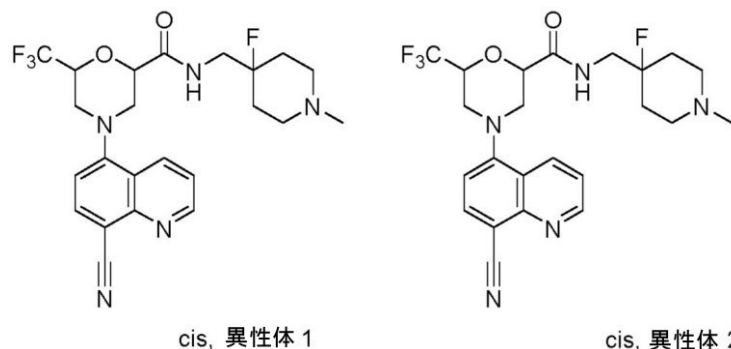
異性体 1 : MS: 481 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) 9.25 - 9.19 (m, 1 H), 8.76 - 8.69 (m, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.08 - 8.01 (m, 1 H), 7.99 - 7.91 (m, 1 H), 4.87 - 4.78 (m, 1 H), 4.72 - 4.65 (m, 1 H), 3.71 - 3.62 (m, 2 H), 3.53 - 3.22 (m, 3 H), 3.22 - 3.03 (m, 1 H), 2.57 - 2.53 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.14 - 2.05 (m, 2 H), 1.79 - 1.49 (m, 4 H).

異性体 2 : MS: 481 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) 9.20 - 9.15 (m, 1 H), 8.72 - 8.64 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.05 - 7.90 (m, 2 H), 4.90 - 4.79 (m, 1 H), 4.71 - 4.66 (m, 1 H), 3.70 - 3.61 (m, 2 H), 3.53 - 3.03 (m, 4 H), 2.60 - 2.55 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.15 - 2.03 (m, 2 H), 1.80 - 1.45 (m, 4 H).

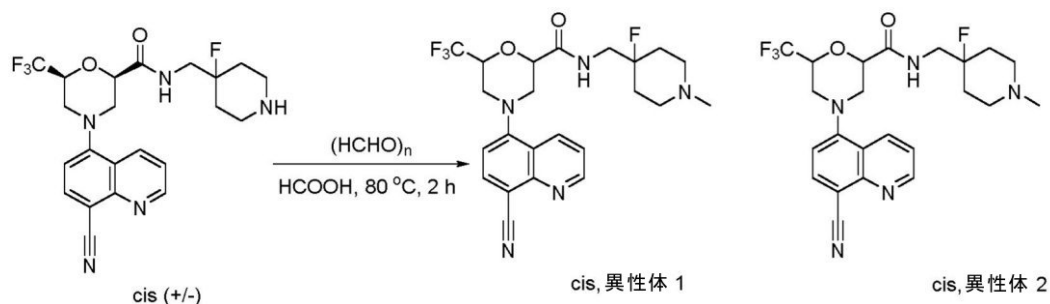
30

例 3 5 3 (異性体 1) : (2R, 6S) - 4 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - N - [(4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 3 5 4 (異性体 2) : (2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - N - [(4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

【化 4 4 3】



10



20

【0 6 6 3】

HCOOH (5 ml) 中の cis - 4 - (8 - シアノキノリン - 5 - イル) - N - [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド (60 mg、0.13 mmol) の溶液へ、(HCHO)_n (285 mg、3.16 mmol) を室温にて加えた。その結果得られる混合物を 100 にて 3 h 攪拌した。反応が済んだ後で、反応混合物を減圧下で濃縮し、および、残渣を最初に以下の条件下の分取 HPLC によって精製した：カラム、XBridge Prep C18 OBDカラム、150 × 19mm、5μm；移動相、水中のアセトニトリル (10 mmol / L NH₄HCO₃ および 0.1% NH₃ · H₂O を伴う)、8 min において 32% ~ 62% 勾配；検出器、UV 254 nm。次いで 2 つの鏡像異性体の生成物が、以下の条件下のキラル - HPLC 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK IG-3、0.46 × 5cm、3μm；移動相、EtOH 中のヘキサン / DCM (5 : 1、0.1% DEA を伴う)、25 min において 50% 均一濃度；検出器、UV 254 nm。

30

異性体 1：MS: 480 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.41 - 9.32 (m, 1 H)、9.28 - 9.20 (m, 1 H)、8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、8.19 - 8.08 (m, 1 H)、7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、4.87 - 4.77 (m, 2 H)、3.85 - 3.71 (m, 1 H)、3.71 - 3.43 (m, 5 H)、3.35 - 3.09 (m, 4 H)、2.89 (s, 3 H)、2.16 - 1.99 (m, 4 H)。

異性体 2：MS: 480 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、9.24 (m, 1H)、8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.14 (m, 1H)、7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、4.82 (d, J = 10.2 Hz, 2H)、3.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H)、3.75 - 3.40 (m, 5H)、3.32 (s, 1H)、3.26 - 2.98 (m, 3H)、2.89 (s, 3H)、2.19 - 1.91 (m, 4H)。

40

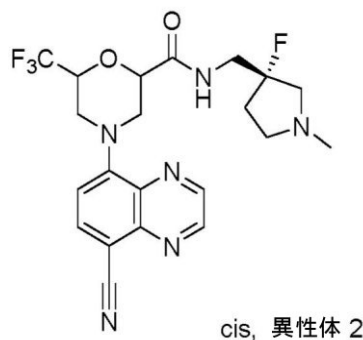
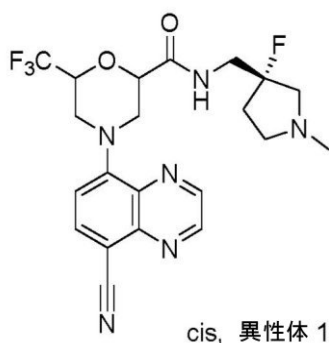
【0 6 6 4】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 355 (異性体 1)：(2R, 6S) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - ((R) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 356 (異性体 2)：(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - ((R) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

50

【化 4 4 4】



10

【 0 6 6 5】

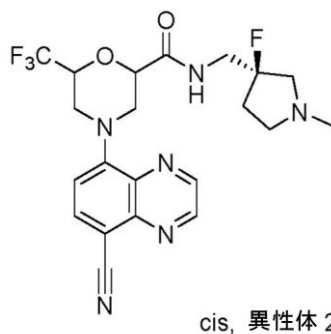
c i s - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - { [(3 S) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル] メチル } - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミドおよびパラホルムアルデヒドから、標題化合物を調製した。2つのジアステレオマーの生成物が、以下の条件下のキラル - H P L C 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK IG-3、0.46 × 5cm、3μm；移動相、E t O H 中のヘキサン（0.1% D E A を伴う）、20minにおいて50%均一濃度；検出器、UV 254 nm。

異性体 1：MS: 467 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.10 (d、J = 1.8 Hz、1H)、9.07 (s、1H)、9.03 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.30 (d、J = 8.3 Hz、1H)、8.06 (t、J = 6.2 Hz、1H)、7.39 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.71 (s、2H)、4.56 (dd、J = 10.9、2.7 Hz、1H)、4.38 (dd、J = 18.8、12.3 Hz、3H)、3.55 - 3.43 (m、2H)、3.18 (dt、J = 33.6、11.6 Hz、2H)、2.60 (dt、J = 35.1、10.5 Hz、4H)、2.38 (q、J = 7.6 Hz、1H)、2.22 (s、3H)、2.21 (s、1H)、1.95 (dddd、J = 49.2、27.5、13.7、6.7 Hz、2H)。

異性体 2：MS: 467 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.13 - 8.99 (m、2 H)、8.33 - 8.26 (m、1 H)、8.10 - 8.02 (m、1 H)、7.39 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.73 - 4.69 (m、1 H)、4.60 - 4.52 (m、1 H)、4.44 - 4.32 (m、2 H)、3.55 - 3.43 (m、2 H)、3.28 - 3.09 (m、2 H)、2.71 - 2.51 (m、3 H)、2.43 - 2.33 (m、1 H)、2.22 (s、3 H)、2.10 - 1.80 (m、2 H)。

例 3 5 7 (異性体 1)：(2R, 6S) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - ((S) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 3 5 8 (異性体 2)：(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - ((S) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

【化 4 4 5】



40

【 0 6 6 6】

c i s - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - { [(3 R) - 3 - フルオ

50

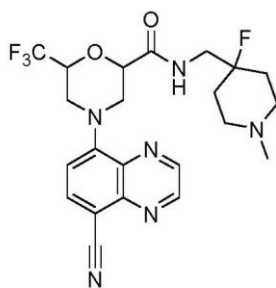
ロピロリジン - 3 - イル]メチル} - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 2 - カルボキサミドおよびパラホルムアルデヒドから、標題化合物を調製した。2つのジアステレオマーの生成物が、以下の条件下のキラル - HPLC 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK IA、0.46 × 10cm、3um；移動相、EtOH中のM t B E (0.1% D E Aを伴う)、20minにおいて50%均一濃度；検出器、UV 254 nm。

異性体 1：MS: 467 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.10 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、9.04 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.40 - 8.28 (m、2 H)、7.40 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.80 - 4.72 (m、1 H)、4.61 - 4.36 (m、3 H)、3.70 - 3.49 (m、2 H)、3.43 - 3.14 (m、6 H)、2.69 (s、3 H)、2.45 - 2.01 (m、2 H)。

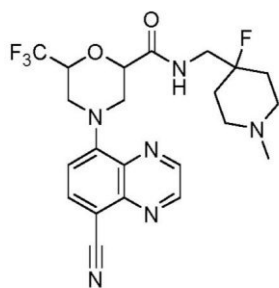
異性体 2：MS: 467 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.12 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、9.05 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.37 - 8.25 (m、2 H)、7.42 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.76 - 4.70 (m、1 H)、4.64 - 4.54 (m、1 H)、4.47 - 4.33 (m、2 H)、3.69 - 3.51 (m、2 H)、3.30 - 3.09 (m、6 H)、2.71 (s、3 H)、2.44 - 2.02 (m、2 H)。

例 359 (異性体 1)：(2R, 6S) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - ((4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル) - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 2 - カルボキサミド & 例 360 (異性体 2)：(2S, 6R) - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - ((4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル) - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 2 - カルボキサミド

【化 446】



cis, 異性体 1



cis, 異性体 2

【0667】

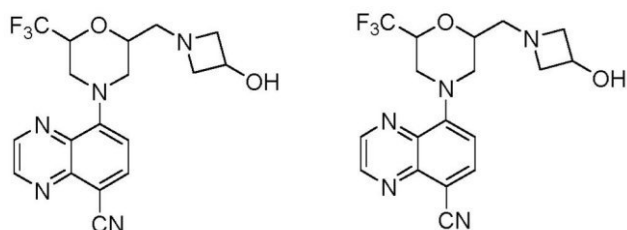
cis - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - N - [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル)メチル] - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 2 - カルボキサミドおよびパラホルムアルデヒドから、標題化合物を調製した。2つの鏡像異性体の生成物が、以下の条件下のキラル - HPLC 上の分離によって得られた：カラム、CHIRALPAK IC-3、0.46 × 5cm、3um；移動相、EtOH中のM t B E (0.1% D E Aを伴う)、20minにおいて70%均一濃度；検出器、UV 254 nm。

異性体 1：MS: 481 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.06 (d、J = 1.8 Hz、1H)、9.02 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.30 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.96 (m、J = 6.3 Hz、1H)、7.39 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.70 (m、1H)、4.57 (m、1H)、4.37 (m、2H)、3.46 - 3.33 (m、2H)、3.27 - 3.09 (m、2H)、2.55 (m、2H)、2.17 (s、3H)、2.11 (m、2H)、1.68 (m、J = 12.5、3.2 Hz、3H)、1.61 - 1.56 (m、1H)。

異性体 2：MS: 481 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、ppm) 9.10 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、9.03 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.30 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.96 (t、J = 6.3 Hz、1 H)、7.39 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.75 - 4.66 (m、1 H)、4.61 - 4.53 (m、1 H)、4.44 - 4.32 (m、2 H)、3.42 - 3.32 (m、2 H)、3.29 - 3.11 (m、2 H)、2.58 - 2.50 (m、2 H)、2.16 (s、3 H)、2.15 - 2.06 (m、2 H)、1.78 - 1.50 (m、4 H)。

例 361 (異性体 1)：8 - [(2S, 6S) - 2 - [(3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)メチル] - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 4 - イル]キノキサリン - 5 - カルボニトリル & 例 362 (異性体 2)：8 - [(2R, 6R) - 2 - [(3

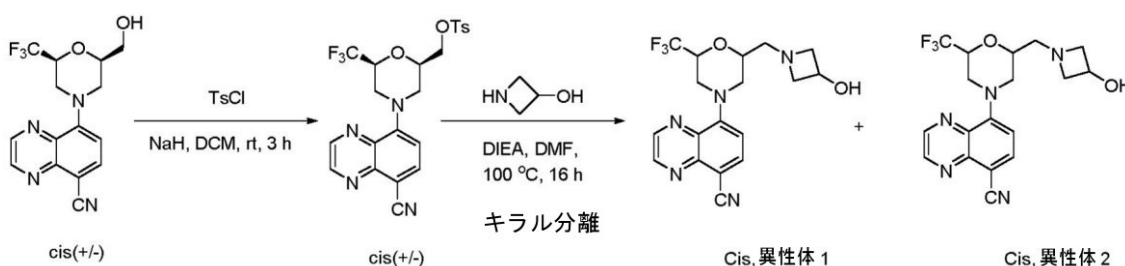
- ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)メチル] - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン
 - 4 - イル]キノキサリン - 5 - カルボニトリル
 【化 4 4 7】



Cis, 異性体 1

Cis, 異性体 2

10



cis(+/-)

cis(+/-)

Cis, 異性体 1

Cis, 異性体 2

20

【 0 6 6 8 】

(cis - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート : 0 にて、ジクロロメタン (20 ml) 中の 8 - [cis - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 4 - イル]キノキサリン - 5 - カルボニトリル (94 mg、0.28 mmol) 溶液へ、水素化ナトリウム (63 mg、2.66 mmol) を数バッチにて加えた。その結果得られる混合物を 0 で 30 min 攪拌し、および次いで TsCl (120 mg、0.63 mmol) をゆっくりと加えた。その結果得られる混合物を室温にて 3 h 攪拌した。反応が済んだとき、それを水 (20 ml) の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を酢酸エチル (30 ml x 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を、ヘキサン中の酢酸エチル (0% ~ 15% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製したことで、標題のものが黄色固体 (99 mg、72%) として産生された。MS: 493 [M+H]⁺。

30

【 0 6 6 9 】

8 - [(2S,6S) - 2 - [(3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)メチル] - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 4 - イル]キノキサリン - 5 - カルボニトリル & 8 - [(2R,6R) - 2 - [(3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)メチル] - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 4 - イル]キノキサリン - 5 - カルボニトリル : D MF (5 ml) 中の cis - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 2 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナート (80 mg、0.16 mmol) の溶液へ、アゼチジン - 3 - オール (34 mg、0.46 mmol)、DIEA (60 mg、0.46 mmol) を加えた。その結果得られる混合物を 100 にて 16 h 攪拌した。反応が済んだとき、それを水 (20 ml) の添加によりクエンチした。その結果得られる混合物を酢酸エチル (50 ml x 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、および Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、および、残渣を以下の条件下の分取 HPLC によって精製した : カラム、XBridge Prep C 18 OBD カラム、150 x 19mm、5um ; 移動相、水中のアセトニトリル (10 mmol / L NH₄HCO₃ および 0.1% NH₃ · H₂O を伴う)、8 min において 38% ~ 70

40

50

% 勾配 ; 検出器、UV 254 nm。次いで 2 つの鏡像異性体の生成物が、以下の条件下のキラル - H P L C 上の分離によって得られた : カラム、CHIRALPAK IE-3、0.46 × 5 cm、3 μm ; 移動相、E t O H 中のヘキサン (2 0 m M N H ₃ H ₂ O を伴う)、2 0 m i n において 7 5 % 均一濃度 ; 検出器、UV 220 nm。

異性体 1 : MS: 394 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.99 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.93 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.17 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.30 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、4.54 - 4.42 (m、2 H)、4.42 - 4.32 (m、1 H)、4.13 - 4.02 (m、2 H)、3.83 - 3.69 (m、2 H)、3.13 - 3.01 (m、3 H)、2.98 - 2.88 (m、1 H)、2.84 - 2.65 (m、2 H)。

異性体 2 : MS: 394 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 8.98 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.93 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.17 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.30 (d、J = 8.3 Hz、1H)、4.55-4.42 (m、2H)、4.37 (m、1H)、4.07 (m、2H)、3.83-3.68 (m、2H)、3.14-3.0 (m、3H)、2.93 (dd、J = 12.6、11.0 Hz、1H)、2.85-2.62 (m、2H)。

10

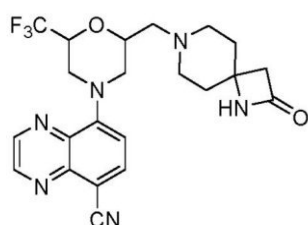
【 0 6 7 0 】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

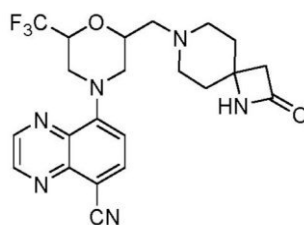
例 3 6 3 (異性体 1) : 8 - [(2 S , 6 S) - 2 - ([2 - オキソ - 1 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル] メチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] キノキサリン - 5 - カルボニトリル & 例 3 6 4 (異性体 2) : 8 - [(2 R , 6 R) - 2 - ([2 - オキソ - 1 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル] メチル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] キノキサリン - 5 - カ

20

【 化 4 4 8 】



cis, 異性体 1



cis, 異性体 2

30

【 0 6 7 1 】

(c i s - 4 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナートおよび 1 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - オンから、標題化合物を調製した。2 つの鏡像異性体の生成物が、以下の条件下のキラル - H P L C 上の分離によって得られた : カラム、CHIRALPAK IG-3、0.46 × 5 cm、3 μm ; 移動相、E t O H 中のヘキサン / D C M (3 : 1、0 . 1 % D E A を伴う)、2 0 m i n において 5 0 % 均一濃度 ; 検出器、UV 254 nm。

異性体 1 : MS: 461 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.0 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.93 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.18 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.32 (d、J = 8.3 Hz、1H)、4.53 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.48-4.40 (m、1H)、4.28 (s、1H)、4.20 (m、J = 12.3、2.2 Hz、1H)、3.12 (dd、J = 11.9、10.7 Hz、1H)、2.93 (dd、J = 12.3、10.5 Hz、2H)、2.73 (d、J = 12.0 Hz、7H)、1.90 (m、4H)。

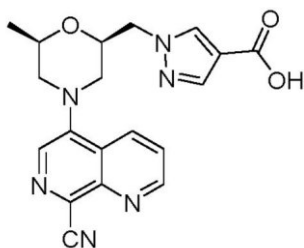
40

異性体 2 : MS: 461 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄、ppm) 9.03 - 8.98 (m、1 H)、8.96 - 8.91 (m、1 H)、8.23- 8.15 (m、1 H)、7.36 - 7.29 (m、1 H)、4.62 - 4.55 (m、1 H)、4.48 - 4.40 (m、1 H)、4.37 - 4.33 (m、1 H)、4.24 - 4.16 (m、1 H)、3.19 - 3.09 (m、2 H)、3.08 - 2.67 (m、8 H)、1.99 - 1.94 (m、4 H)。

例 3 6 5 : 1 - [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

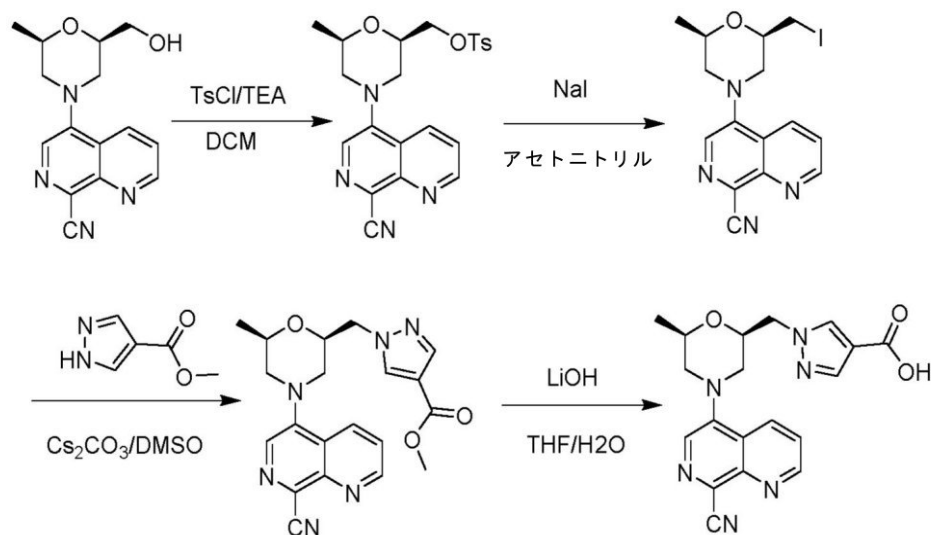
50

【化 4 4 9】



10

【化 4 5 0】



20

【0672】

トルエン - 4 - スルホン酸 (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチルエステル: DCM (2.0 ml) 中の 5 - ((2R, 6R) - 2 - ヒドロキシメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1, 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル (933 mg; 3.28 mmol; 1.0 eq.) の攪拌された溶液へ、p - トルエン塩化スルホニル (750 mg; 3.94 mmol; 1.20 eq.) を加え、これに続き TEA (0.91 ml; 6.56 mmol; 2.0 eq.) を加えた。混合物を、反応が完了するまで rt にて 4 時間攪拌した。反応混合物を EA (100 ml) で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、および濃縮したことで、標題化合物が黄色固体 (1486 mg、定量的収率) として提供され、これを精製せずに次のステップ反応に直接使用した。MS: 439 [M+H]⁺。

30

【0673】

5 - ((2R, 6R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1, 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル: 25 mL マイクロ波バイアル中へと、トルエン - 4 - スルホン酸 (2R, 6R) - 4 - (8 - シアノ - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチルエステル (1442 mg; 3.29 mmol; 1.0 eq.)、ヨウ化ナトリウム (2464 mg; 16.44 mmol; 5.0 eq.) およびアセトニトリル (15 ml) を入れた。密封されたバイアルを 80 にて終夜攪拌した。完了した反応を EA (100 ml) で希釈し、15 ml の水性 NaHSO₃ (10%) 溶液で洗浄し、および次いで NaHCO₃ (5%) およびブラインで洗浄した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、および、濃縮したことで、標題化合物が黄色固体 (1300 mg) として与えられ、これを精製せずに次のステップ反応へ直接持ち

40

50

込んだ。MS: 395 [M+H]⁺。

【0674】

1 - [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル: 10 ml マイクロ波管中において、5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル (70 mg ; 0.18 mmol ; 1.0 eq.)、炭酸セシウム (115 mg ; 0.36 mmol ; 2.0 eq.)、1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (34 mg ; 0.27 mmol ; 1.50 eq.) および DMSO (1 ml) を入れた。密封された管を、反応が完了するまで 80 °C にて 3 時間攪拌した。粗製のものを、移動相: 20 ~ 60 % ACN / 水 (0.1 % アンモニアを含有) での分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物 (70 mg、43 %) が産生された。MS: 393 [M+H]⁺。

10

【0675】

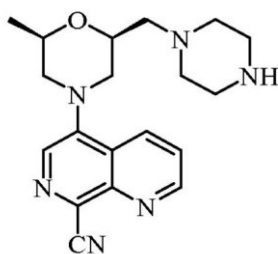
1 - [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸: 水 (1 ml) および THF (1 ml) の中の 1 - [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (15 mg ; 0.04 mmol ; 1.0 eq.)、リチウム水酸化物水和物 (4 mg ; 0.08 mmol ; 2.0 eq.) の混合物を、反応が完了するまで r.t. にて 3 時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣へ DCM (1 ml) および TFA (1 ml) を加えた。その結果得られる混合物を、反応が完了するまで r.t. にて 30 min 攪拌した。粗製のものを、分取 HPLC、移動相 10 ~ 60 % ACN / 水 (0.1 % ギ酸を含有)、によって精製したことで、標題化合物 (12 mg、収率: 81 %) が産生された。MS: 379 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.06 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.94 (s、1H)、8.76 (d、J = 1.6 Hz、1H)、8.26 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.26 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.76 - 4.54 (m、2H)、4.37 - 4.21 (m、2H)、4.15 (d、J = 12.4 Hz、1H)、3.85 (s、3H)、2.80 (dt、J = 37.9、11.4 Hz、2H)、1.14 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

20

例 366: 5 - ((2 R , 6 S) - 2 - メチル - 6 - ピペラジン - 1 - イルメチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル

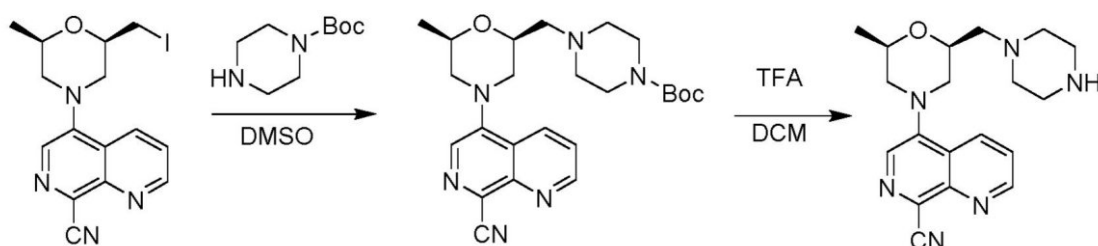
30

【化 451】



40

【化 452】



50

【0676】

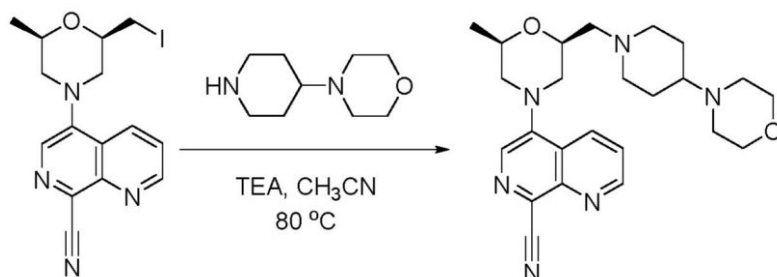
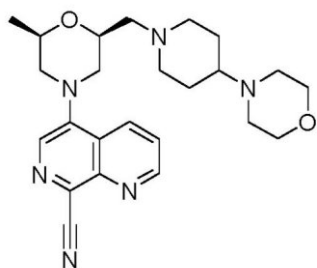
4 - [(2 S , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル] - ピペラジネ - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル : 25 ml バイアル中において、5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル (382 mg ; 0.97 mmol ; 1.0 eq.)、ピペラジネ - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (902 mg ; 4.85 mmol ; 5.0 eq.) および DMSO (3 ml) の混合物を、反応が完了するまで 60 にて 6 時間攪拌した。反応混合物を EA (80 ml) および水 (30 ml) で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、および濃縮したことで、化合物が産生され、これを次のステップ反応に直接使用した。MS: 453 [M+H]⁺。 10

【0677】

5 - ((2 R , 6 S) - 2 - メチル - 6 - ピペラジン - 1 - イルメチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル : DCM (2 ml) 中の 4 - [(2 S , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (440 mg ; 0.97 mmol ; 1.0 eq) の溶液へ、2 ml の TFA を加えた。その結果得られる混合物を、反応が完了するまで rt にて 1 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、10% Na₂CO₃ (水性) で洗浄し、次いでブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、および濃縮した。残渣を、移動相 : 10 - 60% ACN / 水 (0.1% アンモニアを含有) での分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物 (300 mg) が産生された。MS: 351 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.19 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.58 (d、J = 8.6 Hz、1H)、8.38 (s、1H)、7.88 (dd、J = 8.7、4.2 Hz、1H)、4.11 - 3.91 (m、2H)、3.54 (dd、J = 22.6、12.1 Hz、2H)、2.77 (q、J = 10.9 Hz、2H)、2.65 (d、J = 5.0 Hz、3H)、2.46 - 2.19 (m、6H)、1.17 (d、J = 6.1 Hz、3H)。 20

例 367 : 5 - [(2 R , 6 S) - 2 - メチル - 6 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - モルホリン - 4 - イル] - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル 30

【化453】



【0678】

25 ml バイアル中へと 5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル (50.0 mg ; 0 40

10

20

30

40

50

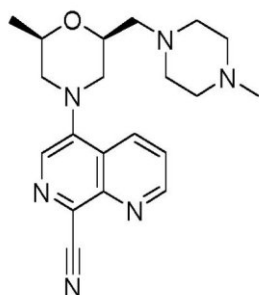
. 127 mmol ; 1.0 eq.)、4 - (ピペリジン - 4 - イル) モルホリン (43.2 mg ; 0.254 mmol ; 2.0 eq.)、MeCN (2.0 ml) および TEA (55.2 μ l ; 0.397 mmol ; 3.13 eq.) を入れた。反応溶液を 80 にて 10 h 攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。3 ml の DMSO を加え、およびその結果得られる溶液を Pall acrodisc 0.45 μ m で濾過した。生成物を、各 1 ml の 2 回の注入での 05 ~ 60% CH₃CN / H₂O (0.1% 水酸化アンモニウム) の勾配を使用した逆相系上で精製した。所望の画分を蒸発させたことで、標題化合物 (8.0 mg ; 15%) が黄色固体として提供された。MS: 437 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.19 - 9.07 (m, 1H)、8.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.83 (dt, J = 6.7, 3.0 Hz, 1H)、4.21 - 3.97 (m, 2H)、3.72 (t, J = 4.1 Hz, 4H)、3.53 (dd, J = 16.5, 12.5 Hz, 2H)、3.20 (d, J = 12.0 Hz, 1H)、3.05 (d, J = 11.8 Hz, 1H)、2.88 - 2.72 (m, 2H)、2.67 - 2.37 (m, 6H)、2.30 - 2.07 (m, 3H)、1.93 (ddd, J = 13.6, 6.6, 3.2 Hz, 2H)、1.69 - 1.50 (m, 2H)、1.27 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 3H)。

10

【0679】

以下の化合物を、類似したやり方で合成した。

例 368 : 5 - [(2R, 6S) - 2 - メチル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - モルホリン - 4 - イル] - [1, 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル
【化 454】



20

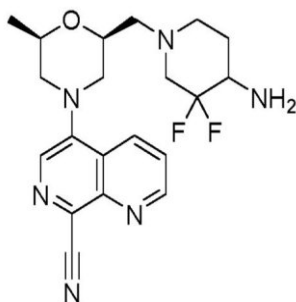
【0680】

5 - ((2R, 6R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1, 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル および 1 - メチルピペラジン から、標題化合物を調製した。MS: 367 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.12 (s, 1H)、8.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.92 - 7.73 (m, 1H)、4.20 - 3.99 (m, 2H)、3.53 (dd, J = 16.6, 12.5 Hz, 2H)、3.03 - 2.35 (m, 12H)、2.30 (s, 3H)、1.27 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。

30

例 369 : 5 - [(2S, 6R) - 2 - (4 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - [1, 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル

【化 455】



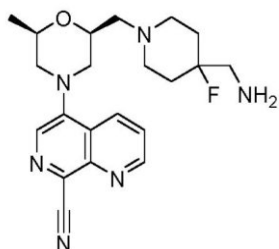
40

【0681】

50

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 4 - アミンから、標題化合物を調製した。MS: 403 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.13 (s, 1H)、8.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、4.27 - 3.98 (m, 2H)、3.75 - 3.41 (m, 3H)、3.09 - 2.73 (m, 4H)、2.65 (dt, J = 22.2、14.4 Hz, 2H)、2.43 (tt, J = 29.0、16.2 Hz, 2H)、1.95 - 1.82 (m, 1H)、1.67 - 1.53 (m, 1H)、1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

例 370 : 5 - [(2 S , 6 R) - 2 - (4 - アミノメチル - 4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル
【化 456】



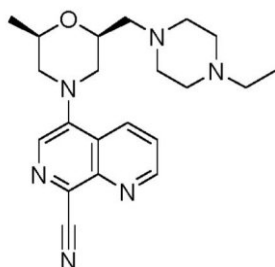
10

20

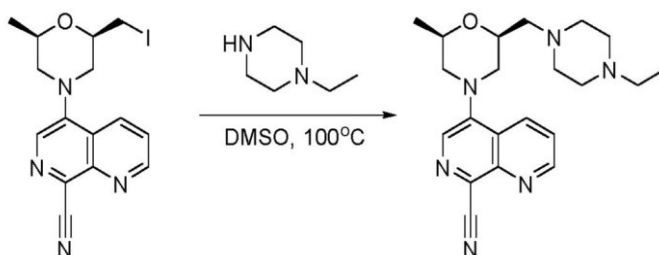
【 0 6 8 2 】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび C - (4 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - メチルアミノトリフルオロアセタートから、標題化合物を調製した。MS: 399 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.12 (s, 1H)、8.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、8.35 (s, 1H)、7.82 (dt, J = 7.3、3.0 Hz, 1H)、4.29 - 3.97 (m, 2H)、3.54 (t, J = 14.0 Hz, 2H)、3.03 - 2.84 (m, 3H)、2.78 (dd, J = 21.1、9.1 Hz, 4H)、2.64 - 2.38 (m, 3H)、1.89 (t, J = 12.4 Hz, 2H)、1.82 - 1.58 (m, 2H)、1.28 (dd, J = 6.3、2.3 Hz, 3H)。

例 371 : 5 - [(2 S , 6 R) - 2 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル
【化 457】



40



【 0 6 8 3 】

50

DMSO (1 ml) 中の 5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル (70 . 0 mg ; 0 . 18 mmol ; 1 . 0 eq .) および 1 - エチル - ピペラジン (101 . 38 mg ; 0 . 89 mmol ; 5 . 0 eq .) を、100 にて終夜攪拌した。ひとたび完了したら、反応を、アセトニトリル / 水 (0 . 1 % NH₄OH 修飾された) 勾配での分取 HPLC によって精製したことで、標題化合物 (16 . 30 mg ; 0 . 04 mmol ; 24 . 1 %) が産出された。MS: 381.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.19 (dd、J = 4.1、1.6 Hz、1H)、8.58 (dd、J = 8.7、1.6 Hz、1H)、8.37 (s、1H)、7.87 (dd、J = 8.7、4.1 Hz、1H)、4.08 - 3.91 (m、2H)、3.58 - 3.47 (m、2H)、2.77 (q、J = 11.0 Hz、2H)、2.41 (dd、J = 6.0、2.1 Hz、4H)、2.34 (s、3H)、2.27 (q、J = 7.2 Hz、4H)、1.17 (d、J = 6.2 Hz、3H)、0.97 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

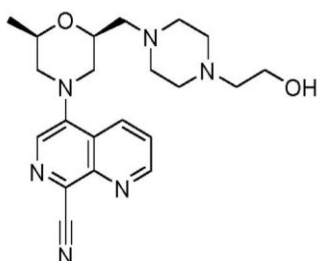
10

【 0 6 8 4 】

以下の例を、類似したやり方で合成した。

例 372 : 5 - { (2 S , 6 R) - 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル } - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル

【 化 4 5 8 】



20

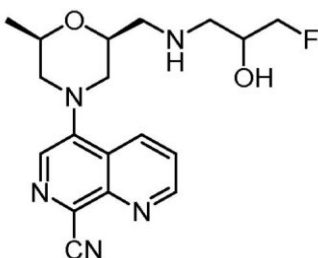
【 0 6 8 5 】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび 2 - ピペラジン - 1 - イル - エタノールから、標題化合物を調製した。MS: 397 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.19 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.58 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.37 (s、1H)、7.87 (dd、J = 8.7、4.1 Hz、1H)、4.33 (t、J = 5.5 Hz、1H)、3.54 (d、J = 14.3 Hz、3H)、3.47 (q、J = 6.2 Hz、4H)、2.40 (s、5H)、2.34 (t、J = 6.2 Hz、3H)、1.17 (d、J = 6.3 Hz、3H)。

30

例 373 : 5 - { (2 S , 6 R) - 2 - [(3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - プロピル アミノ) - メチル] - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル } - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル

【 化 4 5 9 】



40

【 0 6 8 6 】

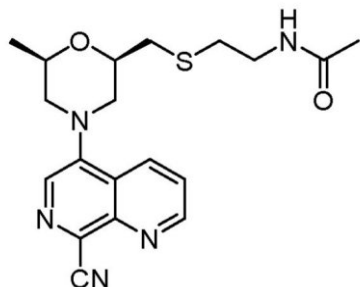
5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび 1 - アミノ - 3 - フルオロ - プロパン - 2 - オールから、標題化合物を調製した。MS: 360 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノ

50

-ル-d₄) 9.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、8.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、8.36 (s, 1H)、7.83 (dt, J = 8.1、3.5 Hz, 1H)、4.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、4.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、4.20 - 4.04 (m, 2H)、3.95 (d, J = 18.8 Hz, 1H)、3.52 (d, J = 10.6 Hz, 2H)、2.99 - 2.58 (m, 6H)、1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

例 374 : N - { 2 - [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチルスルファニル] - エチル } - アセトアミド

【化 4 6 0】



10

【 0 6 8 7】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび N - (2 - メルカプト - エチル) - アセトアミドから、標題化合物を調製した。MS: 386 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)

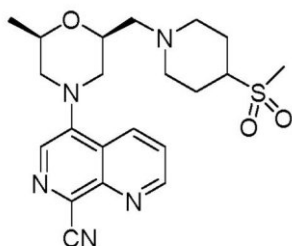
20

9.19 (dd, J = 4.1、1.7 Hz, 1H)、8.60 (dd, J = 8.6、1.7 Hz, 1H)、8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.04 - 7.82 (m, 2H)、3.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、3.62 (d, J = 12.1 Hz, 1H)、3.52 (dd, J = 12.0、2.0 Hz, 1H)、3.22 (t, J = 6.7 Hz, 2H)、2.81 (dt, J = 31.9、11.3 Hz, 2H)、2.66 (dt, J = 21.0、6.6 Hz, 3H)、1.80 (d, J = 1.4 Hz, 3H)、1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

例 375 : N - { 2 - [(2 R , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチルスルファニル] - エチル } - アセトアミド

【化 4 6 1】

30



【 0 6 8 8】

40

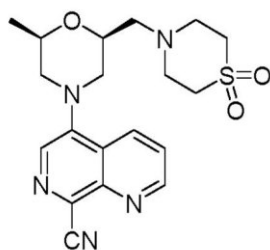
5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび 4 - メタンスルホニル - ピペリジンから、標題化合物を調製した。MS: 360 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.18 (dd, J = 3.9、1.9 Hz, 1H)、8.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.95 - 7.79 (m, 1H)、4.14 - 3.85 (m, 2H)、3.53 (t, J = 13.7 Hz, 2H)、3.13 (d, J = 10.9 Hz, 1H)、3.01 (d, J = 12.7 Hz, 2H)、2.91 (d, J = 1.7 Hz, 3H)、2.77 (dt, J = 16.8、11.1 Hz, 2H)、2.46 (s, 2H)、2.15 - 1.85 (m, 4H)、1.68 - 1.43 (m, 2H)、1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

例 376 : 5 - [(2 S , 6 R) - 2 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ 6 - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル] - [1 , 7] ナフチリジ

50

ン - 8 - カルボニトリル

【化 4 6 2】



10

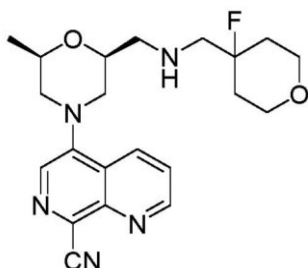
【 0 6 8 9】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよびチオモルホリン 1 , 1 - ジオキシドから、標題化合物を調製した。MS: 402 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.18 (d、J = 4.1 Hz、1H)、8.66 - 8.52 (m、1H)、8.39 (s、1H)、7.87 (dd、J = 8.8、4.2 Hz、1H)、4.0 (d、J = 18.8 Hz、2H)、3.64 - 3.44 (m、2H)、3.03 (d、J = 32.9 Hz、6H)、2.91 - 2.60 (m、4H)、1.16 (d、J = 5.8 Hz、3H)。

例 3 7 7 : 5 - ((2 S , 6 R) - 2 - { [(4 - フルオロ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミノ] - メチル } - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル

20

【化 4 6 3】



30

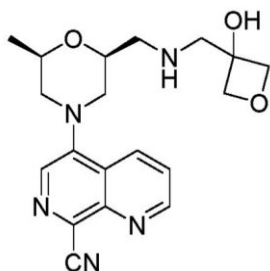
【 0 6 9 0】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび (4 - フルオロテトラヒドロ - 2 h - ピラン - 4 - イル) メタンアミンから、標題化合物を調製した。MS: 400 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.25 - 9.13 (m、1H)、8.60 (dt、J = 8.7、1.3 Hz、1H)、8.38 (s、1H)、7.86 (dd、J = 8.7、4.1 Hz、1H)、3.96 (t、J = 8.3 Hz、2H)、3.78 - 3.42 (m、6H)、2.90 - 2.56 (m、6H)、1.79 (d、J = 4.5 Hz、1H)、1.78 - 1.59 (m、4H)、1.18 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

例 3 7 8 : 5 - ((2 S , 6 R) - 2 - { [(3 - ヒドロキシ - オキセタン - 3 - イルメチル) - アミノ] - メチル } - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル

40

【化464】



10

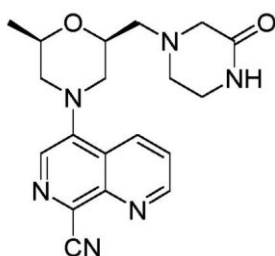
【0691】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび 3 - アミノメチル - オキセタン - 3 - オールから、標題化合物を調製した。MS: 370 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.18 (dd、J = 4.1、1.5 Hz、1H)、8.61 (dd、J = 8.7、1.5 Hz、1H)、8.39 (s、1H)、7.86 (dd、J = 8.7、4.1 Hz、1H)、5.64 (s、1H)、4.36 (p、J = 6.2 Hz、4H)、3.96 (dt、J = 12.5、5.9 Hz、2H)、3.55 (dd、J = 27.5、12.1 Hz、2H)、2.94 - 2.62 (m、6H)、1.80 (s、1H)、1.18 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

20

例 379: 5 - [(2 R , 6 S) - 2 - メチル - 6 - (3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イルメチル) - モルホリン - 4 - イル] - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル

【化465】



30

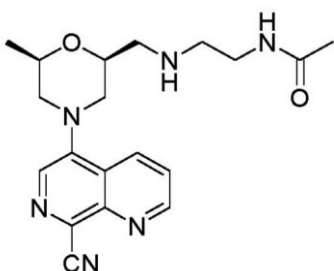
【0692】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよびピペラジン - 2 - オンから、標題化合物を調製した。MS: 367 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.18 (dt、J = 4.0、1.6 Hz、1H)、8.66 - 8.55 (m、1H)、8.38 (d、J = 2.3 Hz、1H)、7.86 (dd、J = 8.7、4.0 Hz、1H)、7.69 (s、1H)、4.07 (d、J = 8.4 Hz、1H)、3.97 (t、J = 7.8 Hz、1H)、3.52 (t、J = 11.0 Hz、2H)、3.20 - 3.08 (m、2H)、3.04 (d、J = 2.0 Hz、2H)、2.87 - 2.66 (m、3H)、2.66 - 2.53 (m、1H)、1.18 (dd、J = 6.3、2.0 Hz、3H)。

40

例 380: N - (2 - { [(2 S , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル] - アミノ } - エチル) - アセトアミド

【化466】



50

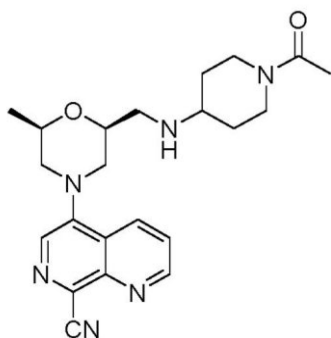
【 0 6 9 3 】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび N - (2 - アミノ - エチル) - アセトアミドから、標題化合物を調製した。MS: 369 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.18 - 9.03 (m, 1H)、8.63 (dd, J = 8.7、1.5 Hz、1H)、8.34 (s, 1H)、7.82 (dd, J = 8.7、4.2 Hz、1H)、4.08 (tdd, J = 9.0、5.4、3.0 Hz、2H)、3.54 (dd, J = 4.8、2.3 Hz、2H)、3.35 (t, J = 6.5 Hz、2H)、2.95 - 2.70 (m、6H)、1.97 (s、3H)、1.29 (d, J = 6.2 Hz、3H)。

例 3 8 1 : 5 - { (2 S , 6 R) - 2 - [(1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - メチル] - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル } - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリル

10

【 化 4 6 7 】



20

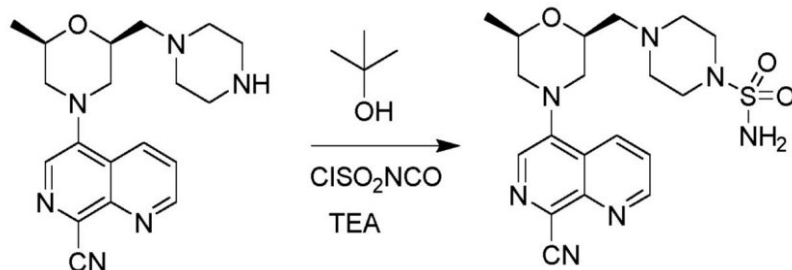
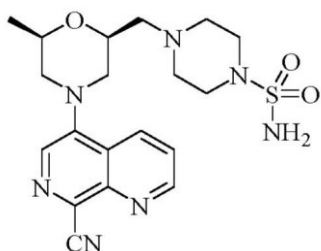
【 0 6 9 4 】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - [1 , 7] ナフチリジン - 8 - カルボニトリルおよび 1 - アセチルピペリジン - 4 - アミンから、標題化合物を調製した。MS: 409 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.25 - 9.14 (m, 1H)、8.59 (d, J = 8.7 Hz、1H)、8.38 (d, J = 1.3 Hz、1H)、7.87 (ddd, J = 8.6、4.1、1.2 Hz、1H)、4.19 - 4.07 (m, 1H)、4.04 - 3.81 (m, 2H)、3.71 (d, J = 13.7 Hz、1H)、3.56 (dd, J = 34.1、12.1 Hz、2H)、3.05 (t, J = 12.4 Hz、1H)、2.89 - 2.56 (m, 6H)、1.97 (d, J = 1.2 Hz、3H)、1.86 - 1.66 (m, 3H)、1.29 - 1.12 (m, 4H)、1.06 (q, J = 11.0、10.5 Hz、1H)。

30

例 3 8 2 : 4 - { [(2 S , 6 R) - 4 - (8 - シアノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - スルホンアミド

【化 4 6 8】



10

【 0 6 9 5】

1 ml DCM中の2-メチル-プロパン-2-オール(23 mg; 0.31 mmol; 2.20 eq.)の溶液へ、クロロスルホニルイソシアナート(0.02 ml; 0.28 mmol; 2.0 eq.)を加えた。混合物をrtにて2時間攪拌し、次いで5-(2R,6S)-2-メチル-6-ピペラジン-1-イルメチル-モルホリン-4-イル-[1,7]ナフチリジン-8-カルボニトリル(50 mg; 0.14 mmol; 1.0 eq.)およびトリエチルアミン(0.06 ml; 0.43 mmol; 3.0 eq.)を加えた。結果として生じた混合物を、反応が完了するまでrtにて2時間攪拌した。反応を0.1 ml メタノールでクエンチし、および次いで1 mlのTFAを加えた。溶液をrtにて1時間攪拌した。LCMSは、反応が終わったことを示唆した。溶媒を除去した。残渣をTEAでpH > 7まで中性化し、および分取HPLCによって精製したことで、

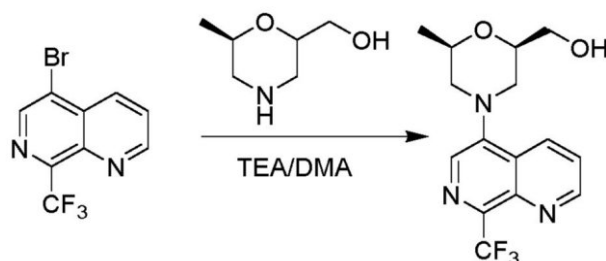
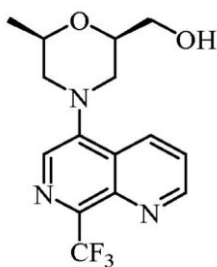
標題化合物(8 mg; 13%)が提供された。MS: 360 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.18 (d、J = 4.0 Hz、1H)、8.59 (dd、J = 8.7、1.7 Hz、1H)、8.38 (d、J = 1.4 Hz、1H)、7.87 (dd、J = 8.7、4.2 Hz、1H)、6.72 (s、2H)、4.0 (dd、J = 36.5、7.6 Hz、2H)、3.53 (t、J = 14.1 Hz、2H)、2.94 (t、J = 5.0 Hz、3H)、2.78 (dt、J = 17.3、11.2 Hz、2H)、2.61 (d、J = 7.8 Hz、2H)、2.46 - 2.34 (m、1H)、1.17 (d、J = 6.1 Hz、3H)、0.93 (td、J = 7.2、1.5 Hz、1H)。

20

30

例 3 8 3 : [(2R,6R)-6-メチル-4-(8-トリフルオロメチル-[1,7]ナフチリジン-5-イル)-モルホリン-2-イル]-メタノール

【化 4 6 9】



10

【 0 6 9 6】

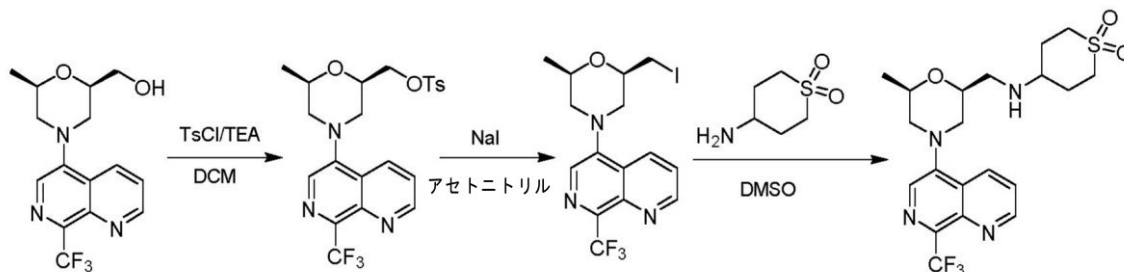
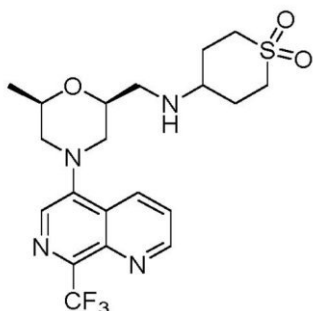
20 ml マイクロ波バイアルへ、5 - ブロモ - 8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン (1 2 0 0 mg ; 4 . 2 1 mmol ; 1 . 0 eq .)、(2 R , 6 R) - 6 - メチル - モルホリン - 2 - イル) - メタノール塩酸塩 (7 4 1 mg ; 4 . 4 2 mmol ; 1 . 0 5 eq .)、TEA (1 . 8 9 ml ; 1 0 . 5 3 mmol ; 2 . 5 0 eq .) および DMA (5 . 7 ml) を加えた。管に蓋をし、および、150 にて4 . 5 時間マイクロ波加熱し、反応混合物をEA (1 0 0 ml) で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、および濃縮した。残渣を、DCM中の5 % MeOH (0 . 1 % TEAを含有) で溶出する100gシリカカラムによって精製したことで、標題化合物 (9 2 3 mg、収率 : 6 7 %) が得られた。MS: 328 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.17 (dd、J = 4.1、1.8 Hz、1H)、8.61 (dd、J = 8.8、1.8 Hz、1H)、8.33 (d、J = 1.5 Hz、1H)、7.89 (dd、J = 8.8、4.1 Hz、1H)、4.78 (t、J = 5.6 Hz、1H)、3.99 (t、J = 8.1 Hz、1H)、3.88 (dd、J = 10.6、5.6 Hz、1H)、3.53 (ddd、J = 13.7、9.7、3.6 Hz、1H)、3.49 - 3.35 (m、3H)、2.74 (dt、J = 25.2、11.1 Hz、2H)、2.51 (t、J = 2.0 Hz、1H)、1.18 (dd、J = 6.1、1.5 Hz、3H)。

20

30

例 3 8 4 : (1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 ラムダ 6 - チオピラン - 4 - イル) - [(2 S , 6 R) - 6 - メチル - 4 - (8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - モルホリン - 2 - イルメチル] - アミン

【化 4 7 0】



10

20

【 0 6 9 7】

トルエン - 4 - スルホン酸 (2 R , 6 R) - 6 - メチル - 4 - (8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - モルホリン - 2 - イルメチルエステル : D C M (2 . 7 0 m l) 中の [(2 R , 6 R) - 6 - メチル - 4 - (8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - モルホリン - 2 - イル] - メタノール (9 2 3 m g ; 2 . 8 2 m m o l ; 1 . 0 e q .) の攪拌された溶液へ、p - トルエン塩化スルホン酸 (6 4 5 . 1 6 m g ; 3 . 3 8 m m o l ; 1 . 2 0 e q .) を室温にて加え、これに続き T E A (0 . 7 9 m l ; 5 . 6 4 m m o l ; 2 . 0 e q .) を加えた。混合物を、反応が完了するまで R T で 4 時間攪拌した。反応を E A (1 0 0 m l) で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、および濃縮したことで、標題化合物が黄色固体 (1 2 0 0 m g 、収率 : 8 8 %) として産生され、これを次のステップ反応に直接使用した。MS: 432 [M+H]⁺。

30

【 0 6 9 8】

5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン : 2 5 m l バイアルへ、トルエン - 4 - スルホン酸 (2 R , 6 R) - 6 - メチル - 4 - (8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - モルホリン - 2 - イルメチルエステル (1 3 5 8 m g ; 2 . 8 2 m m o l ; 1 . 0 e q .) 、ヨウ化ナトリウム (2 1 1 3 m g ; 1 4 . 1 0 m m o l ; 5 . 0 e q .) およびアセトニトリル (1 5 m l) を入れた。混合物を、次いで、反応が完了するまで 8 0 ° にて終夜攪拌した。反応混合物を、E A (1 0 0 m l) および水性 NaHSO_3 (1 0 %) 溶液 (1 5 m l) で希釈した。有機層を NaHCO_3 a q (5 %) で洗浄し、次いでブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、および、濃縮したことで、標題化合物が黄色固体として与えられ、これを精製せずに次のステップへ直接持ち込んだ。MS: 438 [M+H]⁺。

40

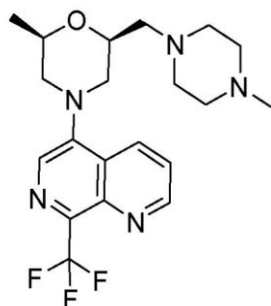
【 0 6 9 9】

(1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 ラムダ 6 - チオピラン - 4 - イル) - [(2 S , 6 R) - 6 - メチル - 4 - (8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン - 5 - イル) - モルホリン - 2 - イルメチル] - アミン : 1 0 m l マイクロ波管中において、5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン (4 3 m g ; 0 . 1 0 m m o l ; 1 . 0 e q

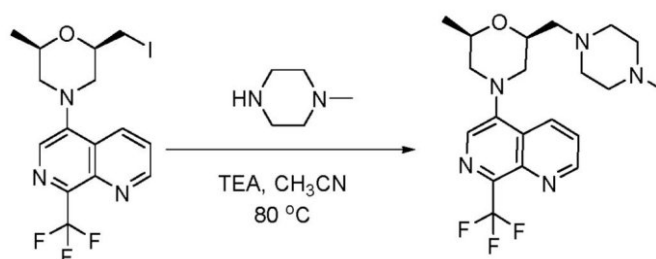
50

(td, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H)、1.70 (t, J = 10.6 Hz, 2H)、1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
 例 3 8 7 : 5 - [(2 R , 6 S) - 2 - メチル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - モルホリン - 4 - イル] - 8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン

【化 4 7 3】



10



20

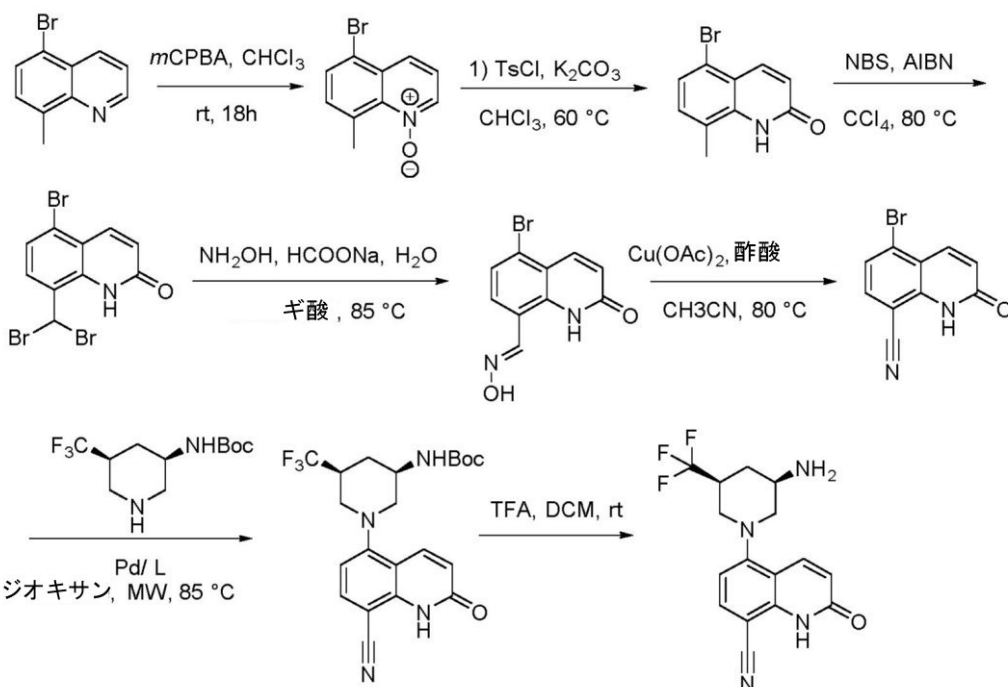
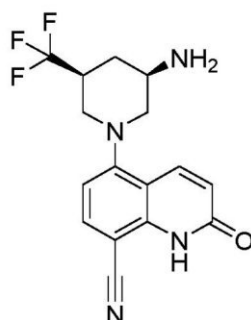
【 0 7 0 1】

25 ml バイアル中へと、5 - ((2 R , 6 R) - 2 - ヨードメチル - 6 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 8 - トリフルオロメチル - [1 , 7] ナフチリジン (5 0 . 0 m g ; 0 . 1 1 m m o l ; 1 . 0 e q .)、1 - メチル - ピペラジン (1 3 . 7 5 m g ; 0 . 1 4 m m o l ; 1 . 2 0 e q .)、MeCN (2 . 0 m l) および TEA (4 9 . 7 4 μ l ; 0 . 3 6 m m o l ; 3 . 1 3 e q .) を入れた。反応溶液を、80 にて 1 0 h 攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。3 ml の DMSO を加え、およびその結果得られる溶液を Pall acrodisc 0.45um で濾過した。生成物を、各 2 ml の 2 回の注入での 0 5 ~ 6 0 % CH₃CN / H₂O (0 . 1 % 水酸化アンモニウム) の勾配を使用した逆相系上で精製した。所望の画分を蒸発させたことで、標題化合物 (2 8 . 0 m g ; 6 0 %) が黄色固体として提供された。MS: 410 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 9.10 (s, 1H)、8.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、8.27 (s, 1H)、7.87 - 7.75 (m, 1H)、4.16 (p, J = 5.3 Hz, 1H)、4.07 (dq, J = 10.0, 6.4 Hz, 1H)、3.45 (t, J = 13.6 Hz, 2H)、2.90 - 2.37 (m, 12H)、2.30 (s, 3H)、1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

30

例 3 8 8 : 5 - ((3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - キノリン - 8 - カルボニトリル

【化 4 7 4】



10

20

30

【 0 7 0 2】

5 - ブロモ - 8 - メチル - キノリン 1 - オキシド : 50 mL フラスコ中において、無水トリクロロメタン (20.0 mL) 中の 5 - ブロモ - 8 - メチルキノリン (2000.0 mg ; 9.01 mmol ; 1.0 eq.) の溶液へ、3 - クロロ - ベンゼンカルボペルオキシ酸 (2486.53 mg ; 10.81 mmol ; 1.20 eq.) を 0 にて少量ずつ加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した。DCM (50 mL) を加え、および次いで 5 % の水性 NaHSO₃、飽和の水性 NaHCO₃ で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、および減圧下で濃縮したことで、標題化合物 (2200.0 mg ; 粗製) が与えられた。MS: 238 [M+H]⁺。

40

【 0 7 0 3】

5 - ブロモ - 8 - メチル - 1H - キノリン - 2 - オン : P - トルエン塩化スルホニル (1513.45 mg ; 7.94 mmol ; 1.50 eq.) および 10 % の水性の炭酸カリウム (40.0 mL) を、クロロホルム (30.0 mL) 中の 5 - ブロモ - 8 - メチル - キノリン 1 - オキシド (1800.0 mg ; 5.29 mmol ; 1.0 eq.) の攪拌された溶液に加えた。混合物を室温にて 3 時間攪拌した。水 50 mL を加え、およびクロロホルム (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、および次いで真空にて蒸発させた。残渣を DCM (20 mL) 中に溶解させ、PuriFlash 50 g カラム上に吸収させ、および 18 分間、クロマトグラフィー (ヘキサン - AcOEt、勾配 90 ~ 10 % ~ 20 ~ 80 %) によって精製した。純粋画分を減圧下で濃縮したことで、標題化合物 (360.0 mg ; 29 %) が与えられた。MS: 238、240 [M+H]⁺。

50

【0704】

5 - プロモ - 8 - ジプロモメチル - 1 H - キノリン - 2 - オン : CCl_4 (10.0 ml) 中の 5 - プロモ - 8 - メチル - 1 H - キノリン - 2 - オン (360.0 mg ; 1.51 mmol ; 1.0 eq.) および N - プロモスクシンイミド (570.88 mg ; 3.18 mmol ; 2.10 eq.) 混合物へ、2, 2' - アゾビス (2 - メチルプロピオニトリル) (37.24 mg ; 0.23 mmol ; 0.15 eq.) を加えた。その結果得られる溶液を 80 にて終夜攪拌した。rt まで冷却した後で、沈殿物を濾別し、および濾過物を蒸発させたことで、標題化合物 (598.0 mg ; 粗製) が黄色固体として与えられた。MS: 395, 397 [M+H]⁺。

【0705】

5 - プロモ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - キノリン - 8 - カルバルデヒドオキシム : 100 ml シール管中の 5 - プロモ - 8 - ジプロモメチル - 1 H - キノリン - 2 - オン (598.0 mg ; 1.36 mmol ; 1.0 eq.)、ギ酸ナトリウム (253.04 mg ; 3.53 mmol ; 2.60 eq.)、 H_2O (1.10 ml ; 61.18 mmol ; 45.0 eq.)、 HCOOH (10.0 ml ; 265.07 mmol ; 194.97 eq.) および $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (119.34 mg ; 1.63 mmol ; 1.20 eq.) の混合物を、85 にて 2 時間攪拌した。LCMS は、所望のオキシムとアルデヒド (夫々 2 : 1 比率) の混合物を示唆した。反応を濃縮し、および熱い酢酸エチル中に溶解させた。沈殿物を濾別した。親となる液体を濃縮し、および乾燥させることで、粗製の 5 - プロモ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - キノリン - 8 - カルバルデヒドオキシム (320.0 mg ; 粗製) と 5 - プロモ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - キノリン - 8 - カルバルデヒドとの 2 : 1 の混合物が与えられた。MS: 267 [M+H]⁺。

【0706】

5 - プロモ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - キノリン - 8 - カルボニトリル : 危険分析 : コンデンサを装着した 200 ml 梨型フラスコ中において、5 - プロモ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - キノリン - 8 - カルバルデヒドオキシム (480.0 mg ; 1.44 mmol ; 1.0 eq.) および酢酸銅 (ii) - 水和物 (28.71 mg ; 0.14 mmol ; 0.10 eq.) を、無水 MeCN (2.0 ml) 中に懸濁させた。酢酸 (411.54 μl ; 7.19 mmol ; 5.0 eq.) をベージュ色の懸濁液に加え、および、反応混合物を 3 時間加熱還流させた。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応をセライトに通して濾過した。濾過物を蒸発させたことで、5 - プロモ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - キノリン - 8 - カルボニトリル (436.0 mg ; 粗製) が黄色固体として与えられた。MS: 250 [M+H]⁺。

【0707】

[(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル : 10 ml マイクロ波バイアル中において、5 - プロモ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - キノリン - 8 - カルボニトリル (168.0 mg ; 0.54 mmol ; 1.0 eq.)、[(3R, 5S) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (173.72 mg ; 0.65 mmol ; 1.20 eq.)、メタンスルホナート (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジ - i - プロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (ii) (45.13 mg ; 0.05 mmol ; 0.10 eq.)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジ - i - プロポキシ - 1, 1' - ビフェニル (25.18 mg ; 0.05 mmol ; 0.10 eq.) および炭酸セシウム (351.64 mg ; 1.08 mmol ; 2.0 eq.) および無水 tert - ブタノール (12.0 ml) を加えた。管を密封し、および窒素で 15 min 洗い流し、および、クリーム色の懸濁液を 100 にて 5 時間マイクロ波加熱した。反応混合物をセライトに通して濾過し、および減圧下で濃縮した。残渣を DCM 中に懸濁させ、および PuriFlash セライト 5g カラム上に吸収させ、次いで PuriFlash 25g (5 カラム体積に対するヘキサン - Ac

10

20

30

40

50

OEt 10%、18分間ヘキサン - AcOEt 30~70%) 上のクロマトグラフィーによって精製した。純粋画分を減圧下で濃縮し、および薄黄色油を真空下で乾燥させたことで、標題化合物 (57.0 mg; 24%) が与えられた。MS: 437 [M+H]⁺。

【0708】

5 - ((3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - キノリン - 8 - カルボニトリル: [(3R, 5S) - 1 - (8 - シアノ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - キノリン - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (55.0 mg; 0.13 mmol; 1.0 eq.) を、ジクロロメタン (1.0 mL) 中に溶解させた。TFA (0.50 mL) を、反応混合物に加えた。その結果得られる溶液を2時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、残渣をメタノール中に溶解させ、および、SiliaPrep (商標) SPE Cartridges Carbonate (1 g; 6 mL) に通して濾過した。濾過物を蒸発させたことで、標題化合物 (34.80 mg; 82%) が黄色のゴム状物として与えられた。MS: 337 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.68 (d, J = 9.8 Hz, 1H)、3.51 (t, J = 11.0 Hz, 2H)、3.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H)、2.89 (d, J = 9.8 Hz, 2H)、2.57 (d, J = 11.1 Hz, 1H)、2.34 (d, J = 14.5 Hz, 1H)、1.37 (q, J = 12.3, 11.9 Hz, 1H)。

10

【0709】

例389: HEK / 293 TLR7細胞アッセイ

20

384 CulturePlates (Corning 3765) 中へ、Phenol redなしのDMEM (gibco#31053) および10%の加熱不活性化されたウシ胎仔血清、1% ペニシリン - ストレプトマイシン、および2 mM L - グルタミンの30 uL中5000 c/wのTLR7 / NFKB HEK細胞を入れた。細胞を37℃、10%二酸化炭素および90%相対湿度にて24 h インキュベートした。3 uLの対照、標準、および化合物をウェル中へ分注し、30 min インキュベートし、次いで20 mM HEPES 中にて3 uLのR848アゴニスト (10 uM最終濃度) を加えた。5時間のインキュベーション後、それらを室温にて15 min 静置させた。これに10 uLのSteady-Glo基質試薬を加え、アッセイプレートを1500 rpmにて5 min 振盪した。アッセイプレートを室温にて30 min 動かさず、次いでEnVision上でプレートを読み取った。

30

【0710】

例390: HEK / 293 TLR8細胞アッセイ

384 CulturePlates (Corning 3765) 中へ、Phenol redなしのDMEM (gibco#31053) および10%の加熱不活性化されたウシ胎仔血清、1% ペニシリン - ストレプトマイシン、および2 mM L - グルタミンの30 uL中5000 c/wのTLR7 / NFKB HEK細胞を入れた。細胞を37℃、10%二酸化炭素および90%相対湿度にて24 h インキュベートした。3 uLの対照、標準、および化合物をウェル中へ分注し、30 min インキュベートし、次いで20 mM HEPES 中にて3 uLのR848アゴニスト (30 uM最終濃度) を加えた。5時間のインキュベーション後、それらを室温にて15 min 静置させた。これに10 uLのSteady-Glo基質試薬を加え、アッセイプレートを1500 rpmにて5 min 振盪した。アッセイプレートを室温にて30 min 動かさず、次いでEnVision上でプレートを読み取った。

40

【0711】

結果を以下の表中に与える。

A: IC₅₀ < 75 nM

B: IC₅₀: 75 nM ~ 150 nM

C: IC₅₀ > 150 nM

【表 1 - 1】

例番号 #	TLR7 力価	TLR8 力価
1	A	A
2	A	A
3	C	A
4	C	A
5	A	A
6	A	A
7	A	A
8	A	A
9	A	B
10	C	C
11	C	C
12	C	B
13	A	A
14	A	A
15	A	A
16	A	A
17	A	A

10

20

30

40

【表 1 - 2】

18	A	A
19	B	A
20	A	A
21	A	A
22	A	A
23	A	A
24	B	A
25	A	A
26	A	A
27	A	A
28	A	A
29	A	A
30	A	A
31	A	A
32	A	A
33	A	A
34	A	A
35	C	C

10

20

30

40

【表 1 - 3】

36	A	A
37	A	A
38	C	B
39	A	A
40	C	B
41	A	A
42	B	B
43	A	A
44	A	B
45	A	A
46	B	A
47	A	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
51	A	A
52	A	A
53	A	B

10

20

30

40

【表 1 - 4】

54	A	A
55	A	A
56	B	A
57	A	A
58	C	B
59	B	C
60	A	A
61	A	A
62	C	C
63	A	A
64	A	A
65	A	A
66	A	A
67	A	A
68	A	A
69	A	A
70	B	B
71	A	B

10

20

30

40

【表 1 - 5】

72	A	A
73	B	C
74	A	A
75	A	A
76	B	A
77	A	A
78	A	A
79	A	A
80	A	A
81	B	C
82	B	A
83	A	A
84	A	A
85	A	A
86	B	A
87	A	A
88	A	A
89	A	C

10

20

30

40

【表 1 - 6】

90	A	A
91	A	A
92	A	A
93	A	A
94	B	A
95	A	A
96	B	C
97	A	C
98	A	A
99	B	A
100	B	A
101	A	A
102	A	A
103	C	A
104	A	A
105	C	A
106	A	A
107	A	A

10

20

30

40

【表 1 - 7】

108	A	A
109	C	B
110	A	C
111	C	C
112	A	A
113	B	A
114	A	A
115	C	A
116	C	A
117	A	A
118	A	A
119	B	A
120	A	A
121	B	A
122	C	A
123	B	A
124	A	A
125	A	A

10

20

30

40

【表 1 - 8】

126	B	C
127	B	A
128	A	A
129	B	A
130	B	A
131	A	C
132	A	B
133	A	A
134	B	B
135	A	A
136	B	A
137	A	A
138	A	A
139	B	B
140	A	A
141	A	A
142	B	B
143	A	B

10

20

30

40

【表 1 - 9】

144	B	A
145	A	A
146	C	A
147	C	A
148	B	A
149	C	B
150	A	A
151	A	A
152	B	B
153	C	A
154	C	B
155	C	C
156	C	C
157	C	A
158	C	A
159	C	A
160	A	A
161	A	A

10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

162	B	C
163	A	A
164	B	B
165	A	A
166	B	A
167	A	A
168	C	B
169	A	A
170	B	A
171	A	A
172	B	C
173	A	A
174	C	B
175	B	A
176	B	A
177	B	A
178	C	A
179	A	A

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

180	A	A
181	A	A
182	A	A
183	B	B
184	C	B
185	C	B
186	A	A
187	A	A
188	A	A
189	B	A
190	B	A
191	B	B
192	A	A
193	A	A
194	B	A
195	B	B
196	C	A
197	A	A

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

198	C	C
199	B	A
200	A	A
201	A	A
202	B	A
203	B	A
204	A	A
205	A	A
206	B	B
207	C	B
208	B	A
209	B	A
210	A	A
211	A	A
212	C	A
213	C	A
214	B	A
215	B	C

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

216	A	C
217	A	A
218	A	C
219	B	C
220	A	C
221	A	C
222	A	B
223	A	A
224	A	C
225	A	A
226	A	A
227	B	A
228	A	A
229	B	A
230	A	A
231	A	A
232	A	A
233	A	A

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

234	B	B
235	B	B
236	B	B
237	A	A
238	A	A
239	A	C
240	A	A
241	A	A
242	A	A
243	B	C
244	A	A
245	A	A
246	A	A
247	A	A
248	B	A
249	A	A
250	A	A
251	C	C

10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

252	B	A
253	A	A
254	A	C
255	A	A
256	A	A
257	A	A
258	A	C
259	A	C
260	B	C
261	A	A
262	A	A
263	A	A
264	A	A
265	A	A
266	B	C
267	A	A
268	A	A
269	C	C

10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

270	A	A
271	A	A
272	A	A
273	A	A
274	A	A
275	A	A
276	A	B
277	A	A
278	C	C
279	B	C
280	B	C
281	C	C
282	B	C
283	C	C
284	A	B
285	C	C
286	C	C
287	B	B

10

20

30

40

【表 1 - 1 7】

288	A	A
289	A	A
290	A	A
291	A	A
292	A	A
293	A	A
294	A	A
295	A	A
296	A	A
297	A	A
298	A	A
299	A	A
300	A	B
301	A	A
302	C	C
303	A	A
304	A	A
305	A	A

10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

306	A	A
307	A	A
308	A	A
309	A	A
310	A	A
311	A	A
312	A	C
313	A	A
314	C	C
315	A	A
316	B	C
317	A	B
318	C	C
319	A	A
320	C	C
321	B	C
322	A	A
323	A	A

10

20

30

40

【表 1 - 1 9】

324	A	A
325	A	A
326	B	A
327	A	A
328	A	B
329	B	A
330	A	A
331	A	B
332	B	A
333	B	A
334	C	A
335	B	A
336	A	A
337	A	A
338	A	A
339	C	A
340	C	A
341	C	A

10

20

30

40

【表 1 - 2 0】

342	A	A
343	A	A
344	A	A
345	A	A
346	A	A
347	A	A
348	A	C
349	B	B
350	C	C
351	A	A
352	C	C
352	A	A
354	B	C
355	A	A
356	A	A
357	A	A
358	A	A
359	A	A

10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

360	A	A
361	A	B
362	A	C
363	A	C
364	A	C
365	A	A
366	A	A
367	B	A
368	A	A
369	A	A
370	A	A
371	C	A
372	B	A
373	C	C
374	C	B
375	C	C
376	C	C
377	C	C

10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

378	C	C
379	C	C
380	C	C
381	C	C
382	C	C
383	C	C
384	A	C
385	C	A
386	C	A
387	B	B
388	C	C

10

20

【0712】

例 391 . 医薬調製物

(A) 注射バイアル：2回蒸留 (bidistilled) した水中 100 g の本発明による活性成分および 5 g のリン酸水素二ナトリウムの溶液を、2 N 塩酸を使用して pH 6.5 へ調整し、滅菌濾過して注射バイアル中へ移し、滅菌条件下で凍結乾燥させて滅菌条件下で密封する。各注射バイアルは 5 mg の活性成分を含有する。

30

【0713】

(B) 座薬：20 g の本発明による活性成分の混合物を、100 g の大豆レシチンおよび 1400 g のココアバターと溶融させて鑄型中へ注ぎ、冷却する。各座薬は 20 mg の活性成分を含有する。

【0714】

(C) 溶液：溶液を、940 ml の 2 回蒸留した水中 1 g の本発明による活性成分、9.38 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ および 0.1 g の塩化ベンザルコニウムから調製する。pH を 6.8 へ調整して溶液を最大 1 l にし、放射線によって滅菌する。この溶液は、点眼薬の形態で使用し得るものである。

40

【0715】

(D) 軟膏：500 mg の本発明による活性成分を、99.5 g のワセリンと無菌条件下で混合する。

【0716】

(E) 錠剤：1 kg の本発明による活性成分、4 kg のラクトース、1.2 kg のジャガイモのデンプン、0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムの混合物を圧縮して、各錠剤が 10 mg の活性成分を含有するような従来のやり方で錠剤が与えられる。

【0717】

50

(F) コーティングされた錠剤：錠剤を、例 E に類似して圧縮し、続いてスクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび染料のコーティングを用いて従来のやり方でコーティングする。

【0718】

(G) カプセル：2 kg の本発明による活性成分を、各カプセルが 20 mg の活性成分を含有するような従来のやり方で硬ゼラチンカプセル中へ導入する。

【0719】

(H) アンブル：60 l の 2 回蒸留した水中 1 kg の本発明による活性成分の溶液を、滅菌濾過してアンブル中へ移し、滅菌条件下で凍結乾燥させて、滅菌条件下で密封する。各アンブルは 10 mg の活性成分を含有する。

10

【0720】

(I) 吸入スプレー：14 g の本発明による活性成分を、10 l の等張 NaCl 溶液に溶解し、この溶液を市販のポンプ機構付スプレー容器中へ移す。溶液は口または鼻の中へスプレーされ得るものである。1 回のスプレー発射（約 0.1 ml）は約 0.14 mg の用量に対応する。

【0721】

本発明の数多の態様が本明細書に記載されているが、ベーシックな例が変更されることで本発明の化合物および方法を利用する他の態様を提供してもよいことは明らかである。したがって、本発明の範囲が、例として表される特定の態様によるよりはむしろ、添付のクレームによって定義されるべきであることは、解されるであろう。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2019/070312

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D401/04	C07D401/14	C07D405/14
C07D471/04	C07D471/10	C07D495/10
		A61P35/00
		A61K31/519
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 A61P A61K		
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	CN 104 557 913 A (SHANGHAI HUILUN LIFE SCIENCE & TECHNOLOGY CO LTD) 29 April 2015 (2015-04-29) Claim 1; claim 2: compounds I-2, I-4 to I-6, I-18, I-20, I-21, I-28 to I-30; claims 15, 25.	1-3,5, 25,27-30
X	CN 106 632 089 A (SUN YAT-SEN UNIV) 10 May 2017 (2017-05-10) Claim 1; claim 6, formula 2; paragraphs 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122.	1-5,20, 22
X	US 2017/001976 A1 (KRAINC DIMITRI [US] ET AL) 5 January 2017 (2017-01-05) Abstract; claims 1, 10; pages 21-38; compounds 23, 26, 29, 38, 82, 83, 87.	1-4,20, 22,25, 27,28,30
	----- -/-- -----	
<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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
20 September 2019	02/10/2019	
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 Weisbrod, Thomas	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2019/070312

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>WO 2017/031427 A1 (3-V BIOSCIENCES INC [US]) 23 February 2017 (2017-02-23) Abstract; claims 1, 38, 55, 60, 61, 76, 78, 83; examples 2-7, 12-14, 19, 21, 22.1, 22, 23.4, 23, 24.4, 24.5, 24.6, 24-26, 28.2, 28.3, 27, 30, 32.5, 32, 33-39.</p> <p>-----</p>	1-3,5,7, 25,27-30
X	<p>WO 2017/106607 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; SHERER BRIAN A [US]; BRUGGER NADIA [US]) 22 June 2017 (2017-06-22) cited in the application Abstract; paragraphs 48-108; paragraph 109; compounds 1-591; paragraph 113; paragraphs 128-129.</p> <p>-----</p>	1-30
X	<p>WO 2015/057655 A1 (EISAI R&D MAN CO LTD [JP]; HAWKINS LYNN [US]) 23 April 2015 (2015-04-23) Abstract; claims 1-2, 4, 6-8; drawings 10-37.</p> <p>-----</p>	1-7, 25-28,30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2019/070312**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.: 1-8, 10, 11, 16-30(all partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2019/ 070312

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-30

relating to compounds (I).

1.1. claims: 1-11, 24-30(all partially)

relating to compounds (I-a) wherein R1 = -CF₃.

1.2. claims: 1-11, 24-30(all partially)

relating to compounds (I-a) wherein R1 = -OMe.

1.3. claims: 12-15(completely); 1-7, 24-30(partially)

relating to compounds (I-b).

International Application No. PCT/EP2019/070312

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-8, 10, 11, 16-30(all partially)

Claim 1 and dependent claims thereof relate to an extremely large number of possible compounds (I). They contain a plethora of options, variables, open-ended values and possible permutations, whereas support within the meaning of Article 6 and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found for only a small proportion of such compounds (I) with a specific combination of rings A and B. Furthermore, the claims comprise unusual embodiments wherein X = NR₄, S(R₄), and S(R₄)₂ and R₄ = halogen, CN or NO₂ or wherein R = C₃, C₄, and C₅ aryl. The application however does not disclose how such embodiments might be prepared.

In addition, the initial phase of the search revealed already a very large number of documents relevant to the issue of novelty of claims 1-8, 10-11, 16-23, and 25-30. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).

For these reasons the ISA has issued only a partial search report, insofar as the claims relate to compounds (I-a) according to claim 9 and compounds (I-b) according to claims 12-15. This corresponds with a full search of claims 9 and 12-15 and including the preliminary phase of the search to a partial search of claims 1-8, 10-11, and 16-30.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2019/070312

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 104557913	A	29-04-2015	NONE	

CN 106632089	A	10-05-2017	NONE	

US 2017001976	A1	05-01-2017	CN 108290855 A	17-07-2018
			EP 3317265 A1	09-05-2018
			JP 2018525345 A	06-09-2018
			US 2017001976 A1	05-01-2017
			US 2019062303 A1	28-02-2019
			WO 2017004405 A1	05-01-2017

WO 2017031427	A1	23-02-2017	NONE	

WO 2017106607	A1	22-06-2017	AU 2016371014 A1	31-05-2018
			BR 112018011556 A2	27-11-2018
			CA 3005766 A1	22-06-2017
			CL 2018001624 A1	21-09-2018
			CN 108699032 A	23-10-2018
			EP 3390389 A1	24-10-2018
			JP 2018537501 A	20-12-2018
			KR 20180094939 A	24-08-2018
			PH 12018501068 A1	21-01-2019
			SG 11201804170R A	28-06-2018
			TW 201730175 A	01-09-2017
			US 2017174653 A1	22-06-2017
			WO 2017106607 A1	22-06-2017

WO 2015057655	A1	23-04-2015	AU 2014334551 A1	25-02-2016
			CA 2920791 A1	23-04-2015
			CN 105636945 A	01-06-2016
			CN 107935988 A	20-04-2018
			EP 3057948 A1	24-08-2016
			ES 2670550 T3	30-05-2018
			IL 243926 A	30-06-2019
			JP 6483666 B2	13-03-2019
			JP 2016539079 A	15-12-2016
			KR 20160068775 A	15-06-2016
			MX 363708 B	29-03-2019
			RU 2016118624 A	17-11-2017
			US 2016176841 A1	23-06-2016
			WO 2015057655 A1	23-04-2015

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 471/18 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 2 0
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/18	
C 0 7 D 495/10 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 495/10	
	C 0 7 D 471/10	1 0 1

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, G T, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

2 . S p a n

(72)発明者 シェーラー, ブライアン

アメリカ合衆国 ニュー ハンプシャー州 0 3 0 6 2、ナシュア、ハリス ロード 5 7

(72)発明者 ラン, ルロックシ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 2 4 5 2、ウォルサム、クロックタワー ドライブ 2 0 4、ユニット 6 3 0 9

(72)発明者 ブルガー, ナディア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 0、ケンブリッジ、ハスケル ストリート 7

(72)発明者 チェン, シアオリン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 7、チェストナット ヒル、ハーモンド ポンド パークウェイ 2 5 0、ユー 9 0 6 エス

(72)発明者 トウレ, モマール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01821、ビレリカ、コンコード ロード 158、 -
エイチ26

(72)発明者 クリアリー, エスター

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02144、サマービル、アーヴィントン ロード 32

(72)発明者 デゼルム, リスベズ セレステ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 2176、メルローズ、サウス ハイ ストリート 33
エイ

(72)発明者 ワン, イエンピン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01821、ビレリカ、ケンマー ドライブ 18、 - #
166

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB02 BB09 CC22 CC25 CC31 CC34 CC42
CC52 CC64 CC72 CC78 CC79 CC91 CC92 DD10 EE01
4C065 AA05 AA09 AA16 BB09 BB10 CC01 DD02 DD03 EE02 HH08
KK06 LL01 PP08 QQ05
4C071 AA04 BB01 CC01 CC21 EE11 FF01 JJ05 KK14 LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC52 BC73 CB09 GA02 GA04 GA07
GA09 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA16 ZA66 ZA81
ZA89 ZA96 ZB15 ZB26 ZC35 ZC42