

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7487421号
(P7487421)

(45)発行日 令和6年5月20日(2024.5.20)

(24)登録日 令和6年5月10日(2024.5.10)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 6 H
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
C 0 7 D	491/048 (2006.01)	C 0 7 D	491/048 C S P
A 6 1 K	31/5355(2006.01)	A 6 1 K	31/5355
請求項の数 44 (全195頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2023-535834(P2023-535834)	(73)特許権者	500049716
(86)(22)出願日	令和3年12月15日(2021.12.15)		アムジエン・インコーポレーテツド
(65)公表番号	特表2023-550530(P2023-550530 A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 3 2 0, サウザンド オークス, ワン アムジエン センター ドライブ
(43)公表日	令和5年12月1日(2023.12.1)	(74)代理人	110001173
(86)国際出願番号	PCT/US2021/063540		弁理士法人川口国際特許事務所
(87)国際公開番号	WO2022/132914	(72)発明者	ブッカー, ション
(87)国際公開日	令和4年6月23日(2022.6.23)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0-1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・ストップ・2 8-5-エイ、ワン・アムジエン・センター・ドライブ
審査請求日	令和5年9月19日(2023.9.19)	(72)発明者	ブルボー, マシュー・ポール
(31)優先権主張番号	63/126,416		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1
(32)優先日	令和2年12月16日(2020.12.16)		最終頁に続く
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
早期審査対象出願			

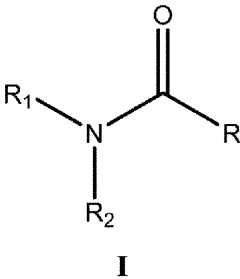
(54)【発明の名称】 P R M T 5 阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



(式中、R₁、R₂及びそれらが結合されている窒素原子は、飽和である5、6又は7員環を形成し、前記5員環は、Nから選択される0又は1つの追加のヘテロ原子を含み、前記6員環は、O、N又はSから独立して選択される0、1又は2つの追加のヘテロ原子を含み、前記S原子は、1つのオキソ基で任意選択的に置換されており、前記7員環は、O又はNから独立して選択される0、1又は2つの追加のヘテロ原子を含み；

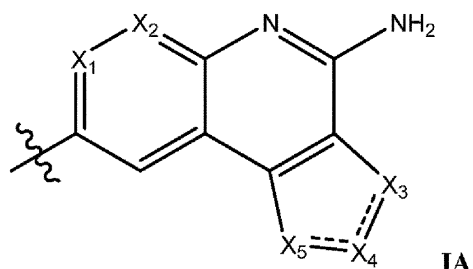
R₁、R₂及びそれらが結合されている前記窒素原子によって形成される前記環は、0、1、2又は3つのR³で置換され得；

R^3 は、それぞれの場合において、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)OC_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び芳香族である 5 又は 6 員環から選択され、前記 5 員環は、N 及び S から独立して選択される、0、1 又は 2 つのヘテロ原子を含み、前記 6 員環は、N から選択される 0、1 又は 2 つのヘテロ原子を含み、前記 6 員環は、1 つ以上の R^a で任意選択的に置換され得、

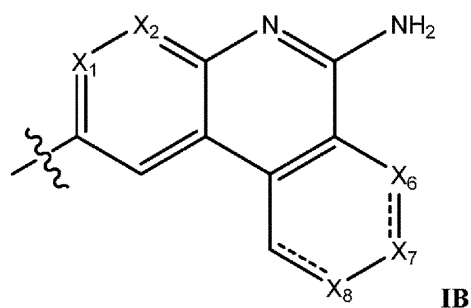
R^a は、それぞれの場合において、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ペンタフルオロスルファニル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルから独立して選択され；

R は、式 I A 及び I B：

【化 2】



及び



から選択される三環であり、ここで、

【化 3】



は、単結合又は二重結合であり、

X_1 及び X_2 は、それぞれの場合において、N 及び C から選択され； X_1 及び X_2 の両方は、同時に N ではあり得ず、並びに X_1 が C である場合、それは、 $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロで任意選択的に置換され得；

X_6 、 X_7 及び X_8 は、それぞれの場合において、N 及び C から選択され；

X_6 及び X_7 の両方並びに X_7 及び X_8 の両方は、同時に N ではあり得ず；

X_3 、 X_4 及び X_5 は、それぞれの場合において、O、S、C 及び任意選択的に置換されている N から選択され、前記置換基は、 $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される）

の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

R は、式 I A

10

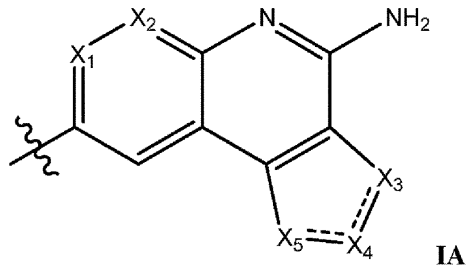
20

30

40

50

【化 4】



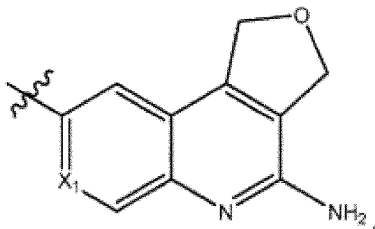
10

の三環である、請求項 1 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもの
のいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

R は、

【化 5】



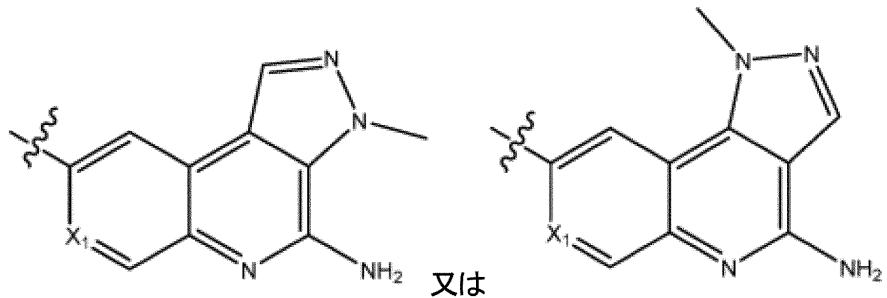
20

である、請求項 2 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもの
のいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 4】

R は、

【化 6】



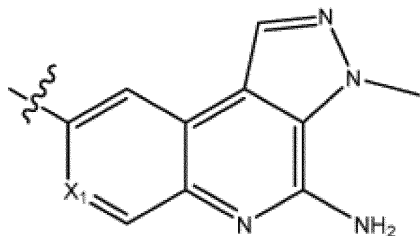
30

である、請求項 2 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもの
のいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 5】

R は、

【化 7】



40

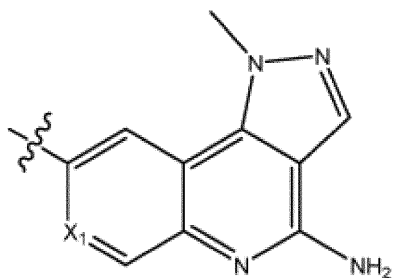
50

である、請求項 4 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のものいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 6】

R は、

【化 8】



10

である、請求項 4 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のものいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 7】

X₁ は、C である、請求項 5 及び 6 のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のものいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 8】

X₁ は、ハロで置換されている、請求項 7 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のものいずれかの薬学的に許容できる塩。

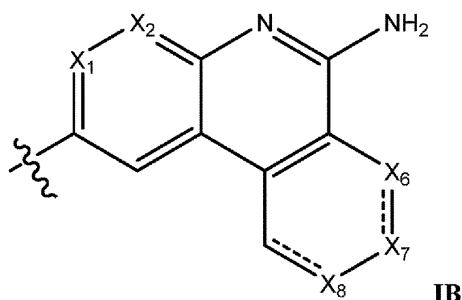
【請求項 9】

X₁ は、N である、請求項 5 及び 6 のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のものいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 10】

R は、式 I B

【化 9】



30

の三環である、請求項 1 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のものいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 11】

X₁ は、N である、請求項 10 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のものいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 12】

X₇ は、N である、請求項 11 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のものいずれかの薬学的に許容できる塩。

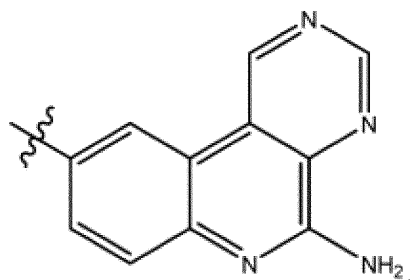
【請求項 13】

R は、

40

50

【化 1 0】



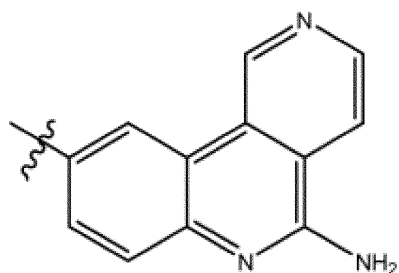
である、請求項 1 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもの
のいずれかの薬学的に許容できる塩。

10

【請求項 1 4】

R は、

【化 1 1】



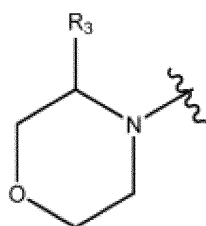
20

である、請求項 1 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもの
のいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 5】

R₁、R₂ 及びそれらが結合されている前記窒素原子は、飽和であり、且つ O、N 又は
S から独立して選択される 0、1 又は 2 つの追加のヘテロ原子を含む 6 員環を形成し、前
記 6 員環が、

【化 1 2】



30

である、請求項 1 0 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもの
のいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 6】

R³ は、1 つ以上の R^a で任意選択的に独立して置換されているフェニル、ピリジニル
、ピリダジニル又はピリミジニルである、請求項 1 5 に記載の化合物、その互変異性体、
その立体異性体又は前述のもの
のいずれかの薬学的に許容できる塩。

40

【請求項 1 7】

R³ は、1 つ以上の R^a で任意選択的に独立して置換されているフェニルである、請求項
1 6 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもの
のいずれかの薬学
的に許容できる塩。

【請求項 1 8】

R^a は、C₁~6 ハロアルキル又は -O C₁~3 ハロアルキルである、請求項 1 7 に記載
の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもの
のいずれかの薬学的に許容で
きる塩。

50

【請求項 19】

X_1 は、ハロで任意選択的に置換されている C である、請求項 3 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

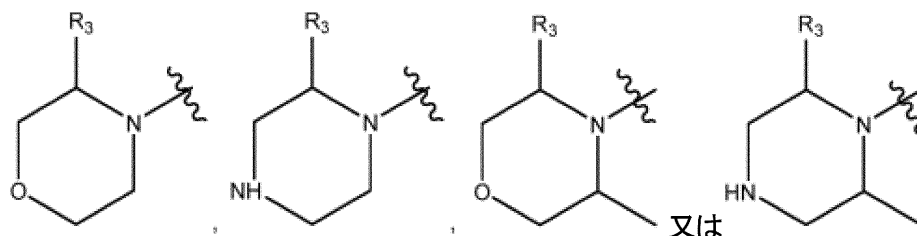
【請求項 20】

ハロは、Cl 又は F である、請求項 19 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 21】

R_1 、 R_2 及びそれらが結合されている窒素原子は、飽和であり、且つ O、N 又は S から独立して選択される 0、1 又は 2 つの追加のヘテロ原子を含む 6 員環を形成し、前記 6 員環は、

【化 13】

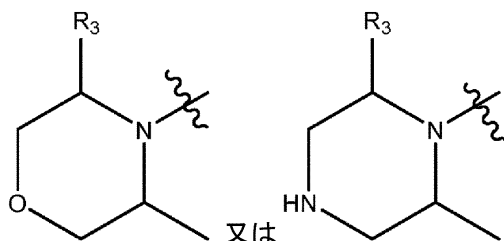


である、請求項 19 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 22】

前記 6 員環は、

【化 14】



である、請求項 19 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 23】

R^3 は、1 つ以上の R^a で任意選択的に独立して置換されているフェニル、ピリジニル、ピリダジニル又はピリミジニルである、請求項 21 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 24】

R_1 、 R_2 及びそれらが結合されている窒素原子は、ピロリジニルを形成する、請求項 19 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 25】

R^3 は、1 つ以上の R^a で任意選択的に独立して置換されているフェニルである、請求項 23 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 26】

R^a は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル又は $-OC_{1\sim3}$ ハロアルキルである、請求項 25 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 27】

X₁ は、C₁～₃ アルキル又はハロで任意選択的に置換されている C である、請求項 3 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 28】

C₁～₃ アルキルは、メチルである、請求項 27 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 29】

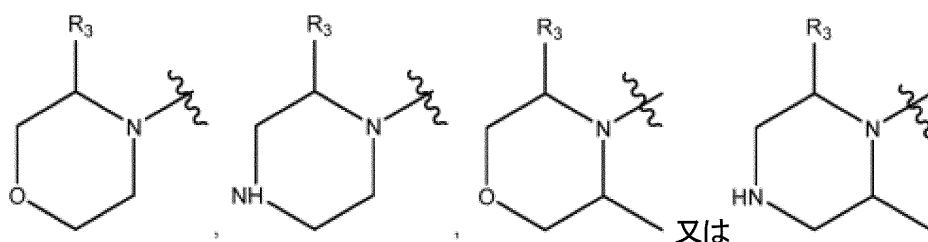
ハロは、Cl 又は Br である、請求項 27 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 30】

X₁ は、N である、請求項 3 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 31】

R₁、R₂ 及びそれらが結合されている窒素原子は、飽和であり、且つ O、N 又は S から選択される 0、1 又は 2 つの追加のヘテロ原子を含む 6 員環を形成し、前記 6 員環は、
【化 15】



である、請求項 27 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 32】

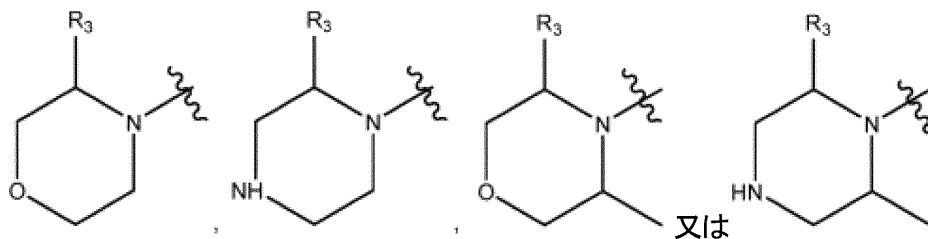
R³ は、1 つ以上の R^a で任意選択的に置換されているフェニル、ピリジニル、ピリダジニル及びピリミジニルから独立して選択される、請求項 31 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 33】

R^a は、それぞれの場合において、ハロ、CN、C₁～₆ アルキル、C₁～₆ ハロアルキル、-OC₁～₃ アルキル及び-OC₁～₃ ハロアルキルから選択される、請求項 32 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 34】

R₁、R₂ 及びそれらが結合されている窒素原子は、飽和であり、且つ O、N 又は S から選択される 0、1 又は 2 つの追加のヘテロ原子を含む 6 員環を形成し、前記 6 員環は、
【化 16】



である、請求項 30 に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 35】

R³は、1つ以上のR^aで任意選択的に置換されているフェニル、ピリジニル、ピリダジニル及びピリミジニルから独立して選択される、請求項34に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 36】

R^aは、それぞれの場合において、ハロ、CN、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、-OC₁~₃アルキル及び-OC₁~₃ハロアルキルから独立して選択される、請求項35に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 37】

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-(シクロプロピルオキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(6-(2,2-トリフルオロエトキシ)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン;

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S,5S)-3-メチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタノン;

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン;

[(3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン;

(4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン;

10

20

30

40

50

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル)メタノン;及び

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン

10

から選択される化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項38】

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-(シクロプロピルオキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン;

20

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン;

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン;

30

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S,5S)-3-メチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタノン;

40

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタノン;

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン;

[(3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン;

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン;

50

(4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン;

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル)メタノン;及び

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン

から選択される化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項39】

請求項1、37又は38に記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項40】

(5-アミノピリミド[4,5-c][1,7]ナフチリジン-9-イル)((3S)-3-(4-トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノンである化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項41】

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノンである化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項42】

(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノンである化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項43】

(S)-4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノンである化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項44】

(R)-4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノンである化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2020年12月16日に出願された米国仮特許出願第63/126,416号明細書の利益を主張し、それは、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

遺伝子発現のエピジェネティック調節は、タンパク質産生及び細胞分化の重要な生物学

10

20

30

40

50

的決定因子であり、多くのヒト疾患において重要な病因的役割を果たしている。

【0003】

エピジェネティック調節は、遺伝物質を、そのヌクレオチド配列を変化させることなく遺伝的に修飾することを含む。通常、エピジェネティック調節は、DNA及びタンパク質（例えば、ヒストン）の選択的且つ可逆的な修飾（例えば、メチル化）によって媒介され、これは、クロマチンの転写活性状態と不活性状態との間の立体構造転移を制御する。これらの共有結合修飾は、メチルトランスフェラーゼ（例えば、PRMT5）などの酵素によって制御することができ、それらの酵素の多くは、ヒト疾患を引き起こし得る特定の遺伝子変化に関連する。PRMT5は、増殖性障害、代謝障害及び血液障害などの疾患に影響を及ぼす。

【0004】

腫瘍抑制遺伝子のホモ接合性欠失は、癌の主要促進因子であり、腫瘍抑制因子にゲノム上で密接して位置するパッセンジャー遺伝子の付随的な喪失をもたらすことが多い。これらのパッセンジャー遺伝子の欠失は、腫瘍細胞に特異的な治療的に扱いやすい脆弱性を生じさせ得る。周知の腫瘍抑制因子CDKN2A（サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A）を保有する染色体9p21遺伝子座のホモ接合性欠失は、全腫瘍の15%に存在し、メチオニン及びアデニンサルベージ経路における主要酵素であるパッセンジャー遺伝子MTAP（メチルチオアデノシンホスホリラーゼ）の欠失を含むことが多い。MTAPの欠失は、その基質であるメチルチオアデノシン（MTA）の蓄積をもたらす。MTAは、II型メチルトランスフェラーゼPRMT5のメチルドナー基質であるS-アデノシルメチオニン（SAM）と密接な構造的類似性を共有する。MTAPの喪失によって促進されるMTAレベルの上昇は、PRMT5への結合についてSAMと選択的に競合し、メチルトランスフェラーゼを、更なるPRMT5阻害を受けやすい低形質状態にする。大型腫瘍細胞株パネルにおいて実施された複数のゲノムスケールのshRNAドロップアウトスクリーニングは、MTAP喪失と、PRMT5に対する細胞株依存性との間の強い相関関係を明らかにし、この代謝脆弱性の強さを更に浮き彫りにした。しかしながら、PRMT5は、既知の細胞必須遺伝子であり、条件的PRMT5ノックアウト及びsiRNAノックダウン研究では、正常組織におけるPRMT5の阻害は、重大な問題点を伴い得ることが示唆されている（例えば、汎血球減少症、不妊症、骨格筋減少、心肥大）。したがって、この代謝脆弱性を利用し、正常組織（MTAP WT）のPRMT5を温存しながら、MTAPヌル腫瘍のPRMT5を優先的に標的とするための新規戦略が必要とされている。MTA協同性低分子阻害剤によるPRMT5の標的化により、MTAPヌル腫瘍細胞中で豊富なPRMT5のMTA結合状態を優先的に標的とすることができ、同時にMTAPがインタクトであり、MTAレベルが低い正常細胞に対する治療指数を改善させる。

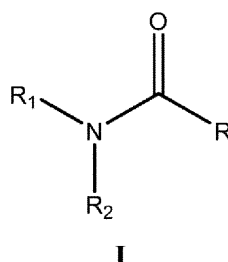
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

一態様では、本発明は、式I

【化1】



（式中、R¹、R²及びそれらが結合されている窒素原子は、飽和又は部分飽和であり得、且つO、N又はSから選択される、同じ又は異なる0、1又は2つの追加のヘテロ原子を含む5、6又は7員環を形成し、S原子は、1又は2つのオキソ基で任意選択的に置換

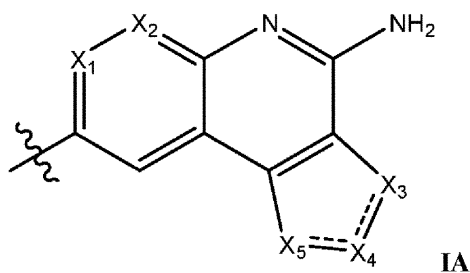
されており；

R^1 、 R^2 及びそれらが結合されている窒素原子によって形成される環は、0、1、2 又は 3 つの R^3 で置換され得；

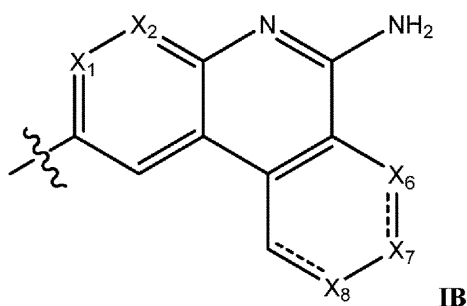
R^3 は、それぞれの場合において、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-O$ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O$ $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)$ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)$ $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)$ O $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)$ O $C_1 \sim 6$ ハロアルキル並びに飽和、部分飽和又は芳香族であり得、且つ O、N 及び S から選択される、同じ又は異なる 0、1 又は 2 つのヘテロ原子を含む 5 又は 6 員環から選択され得、環は、1 つ以上の R^a で任意選択的に置換されており、 R^a は、それぞれの場合において、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ペンタフルオロスルファニル、 $-O$ $C_1 \sim 3$ アルキル及び $-O$ $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され；

R は、式 I A 及び I B：

【化 2】



及び



から選択される三環であり、ここで、

【化 3】



は、単結合又は二重結合であり、

X^1 、 X^2 、 X^6 、 X^7 及び X^8 は、それぞれの場合において、任意選択的に置換されている N 及び C から選択され、置換基は、 $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され；

X^1 及び X^2 の両方は、同時に N ではあり得ず、且つ X^6 及び X^7 並びに X^7 及び X^8 は、同時に N ではあり得ず；

更に、 X^1 が C である場合、それは、ハロで任意選択的に置換され得；

X^3 、 X^4 及び X^5 は、それぞれの場合において、任意選択的に置換されている C、O、N 及び S から選択され、置換基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $C_1 \sim 3$ アルキル (OH) から選択され、アルキルは、ハロで任意選択的に置換され得る)

の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩を提供する。

【0006】

一実施形態では、本発明は、R が、式 I A

10

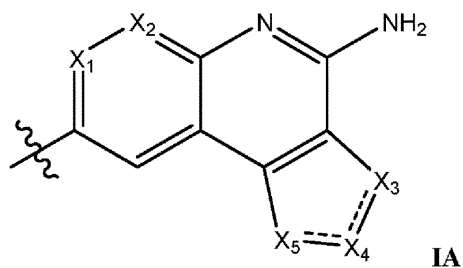
20

30

40

50

【化 4】



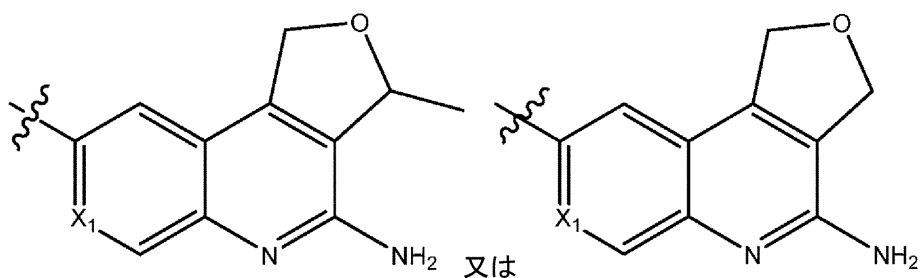
10

の三環である化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩を提供する。

【0007】

一実施形態では、Rは、

【化 5】



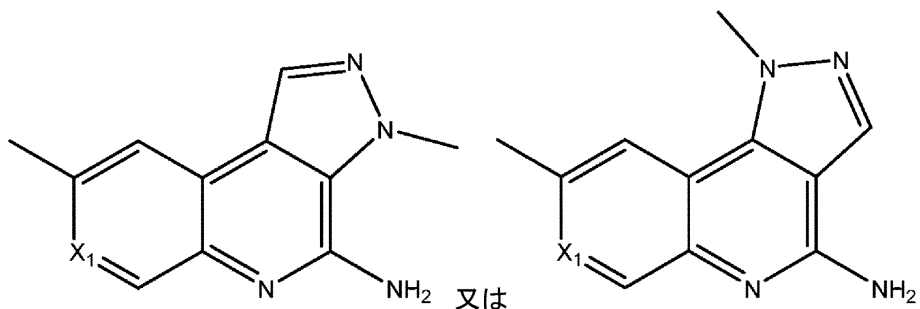
20

であり得る。

【0008】

別の実施形態では、Rは、

【化 6】



30

であり得る。

【0009】

本発明は、X¹がCである化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩を更に提供する。一実施形態では、X¹は、ハロで置換され得る。

40

【0010】

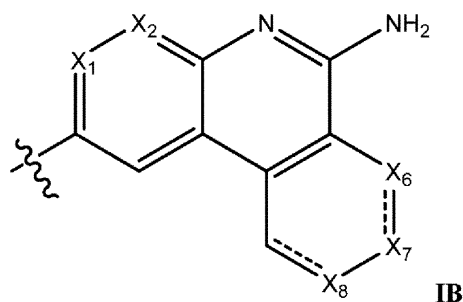
一態様では、X¹は、Nであり得る。

【0011】

本発明は、Rが、式 I B

50

【化 7】



10

の三環である化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩を開示する。

【0012】

一実施形態では、 X^1 は、Nであり得る。別の実施形態では、 X^7 は、Nであり得る。

【0013】

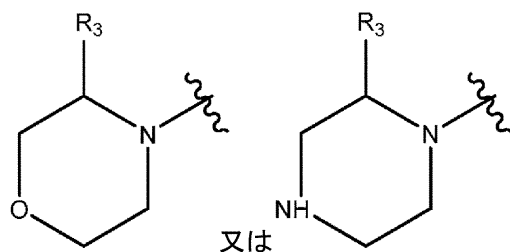
本発明は、 R^1 、 R^2 及びそれらが結合されている窒素原子が、飽和又は部分飽和であり得、且つO、N又はSから選択される0、1又は2つの追加のヘテロ原子を含む6員環を形成する化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩を提供する。

【0014】

一実施形態では、6員環は、

20

【化 8】



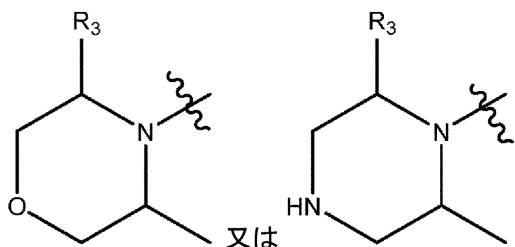
30

であり得る。

【0015】

別の実施形態では、6員環は、

【化 9】



40

である。

【0016】

一態様では、 R^3 は、1つ以上の R^a で任意選択的に置換されているフェニル、ピリジニル、ピリダジニル又はピリミジニルであり得る。

【0017】

一実施形態では、 R^3 は、 R^a で任意選択的に置換されているフェニルであり得る。更なる実施形態では、 R^a は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり得る。別の実施形態では、 R^a は

50

、ペンタフルオロスルファニルであり得る。

【0018】

別の実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^a で任意選択的に置換されているピリジニルであり得る。更なる実施形態では、 R^a は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり得る。別の実施形態では、 R^a は、ペンタフルオロスルファニルであり得る。

【0019】

上記で開示された態様と実施形態との間の可能な全ての組み合わせが本発明に含まれる。

【0020】

一態様では、本発明は、下記から選択される化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩を提供する：

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c]キノリン-8-イル)((3R, 5S)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]ナフチリジン-8-イル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]ナフチリジン-8-イル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]ナフチリジン-8-イル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]ナフチリジン-8-イル)((3R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]ナフチリジン-8-イル)((3R, 5S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]ナフチリジン-8-イル)((3R, 5S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]ナフチリジン-8-イル)((3R, 5S)-3-(6-クロロ-3-ピリジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]ナフチリジン-8-イル)((3R, 5S)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]ナフチリジン-8-イル)((3R, 5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]ナフチリジン-8-イル)((3R, 5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]ナフチリジン-8-イル)((3R, 5S)-3-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]

10

20

30

40

50

ナフチリジン-8-イル) ((3S)-3-(4-(ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) ((3S)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) ((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) ((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) ((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) ((3S)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) ((3S)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) ((3S,5R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) ((3S,5R)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) ((3S,5R)-3-(6-クロロ-3-ピリジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) ((3S,5R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) ((3S,5R)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) ((3S,5R)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) ((3S,5R)-3-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル) ((2R,4R)-4-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-1-ピロリジニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル) ((2R,4S)-4-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-1-ピロリジニル)メタノン、

((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル) ((2S,4R)-4-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-1-ピロリジニル)メタノン、

10

20

30

40

50

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((2 S, 4 S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - ピロリジニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R) - 3 - (6 - エトキシ - 3 - ピリダジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 3 a R, 6 a R) - 3 - フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1 (2 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 3 a R, 6 a S) - 3 - フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1 (2 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 3 a R, 7 a R) - 3 - フェニルヘキサヒドロピラノ [4, 3 - b] ピロール - 1 (4 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 3 a R, 7 a S) - 3 - フェニルヘキサヒドロピラノ [4, 3 - b] ピロール - 1 (4 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 3 a S, 6 a R) - 3 - フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1 (2 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 3 a S, 6 a S) - 3 - フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1 (2 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 3 a S, 7 a R) - 3 - フェニルヘキサヒドロピラノ [4, 3 - b] ピロール - 1 (4 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 3 a S, 7 a S) - 3 - フェニルヘキサヒドロピラノ [4, 3 - b] ピロール - 1 (4 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 4 R) - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 4 R) - 3, 4 - ジフェニル - 1 - ピロリジニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 4 S) - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル) メタノン、

10

20

30

40

50

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 4 S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 4 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピロリジニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 5 S) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 5 S) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 5 S) - 3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリダジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 5 S) - 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 5 S) - 3 - (6 - エトキシ - 3 - ピリダジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (5 - (トリフルオロメトキシ) - 2 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - (4 - (ペンタフルオロエチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - (4 - (ペンタフルオロ - λ^6 - スルファニル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル) - 4 - モ

10

20

30

40

50

ルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - (6 - エトキシ - 3 - ピリダジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - フルオロ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - ピロリジニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - ピロリジニル) メタノン、

10

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 3 a R, 6 a R) - 3 - フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1 (2 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 3 a R, 6 a S) - 3 - フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1 (2 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 3 a R, 7 a R) - 3 - フェニルヘキサヒドロピラノ [4, 3 - b] ピロール - 1 (4 H) - イル) メタノン、

20

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 3 a R, 7 a S) - 3 - フェニルヘキサヒドロピラノ [4, 3 - b] ピロール - 1 (4 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 3 a S, 6 a R) - 3 - フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1 (2 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 3 a S, 6 a S) - 3 - フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1 (2 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 3 a S, 7 a R) - 3 - フェニルヘキサヒドロピラノ [4, 3 - b] ピロール - 1 (4 H) - イル) メタノン、

30

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 3 a S, 7 a S) - 3 - フェニルヘキサヒドロピラノ [4, 3 - b] ピロール - 1 (4 H) - イル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 4 R) - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 4 R) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル) メタノン、

40

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 4 R) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピロリジニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (4 - メチルフェニル) - 1 - ピロリジニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 4 S) - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル) メタノン、

((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン -

50

8-イル) ((3S, 4S) - 3, 4-ジフェニル-1-ピロリジニル) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-
 8-イル) ((3S, 5R) - 3 - (2-フルオロ-4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
 ニル) - 5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-
 8-イル) ((3S, 5R) - 3 - (2-フルオロ-4 - (トリフルオロメチル) フェニ
 ル) - 5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-
 8-イル) ((3S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 3-ピリダジニル)
 - 5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-
 8-イル) ((3S, 5R) - 3 - (6-クロロ-3-ピリジニル) - 5-メチル-4-
 モルホリニル) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-
 8-イル) ((3S, 5R) - 3 - (6-エトキシ-3-ピリダジニル) - 5-メチル-
 4-モルホリニル) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-
 8-イル) ((3S, 5R) - 3-メチル-5 - (5 - (トリフルオロメトキシ) - 2-
 ピリジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-
 8-イル) ((3S, 5R) - 3-メチル-5 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2-ピ
 リジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-
 8-イル) ((3S, 5R) - 3-メチル-5 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3-ピ
 リジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-
 8-イル) ((4R) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 3, 3-ジメチル-1-ピロリ
 ジニル) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-
 8-イル) ((4S) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 3, 3-ジメチル-1-ピロリ
 ジニル) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-
 8-イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2-ピリジニル) - 1-アゼチジニル
) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-
 c] キノリン-8-イル) ((3R, 5S) - 3-メチル-5 - (6 - (3, 3, 3-トリ
 フルオロプロポキシ) - 3-ピリダジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-
 c] キノリン-8-イル) ((3S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 3-
 ピリダジニル) - 5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、
 ((3R) - 4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-
 c] キノリン-8-イル) ((3S, 5R) - 3 - (6-メトキシ-3-ピリダジニル)
 - 5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、
 ((3S) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7]
 ナフチリジン-8-イル) ((3R) - 3 - (4-フルオロ-3 - (トリフルオロメチル
) フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、
 ((3S) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7]
 ナフチリジン-8-イル) ((3R, 5S) - 3 - (2-フルオロ-4 - (トリフルオロ
 メトキシ) フェニル) - 5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、
 ((3S) - 4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7]

10

20

30

40

50

ナフチリジン-8-イル) ((3R, 5S)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン、
 ((3S)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]
 ナフチリジン-8-イル) ((3R, 5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 ((3S)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]
 ナフチリジン-8-イル) ((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 ((3S)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]
 ナフチリジン-8-イル) ((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 ((3S)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]
 ナフチリジン-8-イル) ((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 ((3S)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]
 ナフチリジン-8-イル) ((3S, 5R)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン、
 ((3S)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]
 ナフチリジン-8-イル) ((3S, 5R)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン、
 ((3S)-4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7]
 ナフチリジン-8-イル) ((3S, 5R)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7] ナフチリジン-8-イル)
 ((1R, 3S)-1-オキシド-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-チオモルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7] ナフチリジン-8-イル)
 ((1S, 3S)-1-オキシド-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-チオモルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7] ナフチリジン-8-イル)
 ((2S)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペラジニル)メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7] ナフチリジン-8-イル)
 ((2R)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペラジニル)メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7] ナフチリジン-8-イル)
 ((3R)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7] ナフチリジン-8-イル)
 ((3R)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7] ナフチリジン-8-イル)
 ((3R)-3-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7] ナフチリジン-8-イル)
 ((3R)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c][1, 7] ナフチリジン-8-イル)
 ((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)-2-チオフェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

10

20

30

40

50

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R) -3- (4, 5-ジクロロ-2-チオフェニル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R) -3- (4-ブromo-2, 6-ジフルオロフェニル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R) -3- (4-フルオロ-3- (トリフルオロメトキシ) フェニル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R) -3- (4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R) -3- (5- (トリフルオロメチル) -2-チオフェニル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R) -3- (6- (2-プロパニルオキシ) -3-ピリジニル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R) -3- (6- (ジフルオロメトキシ) -3-ピリジニル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R, 5S) -3- (2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) -5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R, 5S) -3- (2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル) -5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R, 5S) -3- (4- (ジフルオロメトキシ) -3-フルオロフェニル) -5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R, 5S) -3- (6- (ジフルオロメトキシ) -3-ピリダジニル) -5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R, 5S) -3- (6- (ジフルオロメトキシ) -3-ピリジニル) -5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R, 5S) -3- (6-クロロ-3-ピリジニル) -5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R, 5S) -3- (6-エトキシ-3-ピリダジニル) -5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R, 5S) -3-メチル-5- (4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R, 5S) -3-メチル-5- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3R, 5S) -3-メチル-5- (5- (トリフルオロメトキシ) -2-ピリジニル) -4-モルホリニル) メタノン、

10

20

30

40

50

ル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル)
- 4 - モルホリニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) -
3 - ピリダジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (6 - (2 - プロパニルオキシ) - 3 - ピリジニル)
- 4 - モルホリニル) メタノン、

10

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (6 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ)
- 3 - ピリダジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリダジニル)
- 4 - モルホリニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル)
- 4 - モルホリニル) メタノン、

20

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 S) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - モル
ホリニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 S) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - モル
ホリニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 S) - 3 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) フェニル) - 4 - モルホ
リニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 S) - 3 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4 - モル
ホリニル) メタノン、

30

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 S) - 3 - (4 - (ペンタフルオロエチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メ
タノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 4 - オキサゼパン -
4 - イル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 R) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 4 - オキサゼパン -
4 - イル) メタノン、

40

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタ
ンチオン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - チオモルホリニル)
メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル)
((3 R) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - チオモルホリニル)
メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル

50

-) ((3 S) - 3 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S) - 3 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チオフェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S) - 3 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S) - 3 - (6 - (2 - プロパニルオキシ) - 3 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S) - 3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリダジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S, 5 R) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S, 5 R) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S, 5 R) - 3 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S, 5 R) - 3 - (6 - (シクロプロピルオキシ) - 3 - ピリダジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S, 5 R) - 3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリダジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S, 5 R) - 3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S, 5 R) - 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン、
(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル
) ((3 S, 5 R) - 3 - (6 - エトキシ - 3 - ピリダジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン、

10

20

30

40

50

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3S, 5R) -3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル) -5-メチル-4-モル
ホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3S, 5R) -3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ) -2-ピリジニ
ル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3S, 5R) -3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル) -2-ピリジニ
ル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3S, 5R) -3-メチル-5-(6-(2-プロパニルオキシ) -3-ピリジニ
ル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
((3S, 5R) -3-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル) -3-ピリジニ
ル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
- [(2R) -2-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1-ピペリジル] メタ
ノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
- [(2R) -4, 4-ジフルオロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]
-1-ピペリジル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
- [(2R) -4, 4-ジフルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -
1-ピペリジル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
- [(2S) -2-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -1-ピペリジル] メタ
ノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
- [(2S) -4, 4-ジフルオロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]
-1-ピペリジル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
- [(2S) -4, 4-ジフルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -
1-ピペリジル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
- [(3R) -3-(6-メチル-3-ピリジニル) モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
- [(3R) -3-[2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] モルホリン
-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
- [(3R) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] モルホリン-4-イル]
メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
- [(3R) -3-[5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] モルホリン-
4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
- [(3R, 5S) -3-イソブチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]
モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
- [(3S) -3-(6-メチル-3-ピリジニル) モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル

10

20

30

40

50

) - [(3 S) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] モルホリン-4-イル] メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
) - [(3 S) - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] モルホリン-4-イル] メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
) - [(3 S) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] モルホリン-4-イル] メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
) - [(3 S) - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] モルホリン-4-イル] メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
) - [(3 S, 5 R) - 3-イソブチル-5- [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] モルホリン-4-イル] メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
) - [rac - (3 S) - 3 - (6-シクロプロピル-3-ピリジル) モルホリン-4-イル] メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル)
) - [rac - (3 S) - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2-ピリジル] モルホリン-4-イル] メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 8] ナフチリジン-8-イル)
) ((3 R) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 8] ナフチリジン-8-イル)
) ((3 S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 8] ナフチリジン-8-イル)
) - [(3 S) - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] モルホリン-4-イル] メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) ((3 R) - 3 - (4 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) ((3 R) - 3 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) ((3 R) - 3 - (4 - フルオロ-3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) ((3 R) - 3 - (4 - フルオロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) ((3 R, 5 S) - 3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 3-ピリダジニル) - 5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) ((3 R, 5 S) - 3 - (6 - エトキシ-3-ピリダジニル) - 5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) ((3 R, 5 S) - 3-メチル-5 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、
 (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) ((3 R, 5

10

20

30

40

50

S) - 3 - メチル - 5 - (5 - (トリフルオロメトキシ) - 2 - ピリジニル) - 4 - モル
ホリニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 5
S) - 3 - メチル - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル) - 4 - モルホ
リニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) -
3 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノ
ン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) -
3 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

10

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) -
3 - (4 - (ペンタフルオロエチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) -
3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタンチオン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) -
3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - モルホリニル) メ
タノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) -
3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタ
ノン、

20

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) -
3 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) -
3 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリダジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 5
R) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチル - 4 -
モルホリニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 5
R) - 3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリダジニル) - 5 - メチル - 4 - モル
ホリニル) メタノン、

30

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 5
R) - 3 - (6 - エトキシ - 3 - ピリダジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタ
ノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 5
R) - 3 - メチル - 5 - (5 - (トリフルオロメトキシ) - 2 - ピリジニル) - 4 - モル
ホリニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 5
R) - 3 - メチル - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル) - 4 - モルホ
リニル) メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((5 S) -
2, 2 - ジメチル - 5 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル) - 4 - モルホ
リニル) メタノン、

40

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) - [(2 R,
5 R) - 2 - メチル - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] モルホリン -
4 - イル] メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) - [(2 R,
5 S) - 2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] モルホリン - 4 -
イル] メタノン、

(4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) - [(2 R,
5 S) - 2 - メチル - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] モルホリン -

50

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c]キノリン-8-イル) - [(3S, 5S) - 3-メチル-5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2-ピリジル] モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(2R)-2-(4-ブロモフェニル)-4, 4-ジフルオロ-1-ピペリジル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(3R)-3-(6-メチル-3-ピリジル) モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(3S)-3-(2-クロロフェニル) モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(3S)-3-(3-ブロモフェニル) モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(3S)-3-(3-フルオロフェニル) モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(3S)-3-(4-ブロモフェニル) モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(3S)-3-(4-フルオロフェニル) モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(3S)-3-(4-メトキシフェニル) モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(3S)-3-(6-ブロモピリダジン-3-イル) モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(3S)-3-(o-トリル) モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(3S)-3-(p-トリル) モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(3S)-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] モルホリン-4-イル]

メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(3S)-3-フェニルモルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) - [rac-(3S)-3-ピリミジン-2-イルモルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノ-1, 7-ジメチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] [1, 8] ナフチリジン-8-イル) ((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1, 7-ジメチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) ((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル) ((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル) ベンジル)-1-ピロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル) ((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェノキシ)-1-ピロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル) ((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-1-ピロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル) ((3R, 5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル) ((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエチル) フェニル)-4-モルホリニル)

10

20

30

40

50

ル) メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-ピロリジニル)メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1-ピロリジニル)メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル)メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-アゼチジニル)メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル)メタノン、

(4-アミノ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

(4-アミノ-2,3-ジヒドロフロ[3,2-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

(4-アミノ-3,3-ジメチル-1H-フロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン、

(4-アミノ-3,7-ジメチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、

10

20

30

40

50

(4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-ピロリジニル)メタノン、
 (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン、
 (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)

10

20

30

40

50

((3 R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - ピロリジニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 R, 4 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル)
) - 1 - ピロリジニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 R, 4 S) - 3 - エチル - 4 - (4 - メチルフェニル) - 1 - ピロリジニル) メタ
 ノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 R, 5 S) - 3 - (6 - エトキシ - 3 - ピリダジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホ
 リニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 4 -
 モルホリニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (5 - (トリフルオロメトキシ) - 2 - ピリジニル
) - 4 - モルホリニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル)
 - 4 - モルホリニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル)
 - 4 - モルホリニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 S) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル
) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 S) - 3 - (4 - (ペンタフルオロ - λ^6 - スルファニル) フェニル) - 4 - モル
 ホリニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノ
 ン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 S) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - モル
 ホリニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 S) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - モルホ
 リニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル) - 1 - ピロリジニル
) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル
) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 S) - 3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル
) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 S) - 3 - (6 - エトキシ - 3 - ピリダジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル)

10

20

30

40

50

((3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (4 - メチルフェニル) - 1 - ピロリジニル) メタ
 ノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロフロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 S , 5 R) - 3 - (6 - エトキシ - 3 - ピリダジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホ
 リニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロフロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 S , 5 R) - 3 - メチル - 5 - (5 - (トリフルオロメトキシ) - 2 - ピリジニル
) - 4 - モルホリニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロフロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 S , 5 R) - 3 - メチル - 5 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル)
 - 4 - モルホリニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロフロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 S , 5 R) - 3 - メチル - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル)
 - 4 - モルホリニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロフロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - アゼチジニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 8 -
 イル) ((3 R) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - ピロリジニル)
 メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 8 -
 イル) ((3 R) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル) - 1 - ピロリ
 ジニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 8 -
 イル) ((3 R , 4 S) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル)
 - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピロリジニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 8 -
 イル) ((3 S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - モルホリニル)
 メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 8 -
 イル) ((3 S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル) - 1 - ピロリ
 ジニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 8 -
 イル) (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - アゼチジニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 8 -
 イル) (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル) - 1 - アゼチジニル) メ
 タノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 8 -
 イル) (3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - アゼチジ
 ニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - クロロ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 -
 イル) ((3 S) - 3 - (4 - (ペンタフルオロ - λ^6 - スルファニル) フェニル) - 4
 - モルホリニル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロフロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 R) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジニル) - 4 - モルホリニ
 ル) メタノン、
 (4 - アミノ - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロフロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 R) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - ピロリジニル) メタ
 ノン、
 (4 - アミノ - 7 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロフロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イル)
 ((3 R) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - モ

10

20

30

40

50

ルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3R) -3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) -4-モル
ホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3R) -3-(5-(トリフルオロメチル) -2-ピリジニル) -1-ピロリジニル)
メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3R) -3-(5-(トリフルオロメチル) -2-ピリジニル) -4-モルホリニル)
メタノン、

10

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3R) -3-(6-(ジフルオロメトキシ) -3-ピリジニル) -4-モルホリニル)
メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3R) -3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル) -4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3R) -3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) -1-ピ
ロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3R, 5S) -3-(6-(ジフルオロメトキシ) -3-ピリダジニル) -5-メ
チル-4-モルホリニル) メタノン、

20

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3R, 5S) -3-(6-クロロ-3-ピリジニル) -5-メチル-4-モルホリ
ニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3R, 5S) -3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル) -5-メチル-4-モル
ホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3R, 5S) -3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) -4-
モルホリニル) メタノン、

30

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3R, 5S) -3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ) -2-ピリジニル)
-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3R, 5S) -3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル) -2-ピリジニル)
-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3R, 5S) -3-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル) -3-ピリジニル)
-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3S) -3-(2-(トリフルオロメチル) -4-ピリジニル) -4-モルホリニル)
メタノン、

40

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3S) -3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) -4-モルホリニル) メタ
ノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3S) -3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル) -4-モ
ルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3S) -3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) -4-モル

50

ホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3 S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2-ピリジニル) - 1-ピロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3 S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2-ピリジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3 S) - 3 - (5 - ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3 S) - 3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 3-ピリジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3 S) - 3 - (6 - エトキシ-3-ピリダジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3 S) - 3 - ヒドロキシ-3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1-ピロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3 S, 5 R) - 3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 3-ピリダジニル) - 5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3 S, 5 R) - 3 - (6 - クロロ-3-ピリジニル) - 5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3 S, 5 R) - 3 - (6 - エトキシ-3-ピリダジニル) - 5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3 S, 5 R) - 3 - (6 - メトキシ-3-ピリダジニル) - 5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3 S, 5 R) - 3 - メチル-5 - (5 - (トリフルオロメトキシ) - 2-ピリジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3 S, 5 R) - 3 - メチル-5 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2-ピリジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((3 S, 5 R) - 3 - メチル-5 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3-ピリジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((4 R) - 3, 3-ジメチル-4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1-ピロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((4 S) - 3, 3-ジメチル-4 - (4 - メチルフェニル) - 1-ピロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((4 S) - 4 - (4 - ブロモフェニル) - 3, 3-ジメチル-1-ピロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
((4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 3-ジメチル-1-ピロリジニル)

10

20

30

40

50

メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-アゼチジニル)メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
(3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-アゼチジニル)メタ
ノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-イル)
(3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-アゼチジニル)
メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((1R, 5S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アザビ
シクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル)メタノン、

10

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((1S, 5R)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アザビ
シクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル)メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((3R)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)オキシ)
-1-ピロリジニル)メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-ピロリジニル)
メタノン、

20

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1-ピロリジニ
ル)メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル)
メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((3R)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-ピロ
リジニル)メタノン、

30

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((3R)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モル
ホリニル)メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((3R, 4S)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)
-4-(ヒドロキシメチル)-1-ピロリジニル)メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((3R, 5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリ
ジニル)-4-モルホリニル)メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((3S)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)オキシ)
-1-ピロリジニル)メタノン、

40

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリ
ニル)メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((3S)-3-(4-(ペンタフルオロ- λ^6 -スルファニル)フェニル)-
4-モルホリニル)メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-
イル) ((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-ピロリジニル

50

) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) ((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1-ピロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) ((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) ((3S)-3-(4-フルオロフェニル)-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) ((3S)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-ピロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) ((3S)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) ((3S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) ((3S)-3-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) ((3S, 5R)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) ((3S, 5R)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) ((4R)-3,3-ジメチル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) ((4S)-3,3-ジメチル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) (3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-アゼチジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) (3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-アゼチジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-イル) (3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-アゼチジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロフロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) ((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) ((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ [3, 4-c] キノリン-8-イル) ((3R, 5S)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル) メタノン、

10

20

30

40

50

(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル) ((3R, 5S) - 3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル) ((3R, 5S) - 3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル) ((3S) - 3-(4-(ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニル)フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル) ((3S) - 3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

10

(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル) ((3S) - 3-(6-(ジフルオロメトキシ) - 3-ピリダジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル) ((3S, 5R) - 3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル) - 5-メチル-4-モルホリニル) メタノン、

(4-アミノイミダゾ[1,2-a]キノキサリン-8-イル) ((3S) - 3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

20

(4-アミノチエノ[2,3-c]キノリン-8-イル) - [(2R) - 2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 1-ピペリジル] メタノン、

(4-アミノチエノ[2,3-c]キノリン-8-イル) - [(2S) - 2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 1-ピペリジル] メタノン、

(4-アミノチエノ[2,3-c]キノリン-8-イル) - [(3R) - 3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]モルホリン-4-イル] メタノン、

(4-アミノチエノ[2,3-c]キノリン-8-イル) - [(3S) - 3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]モルホリン-4-イル] メタノン、

(5-アミノ-1,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,4-c]キノリン-9-イル) ((3S) - 3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

30

(5-アミノベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-9-イル) ((3S) - 3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(5-アミノピリド[4,3-c][1,7]ナフチリジン-9-イル) ((3S) - 3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(5-アミノピリミド[4,5-c][1,7]ナフチリジン-9-イル) ((3S) - 3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(5-アミノピリミド[4,5-c]キノリン-9-イル) ((3S) - 3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(6-アミノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[c][1,7]ナフチリジン-2-イル) ((3R, 5S) - 3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

40

(6-アミノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[c][1,7]ナフチリジン-2-イル) ((3S) - 3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル) - 4-モルホリニル) メタノン、

(R) - (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル) (3-(4-(ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニル)フェニル)モルホリノ) メタノン、

(R) - (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル) (3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)モルホリノ) メタノン、

50

(S) - (4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル) (3 - (4 - (ペンタフルオロ- λ^6 -スルファニル) フェニル) モルホリノ) メタノン、

[(3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル] - [(3 S) - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] モルホリン - 4 - イル] メタノン、

[(3 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル] - [(3 S) - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] モルホリン - 4 - イル] メタノン、

1 - ((3 S) - 4 - ((4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル) カルボニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - ピペラジニル) エタノン、

10

4 - ((3 R) - 4 - ((4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル) カルボニル) - 3 - モルホリニル) ベンゾニトリル、

4 - ((3 R, 5 S) - 4 - ((4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル) カルボニル) - 5 - メチル - 3 - モルホリニル) ベンゾニトリル、

4 - ((3 S) - 4 - ((4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル) カルボニル) - 3 - モルホリニル) ベンゾニトリル、

4 - ((3 S, 5 R) - 4 - ((4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル) カルボニル) - 5 - メチル - 3 - モルホリニル) ベンゾニトリル、

20

4 - クロロ - 6 - [rac - (3 S) - 4 - (4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - カルボニル) モルホリン - 3 - イル] ピリジン - 3 - カルボニトリル、

6 - [(3 R) - 4 - (4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - カルボニル) モルホリン - 3 - イル] ピリジン - 3 - カルボニトリル、

6 - [(3 S) - 4 - (4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - カルボニル) モルホリン - 3 - イル] ピリジン - 3 - カルボニトリル、

メチル (3 R, 4 S) - 1 - ((4 - アミノ - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) カルボニル) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ピロリジンカルボキシレート、

30

メチル (3 S, 4 R) - 1 - ((4 - アミノ - 7 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) カルボニル) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ピロリジンカルボキシレート、

tert-ブチル (3 R) - 4 - (4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - カルボニル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート、及び

tert-ブチル (3 S) - 4 - (4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - カルボニル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート。

40

[0021]

一態様では、本発明は、以下の化合物を提供する：

(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル) ((3 S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン；

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル) ((3 S, 5 R) - 3 - (6 - (シクロプロピルオキシ) - 3 - ピリダジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン；

(4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] [1, 7] ナフチリジン-8-イル

50

) ((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 3 - ピリダジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン;
 ((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S, 5 R) - 3 - (6 - エトキシ - 3 - ピリダジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン;
 (4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル) ((3 S, 5 R) - 3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリダジニル) - 5 - メチル - 4 - モルホリニル) メタノン;
 (4 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - (4 - (ペンタフルオロ - λ^6 - スルファニル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン;
 (4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) - [(3 S) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] モルホリン - 4 - イル] メタノン;
 (4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) - [(3 S, 5 S) - 3 - メチル - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - イル] メタノン;
 (4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) - [(3 S) - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] モルホリン - 4 - イル] メタノン;
 (4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) - [(3 S) - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - イル] メタノン;
 ((3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン;
 [(3 R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル] - [(3 S) - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] モルホリン - 4 - イル] メタノン;
 (4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) - [(3 S) - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] モルホリン - 4 - イル] メタノン;
 (4 - アミノ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ [3, 4 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン;
 (4 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - モルホリニル) メタノン;
 (4 - アミノ - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリダジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン;
 (4 - アミノ - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 S) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリダジニル) - 4 - モルホリニル) メタノン;
 (4 - アミノ - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 8 - イル) ((3 R) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - ピロリジニル) メタノン; 及び
 (4 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロフロ [3, 4 - c] [1, 7] ナフチリジン - 8 - イル) - [(3 S) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] モルホリン - 4 - イル] メタノン。

【0022】

本発明は、癌を治療する方法であって、対象に、有効量の本発明の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を更に提供する。一態様では、癌は、肺癌、頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC)、食道癌、リンパ性癌、膠芽腫、結腸癌、メラノーマ、胃癌、膵臓癌、胆管癌又は膀胱癌

10

20

30

40

50

から選択される。一態様では、肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）であり得る。

【0023】

本発明は、本発明の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩及び少なくとも1種の薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を更に提供する。

【0024】

本発明は、癌を治療する医薬品を製造する方法であって、対象に、有効量の本発明の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法も提供する。一態様では、癌は、肺癌、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、食道癌、リンパ性癌、膠芽腫、結腸癌、胆管癌、メラノーマ、胃癌、膵臓癌又は膀胱癌であり得る。一態様では、肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）であり得る。本発明は、対象に、有効量のそのような化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩を投与することを含む、癌を治療する方法で使用するための、本発明の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩も提供する。一態様では、癌は、肺癌、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、食道癌、リンパ性癌、膠芽腫、結腸癌、メラノーマ、胃癌、膵臓癌、胆管癌又は膀胱癌であり得る。一態様では、肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）であり得る。

【0025】

本発明は、癌を治療する医薬品の製造における、本発明の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩の使用も提供する。一態様では、癌は、肺癌、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、食道癌、リンパ性癌、膠芽腫、結腸癌、メラノーマ、胃癌、膵臓癌、胆管癌又は膀胱癌であり得る。一態様では、肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）であり得る。

【0026】

本発明の他の目的、特徴及び利点は、以下の説明及び特許請求の範囲から当業者に明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0027】

定義

本明細書で使用される場合、任意の可変要素が化学式に2個以上存在する場合、各存在におけるその定義は、他の全ての存在におけるその定義と無関係である。化学構造及び化学名が相反する場合、化学構造によって化合物の同一性を決定する。本開示の化合物は、1個以上のキラル中心及び／又は二重結合を含有し得、したがって二重結合異性体（即ち幾何異性体）、エナンチオマー又はジアステレオマーなどの立体異性体として存在し得る。したがって、本明細書の全部又は一部の範囲内の、相対配置で示される任意の化学構造は、立体異性体的に純粋な（例えば、幾何的に純粋な、エナンチオマー的に純粋な又はジアステレオマー的に純粋な）形態並びにエナンチオマー混合物及び立体異性体混合物を含む、例示される化合物の全ての考え得るエナンチオマー及び立体異性体を包含する。エナンチオマー混合物及び立体異性体混合物は、当業者によく知られた分離技術又はキラル合成技術を使用して、エナンチオマー又は立体異性体の構成成分に分離することができる。

【0028】

本発明の特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）又は二重結合を有し得；ラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体及び個々の異性体の全てが本発明の範囲内に包含されることが意図される。更に、互いに結合した2個の芳香環又は芳香族複素環を中心とした束縛回転によって生じるようなアトロプ異性体及びその混合物は、本発明の範囲内に包含されることが意図される。例えば、置換基がフェニル基であり、トリアゾールのN原子に結合する箇所に隣接するC原子に結合した2個の基で置換されている場合、フェニルの回転が束縛される可能性がある。場合によっては、この回転障壁は、異なるアトロプ異性体を分離し単離することができる程十分高いものである。

【0029】

本明細書で使用する場合及び別途指示されない限り、「立体異性体」又は「立体異性体的に純粋」という用語は、化合物の1つの立体異性体を意味し、即ちこの化合物に他の立体異性体を実質的に含まないことを意味する。例えば、1個のキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、化合物に鏡像エナンチオマーを実質的に含まない。2個のキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、化合物に他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、化合物の約80重量%超の一方の立体異性体及び化合物の約20重量%未満の他方の立体異性体、より好ましくは、化合物の約90重量%超の一方の立体異性体及び化合物の約10重量%未満の他方の立体異性体、更により好ましくは、化合物の約95重量%超の一方の立体異性体及び化合物の約5重量%未満の他方の立体異性体並びに最も好ましくは化合物の約97重量%超の一方の立体異性体及び化合物の約3重量%未満の他方の立体異性体を含む。構造の立体化学又は構造の一部が、例えば太線又は破線で示されていない場合、その構造又は構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものとして解釈されるべきである。波線で描かれる結合は、両方の立体異性体が包含されていることを示している。この波線は、結合に対して垂直に描かれる波線（基が分子の残部に結合する箇所を示している）と混同すべきではない。

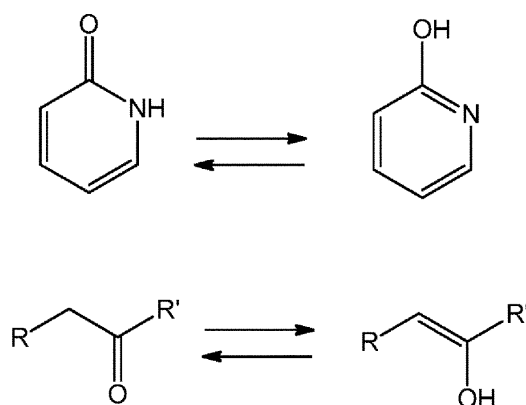
10

【0030】

当業者に知られているように、本発明の特定の化合物は、1つ以上の互変異性形態で存在し得る。1つの化学構造は、1つの互変異性形態を表すためにのみ使用され得るため、便宜上、所与の構造式の化合物に対する言及は、構造式によって表される構造の互変異性体を含むことが理解されよう。化合物によっては、いくつかの化合物は、別の形態よりもある形態で主に存在し得る。また、化合物及び一方の互変異性体を他方の互変異性体に変換するのに必要なエネルギーに応じて、室温で混合物として存在し得る化合物もあれば、一方の互変異性体又は他方の互変異性体で単離され得るものもある。本発明の化合物に関連する他の互変異性体の例は、ヒドロキシピリジンが互変異性体であるピリドン基（ピリジニル）を有するもの及びエノール互変異性体を有するケトン基を有する化合物である。これらの例を以下に示す。

20

【化10】



30

【0031】

本開示の化合物は、式Iの化合物及びその薬学的に許容できる全形態を含むが、これらに限定されない。本発明は、薬学的に許容できる形態の化合物、薬学的に許容できる塩、溶媒和物、結晶形（多形体及びクラスレートを含む）、キレート、非共有結合性錯体、プロドラッグ及びそれらの混合物を含む。本発明は、化合物及びその薬学的に許容できる塩、その溶媒和物、そのキレート、その非共有結合性錯体、そのプロドラッグ及び（C₁～C₄）アルキルエステルなどのエステルプロドラッグ並びに前述のもののいずれかの混合物を開示する。

40

【0032】

本発明の化合物の薬学的に許容できる塩としては、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水

50

素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸などの無機酸によって形成される酸付加塩並びに酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、マレイン酸、コハク酸、カンファー硫酸、イセチオン酸、粘液酸、ゲンチジン酸、イソニコチン酸、糖酸、グルクロン酸、フロ酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パントテン酸、ステアリン酸、スルファニル酸、アルギン酸、ガラクトuron酸及びアリールスルホン酸、例えばベンゼンスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸などの有機酸によって形成される酸付加塩；アルカリ金属及びアルカリ土類金属並びにN，N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、リジン及びプロカインなどの有機塩基によって形成される塩基付加塩；及び内部形成塩がある。好適な塩としては、P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use; 2002に記載されるものがある。薬学的に許容できないアニオン又はカチオンを有する塩は、薬学的に許容できる塩の調製のための有用な中間体として及び／又は非治療的な、例えば、インビトロの状態での使用のために本発明の範囲内である。

【0033】

用語「溶媒和物」は、溶媒と化合物の相互作用によって形成される化合物を指す。化合物の溶媒和物は、全形態の化合物の溶媒和物を含む。特定の実施形態では、溶媒は、揮発性、非毒性であり、且つ／又は痕跡量でヒトへの投与に許容できる。好適な溶媒和物は、一水和物及び半水和物を含む水和物などの薬学的に許容できる溶媒和物である。

【0034】

本発明は、化合物を構成する原子の1つ以上で天然又は非天然の比率の原子同位元素も含み得るそのような化合物を開示する。例えば、化合物は、例えば、トリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I) 又は炭素-14 (^{14}C) などの放射性同位元素により放射線標識され得る。放射性標識化合物は、治療剤又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬及び診断薬、例えば、インビボイメージング剤として有用である。本発明の化合物の全同位体変種は、放射性であるかどうかにかかわらず、本発明の範囲内に包含されるものとする。例えば、本発明は、重水素 (D) 又はトリチウム (T) 含有化合物も含む。

【0035】

「アルキル」とは、親アルカンの単一の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される、飽和の分枝鎖又は直鎖の一価の炭化水素基を指す。典型的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロパン-1-イル及びプロパン-2-イルなどのプロピル、ブタン-1-イル、ブタン-2-イル、2-メチルプロパン-1-イル、2-メチルプロパン-2-イル、tert-ブチルなどのブチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、アルキル基は1～20個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～10個の炭素原子又は1～6個の炭素原子を含み、一方、他の実施形態では、アルキル基は1～4個の炭素原子を含む。更なる他の実施形態では、アルキル基は1個又は2個の炭素原子を含む。分枝鎖アルキル基は、少なくとも3個の炭素原子を含み、典型的には3～7個を含むか、又はいくつかの実施形態では3～6個の炭素原子を含む。1～6個の炭素原子を有するアルキル基は、($\text{C}_1\sim\text{C}_6$) アルキル基と称される場合があり、1～4個の炭素原子を有するアルキル基は、($\text{C}_1\sim\text{C}_4$) アルキルと称される場合がある。この命名法は、異なる数の炭素原子を有するアルキル基にも使用され得る。

【0036】

「アルケニル」とは、親アルケンの単一の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する不飽和の分枝鎖又は直鎖の炭化水素基を指す。基は、二重結合に対してZ型又はE型（シス又はトランス）のいずれかであり得る。典型的なアルケニル基としては、エテニル；プロプ-1-エン-1

－イル、プロブー１－エン－２－イル、プロブー２－エン－１－イル（アリル）及びプロブー２－エン－２－イルなどのプロペニル；ブト－１－エン－１－イル、ブト－１－エン－２－イル、２－メチル－プロブー１－エン－１－イル、ブト－２－エン－１－イル、ブト－２－エン－２－イル、ブター１，３－ジエン－１－イル及びブター１，３－ジエン－２－イルなどのブテニルが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、アルケニル基は、２～２０個の炭素原子を有し、他の実施形態では、２～６個の炭素原子を有する。２～６個の炭素原子を有するアルケニル基は、（ $C_2 \sim C_6$ ）アルケニル基と称される場合がある。

【００３７】

「アルキニル」とは、親アルキンの単一の炭素原子から１個の水素原子を除去することによって誘導される、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を有する不飽和の分枝鎖又は直鎖の炭化水素を指す。典型的なアルキニル基としては、エチニル；プロピニル；ブチニル、２－ペンチニル、３－ペンチニル、２－ヘキシニル、３－ヘキシニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、アルキニル基は２～２０個の炭素原子を有し、他の実施形態では、２～６個の炭素原子を有する。２～６個の炭素原子を有するアルキニル基は、－（ $C_2 \sim C_6$ ）アルキニル基と称される場合がある

【００３８】

「アルコキシ」とは、基－OR（式中、Rは本明細書で定義されるアルキル基を表す）を指す。代表例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。典型的なアルコキシ基は、R基内に１～１０個の炭素原子、１～６個の炭素原子又は１～４個の炭素原子を含む。１～６個の炭素原子を含むアルコキシ基は、－O－（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル又は－O－（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）基と呼称される場合がある。いくつかの実施形態では、アルコキシ基は、１～４個の炭素原子を含む場合があり、－O－（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキル又は－O－（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）基と呼称される場合がある。

【００３９】

「アリール」とは、親芳香環系の単一の炭素原子から１個の水素原子を除去することによって誘導される、一価の芳香族炭化水素基を指す。アリールには、単環式炭素環式芳香環、例えばベンゼンが包含される。また、アリールには、環のそれぞれが芳香族である二環式炭素環式芳香環系、例えば、ナフタレンも包含される。したがって、アリール基は、それぞれの環が炭素環式芳香環である縮合環系を含み得る。特定の実施形態では、アリール基は、６～１０個の炭素原子を含む。そのような基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基と称される場合がある。しかしながら、アリールは、下記で別途定義されるようなヘテロアリールを決して包含しないか又はそれと重複しない。したがって、１個以上の炭素環式芳香環が少なくとも１個のヘテロ原子を含む芳香環と縮合する場合、得られた環系はヘテロアリール基であり、本明細書で定義されるアリール基ではない。

【００４０】

「カルボニル」とは、基－C（O）を指し、－C（=O）基とも称される場合がある。

【００４１】

「カルボキシ」とは、基－C（O）OHを指し、－C（=O）OHとも称される場合がある。

【００４２】

「シアノ」とは、基－CNを指す。

【００４３】

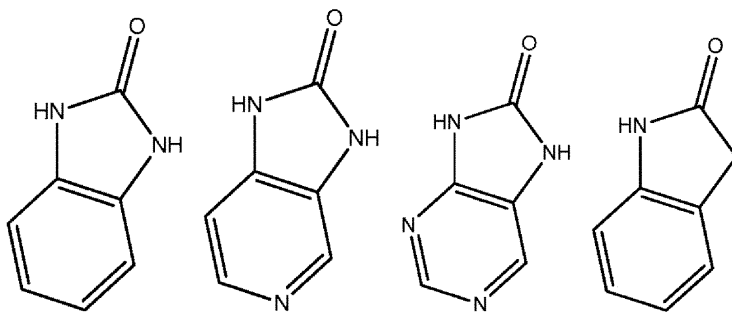
「シクロアルキル」とは、親シクロアルカンの単一の炭素原子から１個の水素原子を除去することによって誘導される、飽和環状アルキル基を指す。典型的なシクロアルキル基としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、環内の炭素原子の数によって記述される場合がある。例えば、３～８個の環員を有するシクロアルキル基は、（ $C_3 \sim C_8$ ）シクロアルキルと称される場合

があり、3～7個の環員を有するシクロアルキル基は、(C₃～C₇)シクロアルキルと称されることがあり、4～7個の環員を有するシクロアルキル基は、(C₄～C₇)シクロアルキルと称されることがある。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、(C₃～C₁₀)シクロアルキル、(C₃～C₈)シクロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル又は(C₄～C₇)シクロアルキル基であり得、これらは、代替的用語を使用して、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₃～C₆シクロアルキル又はC₄～C₇シクロアルキル基と称されることがある。

【0044】

「ヘテロシクリル」とは、少なくとも1個の飽和した（部分的に不飽和である）環状環を含む環状基を指す。ヘテロシクリル基は、環員として少なくとも1個のヘテロ原子を含む。典型的なヘテロ原子は、O、S及びNを含み、これらは、独立して選択される。ヘテロシクリル基は、単環式環系及び二環式環系を含む。二環式ヘテロシクリル基は、シクロアルキル環に縮合され得るか、又は芳香環に縮合され得る（この芳香環は、炭素環式であり得るか、又は1個以上のヘテロ原子を含み得る）、少なくとも1個のヘテロ原子環員を有する少なくとも1個の非芳香環を含む。二環式ヘテロシクリル基の結合する箇所は、少なくとも1個のヘテロ原子を含む非芳香環であり得るか、又はヘテロシクリル基の別の環であり得る。例えば、以下に示される9員複素環式化合物の1つからの水素原子を除去することによって誘導されるヘテロシクリル基は、5員環又は6員環の分子の残部に結合され得る。

【化11】



【0045】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、5～10個の環員を含み、そのうちの1、2、3又は4個は、O、S又はNから独立して選択されるヘテロ原子である。他の実施形態では、ヘテロシクリル基は、3～7個の環員を含み、そのうちの1、2又は3個のヘテロ原子は、O、S又はNから独立して選択される。このような3～7員のヘテロシクリル基では、環が3個の環員のみを含む場合、環原子の1個のみがヘテロ原子であり、環が4個の環員を含む場合、1個又は2個のヘテロ原子が含まれる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、3又は4個の環員を含み、そのうちの1個は、O、S又はNから選択されるヘテロ原子である。他の実施形態では、ヘテロシクリル基は、5～7個の環員を含み、そのうちの1、2又は3個は、O、S又はNから独立して選択されるヘテロ原子である。典型的なヘテロシクリル基としては、エポキシド、アジリジン、アゼチジン、イミダゾリジン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ヘキサヒドロピリミジン、1，4，5，6-テトラヒドロピリミジン、ピラゾリジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ベンゾイミダゾロン、ピリジノンなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル基は、完全に飽和であり得るが、1個以上の二重結合を含み得る。このようなヘテロシクリル基の例としては、1，2，3，6-テトラヒドロピリジニル、3，6-ジヒドロ-2H-ピラニル、3，4-ジヒドロ-2H-ピラニル、2，5-ジヒドロ-1H-ピロリル、2，3-ジヒドロ-1H-ピロリル、1H-アジリニル、1，2-ジヒドロアゼテニルなどが挙げられるが、こ

れらに限定されない。置換ヘテロシクリルには、1個以上のオキソ(=O)又はオキシド(−O−)置換基で置換された環系、例えば、ピペリジニルN−オキシド、モルホリニル−N−オキシド、1−オキソ−1−チオモルホリニル、ピリジノニル、ベンゾイミダゾロニル、ベンゾ[d]オキサゾール−2(3H)−オニル、3,4−ジヒドロイソキノリン−1(2H)−オニル、インドリン−オニル、1H−イミダゾ[4,5−c]ピリジン−2(3H)−オニル、7H−プリン−8(9H)−オニル、イミダゾリジン−2−オニル、1H−イミダゾール−2(3H)−オニル、1,1−ジオキソ−1−チオモルホリニルなども含まれる。

【0046】

「含む」という用語は、オープンエンドであること、即ち全てを包含し、非限定的なものであることを意味する。この用語は、本明細書において「有する」又は「包含する」と同意的に使用され得る。含むは、示された又は列挙されたあらゆる構成成分又は要素を含みながら、その他の構成成分又は要素を除外しないことが意図される。

【0047】

「疾患」とは、任意の疾患、障害、状態、症状又は徴候を指す。

【0048】

「ハロ」又は「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード基を指す。

【0049】

「ハロアルキル」とは、少なくとも1個の水素がハロゲンで置換されたアルキル基を指す。したがって、「ハロアルキル」という用語は、モノハロアルキル(1個のハロゲン原子で置換されたアルキル)及びポリハロアルキル(2個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル)を含む。代表的な「ハロアルキル」基としては、ジフルオロメチル、2,2,2−トリフルオロエチル、2,2,2−トリクロロエチルなどが挙げられる。「ペルハロアルキル」という用語は、特に明記しない限り、水素原子のそれぞれがハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味する。例えば、「ペルハロアルキル」という用語には、トリフルオロメチル、ペンタクロロエチル、1,1,1−トリフルオロ−2−ブロモ−2−クロロエチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0050】

「ヘテロアリール」とは、親芳香族複素環系の単一の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される、一価の芳香族複素基を指す。ヘテロアリール基は、典型的には、5〜14個の環員を含むが、より典型的には1個以上、例えば1,2,3若しくは4個(又は特定の実施形態では1,2若しくは3個)の、O、S又はNから選択されるヘテロ原子(残りの環原子は、炭素である)を含む5〜10員の芳香族、単環式、二環式及び三環式の環を含む。単環式ヘテロアリール基では、単環は芳香族であり、少なくとも1個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、単環式ヘテロアリール基は、5個又は6個の環員を含み得、1,2,3若しくは4個のヘテロ原子、1,2若しくは3個のヘテロ原子、1個若しくは2個のヘテロ原子又は1個のヘテロ原子を含み得、ヘテロ原子は、O、S又はNから独立して選択される。二環式芳香環では、両方の環は、芳香族である。二環式ヘテロアリール基では、環の少なくとも1個はヘテロ原子を含まなければならないが、両方の環がヘテロ原子を含む必要はないが、そのようにすることは許容される。例えば、「ヘテロアリール」という用語は、炭素環式芳香環に縮合した又は別の芳香族複素環に縮合した5〜7員の芳香族複素環を含む。三環式芳香環では、環の3つ全てが芳香族であり、環の少なくとも1個が少なくとも1個のヘテロ原子を含む。環の1個のみが1個以上のヘテロ原子を含む縮合、二環式及び三環式ヘテロアリール環系の場合、結合する箇所は、少なくとも1個のヘテロ原子を含む環であり得るか、又は炭素環であり得る。ヘテロアリール基中のS及びO原子の総数が1を超える場合、それらのヘテロ原子は、互いに隣接しない。特定の実施形態では、ヘテロアリール基中のS及びO原子の総数は、2以下である。特定の実施形態では、芳香族複素環中のS及びO原子の総数は、1以下である。ヘテロアリールは、上で定義されたアリールを包含しないか又はそれと重複しない。ヘテロアリール基の例としては、アクリジン、カルバゾール、シンノリン、フラン、イミダゾ

10

20

30

40

50

ール、インダゾール、インドール、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソキノリン、イソチアゾール、2H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアゾールなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、5～20員ヘテロアリール、例えば、5～14員又は5～10員ヘテロアリールなどであり得る。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、チオフェン、ピロール、ベンゾチオフェン、2H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾールベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、オキサゾール、テトラゾール及びピラジンから誘導されるものであり得る。

10

【0051】

「MTAP」は、哺乳動物のメチルチオアデノシンホスホリラーゼ酵素を指す。

【0052】

「薬学的に許容される」とは、動物、より具体的にはヒトに使用することが一般的に認識されていることを指す。

【0053】

「薬学的に許容される塩」とは、薬学的に許容され、且つ親化合物の所望の薬理活性を有する化合物の塩を指す。

20

【0054】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、医薬組成物又は製剤を調製するために本発明の化合物又は塩と組み合わせることができる広範囲にわたる成分を指す。典型的には、賦形剤としては、希釈剤、着色剤、ビヒクル、抗粘着剤、流動促進剤、崩壊剤、香味剤、コーティング剤、結合剤、甘味料、滑沢剤、吸着剤、保存剤などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0055】

「PRMT5」は、哺乳動物のタンパク質アルギニンN-メチルトランスフェラーゼ5 (PRMT5) 酵素を指す。

30

【0056】

「PRMT5阻害剤」は、PRMT5酵素活性の全て又は一部を阻害又は負に調節する化合物を指す。

【0057】

「MTA協同性PRMT5阻害剤」は、結合したMTAの存在下で、インビトロ又はインビボで、MTAのレベルが上昇した細胞中で、PRMT5酵素活性の全て又は一部を阻害又は負に調節する化合物を指す。

【0058】

「立体異性体」とは、空間における構成原子の配置が異なる異性体を指す。互いに鏡像であり、光学的に活性な立体異性体は、「エナンチオマー」と称され、互いに鏡像でなく、光学的に活性な立体異性体は、「ジアステレオマー」と称される。

40

【0059】

「対象」は、哺乳動物及びヒトを含む。「ヒト」及び「対象」という用語は、本明細書では互換的に使用される。

【0060】

「治療有効量」とは、疾患又は疾患若しくは障害の臨床症状の少なくとも1つを治療するために対象に投与したとき、疾患、障害又は症状のそのような治療に影響を及ぼすのに十分である化合物の量を指す。当業者が認識するように、この量は、典型的には、単回用量に限定されず、対象において治療的又は予防的応答をもたらすために必要とされる、相当な期間にわたる複数回投与量を含み得る。したがって、「治療有効量」は、単一のカプ

50

セル又は錠剤中の量に限定されず、有資格の医師又は医療提供者によって処方される用量である複数のカプセル又は錠剤を含み得る。「治療有効量」は、化合物、疾患、障害及び／又は疾患若しくは障害の症状、疾患、障害及び／又は疾患若しくは障害の症状の重症度、治療される対象の年齢及び／又は治療される対象の体重に応じて異なり得る。任意の所与の例における適切な量は、当業者に容易に明らかであり得るか、又は通例の実験によって決定することが可能であり得る。

【0061】

任意の疾患又は障害を「治療する」又はその「治療」とは、疾患、障害又は疾患若しくは障害の臨床症状の少なくとも1つを停止させるか又は改善すること、疾患、障害又は疾患若しくは障害の臨床症状の少なくとも1つに罹患するリスクを低減すること、疾患、障害又は疾患若しくは障害の臨床症状の少なくとも1つの発症を低減させること或いは疾患、障害又は疾患若しくは障害の臨床症状の少なくとも1つの発症のリスクを低減させることを指す。「治療する」又は「治療」は、疾患又は障害を身体的（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理学的（例えば、身体的パラメータの安定化）若しくはその両方で阻害するか、又は対象に認識不可能であり得る少なくとも1つの身体的パラメータを阻害することを指す。更に、「治療する」又は「治療」とは、疾患又は障害に曝露され得るか、又はそれに罹患しやすい可能性のある対象の疾患若しくは障害又は少なくともその症状の発症を、その対象が疾患又は障害の症状を依然として経験していないか又は示していない場合でも遅延させることを指す。

【0062】

実施例のいずれか1つに従う化合物若しくはその薬学的に許容される塩、その互変異性体、その互変異性体の薬学的に許容される塩、前述のもののいずれかの立体異性体又はこれらの混合物と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤を含む医薬組成物も提供される。いくつかの実施例では、態様のいずれか1つに従う化合物若しくはその薬学的に許容される塩、その互変異性体、その互変異性体の薬学的に許容される塩、前述のもののいずれかの立体異性体又はこれらの混合物は、PRMT5依存性癌の治療に有効な量で存在する。いくつかの態様では、医薬組成物は経口送達用に製剤化されるが、他の実施形態では、医薬組成物は静脈内送達用に製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1日1回、即ちQDの経口投与用に製剤化され、いくつかのそのような製剤は、活性成分の有効量が1mg～1000mgの範囲である錠剤である。

【0063】

いくつかの態様では、対象は哺乳動物である。いくつかのそのような態様では、哺乳動物はげっ歯類である。他の態様では、哺乳動物はイヌである。更なる他の実施形態では、対象は霊長類であり、いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0064】

本発明の化合物の投与のための医薬組成物又は製剤は、単位剤形で便利に提供することができ、当技術分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。全ての方法は、活性成分を1つ以上の補助成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般に、医薬組成物は、活性成分を液体担体若しくは微粉固体担体又はこれらの両方と均一且つ密接に会合させ、次いで必要に応じて生成物を所望の製剤に成形することにより調製される。医薬組成物中に、目的の活性化合物は、疾患の過程又は状態に対して所望の効果を生じさせるのに十分な量で含まれている。

【0065】

本発明の化合物は、経口、粘膜（舌下、頬側、直腸、経鼻若しくは膣を含む）、非経口（皮下、筋肉内、ボーラス注射、動脈内若しくは静脈内を含む）、経皮又は局所投与によって投与され得る。いくつかの態様では、本発明の化合物は、粘膜（舌下、頬側、直腸、経鼻若しくは膣を含む）、非経口（皮下、筋肉内、ボーラス注射、動脈内若しくは静脈内を含む）、経皮又は局所投与によって投与される。他の態様では、本発明の化合物は、経口投与によって投与される。

【0066】

本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その互変異性体の薬学的に許容される塩、前述のもののいずれかの立体異性体又はそれらの混合物は、多くの状態を治療する際に使用することができる。

【0067】

本明細書に記載の化合物及び組成物は、一般に、PRMT5の阻害に有用である。いくつかの態様では、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩）を、治療を必要とする対象に投与することを含む、対象のPRMT5媒介性障害を治療する方法が提供される。特定の態様では、有効量は、治療有効量である。特定の態様では、有効量は、予防的有効量である。特定の態様では、対象は、PRMT5媒介性障害（例えば、癌、例えば、リンパ腫、乳癌又は膀胱癌）に罹患している。他の態様では、対象は、PRMT5媒介性障害（例えば、癌、例えば、リンパ腫、乳癌又は膀胱癌）に罹患しやすい。

10

【0068】

本明細書で使用される場合、「PRMT5媒介性障害」という用語は、PRMT5が影響を及ぼすことが知られている任意の疾患、障害又は他の病態を意味する。したがって、いくつかの態様では、本開示は、PRMT5が影響を及ぼすことが知られている1つ以上の疾患を治療すること又はその重症度を軽減することに関する。

【0069】

いくつかの態様では、PRMT5活性の阻害が必要な対象においてそれを阻害する方法であって、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式Iの化合物若しくはその薬学的に許容される塩）又はその医薬組成物を対象に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

20

【0070】

本発明は、周知の腫瘍抑制因子CDKN2A（サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A）を保有する染色体9p21遺伝子座のホモ接合性欠失から生じる癌及び他の障害を治療する方法を提供する。一態様では、本発明は、MTAP（メチルチオアデノシンホスホリラーゼ）－ヌルである癌及び腫瘍を治療する方法を包含する。いくつかの実施形態では、これらの種類の癌は、MTAP基質、メチルチオアデノシン（MTA）の蓄積を示す。

【0071】

本発明により包含されるPRMT5障害を治療する方法は、正常組織（MTAP WT）中のPRMT5を温存しながら、MTAPヌル腫瘍中のPRMT5を優先的に標的とする。そのため、本発明の化合物は、MTAPがインタクトでありMTAレベルが低い正常細胞に対する治療指数を改善させながら、MTAPヌル腫瘍細胞中で豊富なPRMT5のMTA結合状態を優先的に標的とし得るMTA協同性小分子阻害剤を含む。

30

【0072】

更なる態様において、本発明により企図されるPRMT5阻害剤MTA協同性化合物は、癌などの増殖性疾患の治療において有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される癌化合物は、膀胱癌を治療するのに有用である。いくつかの態様では、本明細書に記載される癌化合物は、多発性骨髄腫（MM）を治療するのに有用である。更なる実施形態では、本明細書に記載される癌化合物は、乳癌を治療するのに有用である。乳癌はエストロゲン受容体陰性（ER-）であり得るか又は乳癌はプロゲステロン受容体陰性（PR-）であり得る。更なる実施形態では、乳癌はHER2陰性であり得る。いくつかの実施形態では、乳癌は、本明細書で「トリプルネガティブ乳癌」とも称されるエストロゲン受容体陰性、プロゲステロン受容体陰性及びHER2陰性である。

40

【0073】

更なる態様では、乳癌は、非浸潤性小葉癌（LCIS）、非浸潤性乳管癌（DCIS）、浸潤性乳管癌（IDC）、炎症性乳癌、乳頭パジェット病、葉状腫瘍、血管肉腫、腺様嚢胞癌、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液癌、乳頭癌、管状癌、化生癌、微小乳頭癌、混合癌又は別の乳癌（トリプルネガティブ、HER陽性、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陽性、HER及びエストロゲン受容体陽性、HER及びプロゲステロ

50

ン受容体陽性、エストロゲン及びプロゲステロン受容体陽性並びにHER及びエストロゲン及びプロゲステロン受容体陽性が含まれるが、これらに限定されない）であり得る。

【0074】

一実施形態では、本発明の化合物は、膀胱癌の治療に有用である。

【0075】

別の実施形態では、本発明の化合物は、NSCLC（非小細胞肺癌）の治療に有用である。一実施形態では、NSCLCは、扁平上皮NSCLCであり得る。別の実施形態では、NSCLCは、腺癌であり得る。

【0076】

更なる態様では、癌は、膠芽腫（GBM）であり得る。更なる態様では、癌は、中皮腫であり得る。一態様では、癌は、膀胱癌であり得る。別の態様では、癌は、食道癌であり得る。更なる態様では、癌は、黒色腫であり得る。一態様では、癌は、DLBCL、HNSCC又は胆管癌であり得る。

【0077】

いくつかの態様では、本明細書に記載の1つ以上の化合物は、任意のPRMT5媒介性又はPRMT5応答性の増殖性細胞障害、例えば、PRMT5応答性である癌の治療に有用である。

【0078】

一態様では、p53を欠く癌（例えば、p53ヌル癌）はp53陽性の癌よりもPRMT5阻害に対する感受性が低い。したがって、PRMT5応答性の癌は、p53陽性癌であり得る。「p53陽性」という用語は、p53の発現及び／又は活性を欠いていない癌を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の1つ以上の化合物は、p53陽性癌の治療に有用である。いくつかの態様では、p53陰性癌（例えば、p53ヌル癌）を治療するために、p53陽性癌よりも多量のPRMT5阻害剤が必要とされ得る。

【0079】

いくつかの態様では、本開示は、PRMT5阻害剤による治療に対して感受性である癌を有する対象を同定するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、対象から試料を得ること；p53の有無を検出すること；及びp53が試料中に存在する場合、PRMT5阻害剤による治療に対して感受性である癌を有すると対象を同定することを含む。したがって、いくつかの実施形態では、p53陽性癌を有する対象は、PRMT5阻害剤による治療対象の対象として同定される。いくつかの実施形態では、方法は、PRMT5阻害剤を含む組成物を対象に投与することを更に含む。

【0080】

いくつかの実施形態では、本開示の態様は、PRMT5阻害剤による治療に対して非感受性である（又は感受性が低い）癌を有する対象を同定するための方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、対象から試料を得ること；p53の有無を検出すること；及びp53が試料に存在しない場合（例えば、癌がp53ヌル癌である場合）、PRMT5阻害剤による治療に対して感受性でない癌（例えば、p53陽性癌よりも感受性が低い癌）を有すると対象を同定することを含む。いくつかの実施形態では、p53陰性癌（例えば、p53ヌル癌）は、PRMT5阻害剤で治療されるが、p53陰性癌を治療するためにp53陽性癌よりも多量のPRMT5阻害剤が必要とされ得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、p53陰性癌（例えば、p53ヌル癌）を有する対象は、PRMT5阻害剤ではない治療剤で治療される。

【0081】

「試料」とは、対象に由来する任意の生体試料を意味し、細胞、組織試料、体液（粘液、血液、血漿、血清、尿、唾液及び精液を含むが、これらに限定されない）、癌細胞並びに癌組織を含むが、これらに限定されない。試料中のp53の有無の検出は、p53核酸又はタンパク質を検出するための任意の適切な方法、例えば核酸シーケンシング（例えば、DNA若しくはRNAシーケンシング）、定量的PCR、ウェスタンブロッティングな

10

20

30

40

50

ど、又はそれらの任意の組み合わせによって行うことができる。

【0082】

いくつかの態様では、本明細書に記載される化合物の1つ以上は、他のタイプの癌（限定されるものではないが、聴神経腫、腺癌、副腎癌、肛門癌、血管肉腫（例えば、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、血管内肉腫）、虫垂癌、良性単クローン性免疫グロブリン血症、胆道癌（例えば、胆管癌）、膀胱癌、脳癌（例えば、髄膜腫；神経膠腫（例えば、星状細胞腫、乏突起膠腫）；髄芽腫）、気管支癌、カルチノイド腫瘍、子宮頸癌（例えば、子宮頸部腺癌）、絨毛癌、脊索腫、頭蓋咽頭腫、結腸直腸癌（例えば、結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌）、上皮癌、上衣腫、内皮肉腫（例えば、カポジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）、子宮内膜癌（例えば、子宮癌、子宮肉腫）、食道癌（例えば、食道腺癌、バレット腺癌、ユーイング肉腫、眼癌（例えば、眼内黒色腫、網膜芽腫）、家族性過好酸球増加症、胆嚢癌、胃癌（例えば、胃腺癌）、消化管間質腫瘍（GIST）、頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌、口腔癌（例えば、口腔扁平上皮癌（OSCC）、咽頭癌（throat cancer）（例えば、咽頭癌（laryngeal cancer）、咽頭癌（pharyngeal cancer）、鼻咽腔癌、中咽頭癌）、造血器癌（例えば、急性リンパ性白血病（ALL）（例えば、B細胞ALL、T細胞ALL）などの白血病、急性骨髄性白血病（AML）（例えば、B細胞AML、T細胞AML）、慢性骨髄性白血病（CML）（例えば、B細胞CML、T細胞CML）及び慢性リンパ球性白血病（CLL）（例えば、B細胞CLL、T細胞CLL）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL／SLL）、辺縁帯B細胞リンパ腫（例えば、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾辺縁帯B細胞リンパ腫）、原発性縦隔B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（例えば、「ワルデンシュトレームマクログロブリン血症」）、有毛細胞白血病（HCL）、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫及び原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫；並びにT細胞NHL、例えば、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）（例えば、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）（例えば、菌状息肉症、セザリー症候群）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸管症型T細胞性リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫）；上記の1種以上の白血病／リンパ腫の混合；並びに多発性骨髄腫（MM））、重鎖疾患（例えば、アルファ鎖疾患、ガンマ鎖疾患、ミュー鎖疾患）、血管芽細胞腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、免疫球性アミロイドーシス、腎癌（例えば、ウィルムス腫瘍としても知られる腎芽細胞腫、腎細胞癌）、肝癌（例えば、肝細胞癌（HCC）、悪性肝癌）、肺癌（例えば、気管支原性癌、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、肺腺癌）、平滑筋肉腫（LMS）、肥満細胞症（例えば、全身性肥満細胞症）、骨髓異形成症候群（MDS）、中皮腫、骨髓増殖性障害（MPD）（例えば、真性赤血球増加症（PV）、本態性血小板増加症（ET）、骨髓線維症（MF）としても知られる原因不明性骨髓様化生（AMM）、慢性特発性骨髓線維症、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、好酸球増加症候群（HES））、神経芽細胞腫、神経線維腫（例えば、1型又は2型神経線維腫症（NF）、神経鞘腫症）、神経内分泌癌（例えば、胃腸膵神経内分泌腫瘍（GEP-NET）、カルチノイド腫瘍）、骨肉腫、卵巣癌（例えば、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌）、乳頭腺癌、陰茎癌（例えば、陰茎及び陰嚢のパジェット病）、松果体腫、原始神経外胚葉性腫瘍（PNT）、前立腺癌（例えば、前立腺腺癌）、直腸癌、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌（例えば、扁平上皮癌（SCC）、角化棘細胞腫（KA）、黒色腫、基底細胞癌（BCC））、小腸癌（例えば、虫垂癌）、軟部組織肉腫（例えば、悪性線維性組織球腫（MFH）、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫）、脂腺癌、汗腺癌、滑膜腫、精巣癌（例えば、精上皮腫、精巣胎児性癌）、甲状腺癌（例えば、甲状腺の乳頭癌、甲状腺乳頭癌（PTC）、甲状腺髄様癌）、尿道癌、陰癌並びに外陰癌（例えば、外陰部パジェット病）を含む）の治療に有用であり得ることを理解されたい。

【0083】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、対象の癌を治療する方法は、PRMT5阻害剤を含む組成物を対象に投与することを含み、PRMT5阻害剤による治療は、癌の腫瘍増殖を約25%超、約50%超、約75%超、約90%超（例えば、25%～50%、50%～75%、75%～90%又は90%～100%）阻害する。いくつかの実施形態では、対象の癌を治療する方法は、PRMT5阻害剤を含む組成物を対象に投与することを含み、癌のメチルマークは、約50%超、約75%超、約80%超（例えば、50%～75%、50%～80%、80%～90%、80%～100%又は90%～100%）低減される。メチルマークとは、タンパク質メチル化、例えば、ヒストンメチル化（例えば、ヒストンタンパク質の1つ以上のリジン及び／若しくはアルギニンのメチル化）又はDNAメチル化（例えば、エピジェネティックなDNAメチル化、例えば、メチル化CpG部位）を指す。いくつかの実施形態では、細胞のメチルマークレベルは、ヒストンが細胞中で（例えば、1つ以上の特定のリジン及び／又はアルギニン位置において）メチル化されている程度の尺度である。

10

【0084】

本発明を、以下の実施例を参照して更に説明する。これらの実施例は、特許請求される本発明を例証することを目的とするものであるが、決して限定することを目的とするものではない。

【実施例】

【0085】

中間体セクションにおいて特に記載がない限り、全材料は商業的供給業者から得られ、更に精製せずに使用した。

20

【0086】

以下の略語を、種々の試薬、溶媒又は機器を指すために使用する。

【0087】

30

40

50

【表 1】

AcOH	酢酸
aq 又は aq.	水溶液
Boc	<i>tert</i> -ブチルオキシカルボニル
CLND	化学発光窒素検出
CMPI	2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージド
DAD	ダイオードアレイ検出器
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
DMA 又は DMAc	<i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EDC·HCl 又は EDCI	3-((エチルイミノ)メチレンアミノ)- <i>N,N</i> -ジメチルプロパン-1- アンモニウムクロリド
ESI 又は ES	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOH	エチルアルコール
EtOAc	酢酸エチル
g	グラム
h	時間
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾロ[4,5- <i>b</i>] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -テトラメチル- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -ベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート, <i>O</i> -(ベンゾトリアゾール-1- イル)- <i>N,N,N',N'</i> -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HOAt	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
iPr	イソプロピル
<i>i</i> Pr ₂ NEt 又は DIPEA	<i>N</i> -エチルジイソプロピルアミン(ヒューニツヒ塩基)

10

20

30

【 0 0 8 8 】

40

50

【表 2】

LC MS, LCMS, LC-MS 又は LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析法
LG	脱離基(例えば、ハロゲン、メシレート、トリフレート)
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
m/z	電荷で除した質量
Me	メチル
MeCN/ACN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
Met	クロスカップリングのための金属種(例えば、MgX, ZnX, SnR ₃ , SiR ₃ , B(OR) ₂)
mg	ミリグラム
min	分
mL	ミリリットル
MS	質量スペクトル
MsCl	メタンスルホニルクロリド
MTBE	<i>tert</i> -ブチルメチルエーテル
NMP	1-メチル-2-ピロリジン
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -ブチルリチウム
NMR	核磁気共鳴
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II), DCM との錯体
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Ph	フェニル
PG 又は Prot. 基	保護基
Prep	分取
PyBrOP	プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
rbf	丸底フラスコ
RP-HPLC	逆相高圧液体クロマトグラフィー
RT 又は rt	室温
R.T.	保持時間
RuPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル
sat. 又は sat'd	飽和
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -ブタノール
TEA 又は Et ₃ N	トリエチルアミン
TEOS	オルトケイ酸テトラエチル
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TBTU	N,N,N',N'-テトラメチル-O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムテトラフルオロボレート
TOF	飛行時間
UHPLC	超高速液体クロマトグラフィー
キサントホス	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン

10

20

30

40

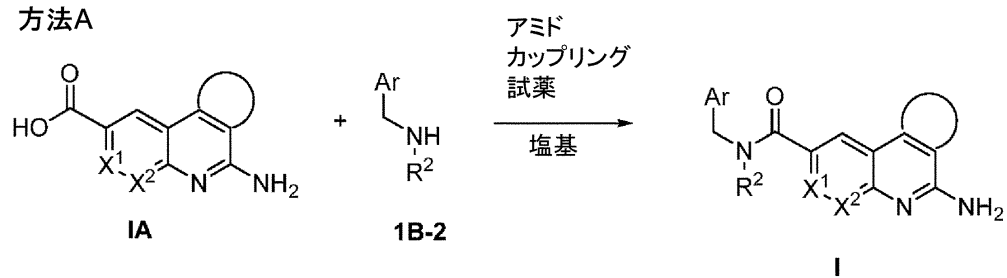
【 0 0 8 9 】

50

【化 1 2】

一般合成スキーム:

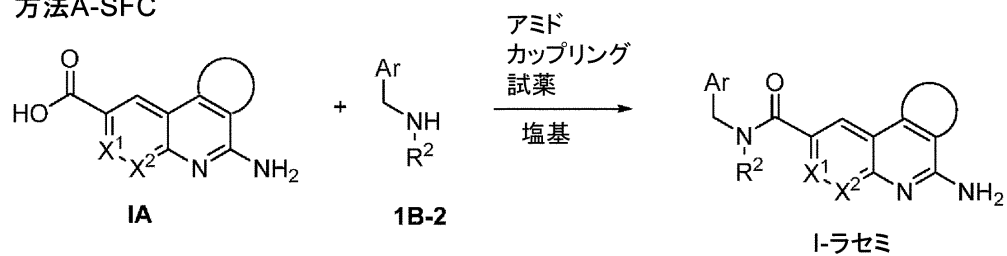
方法A



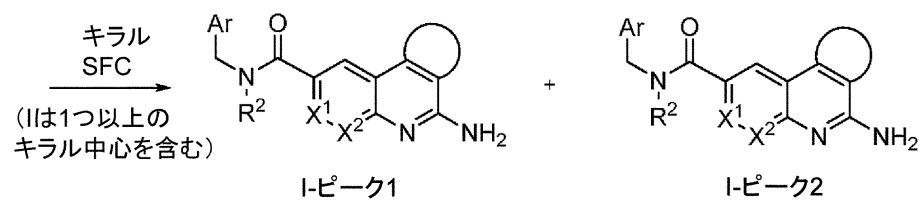
10

【化 1 3】

方法A-SFC



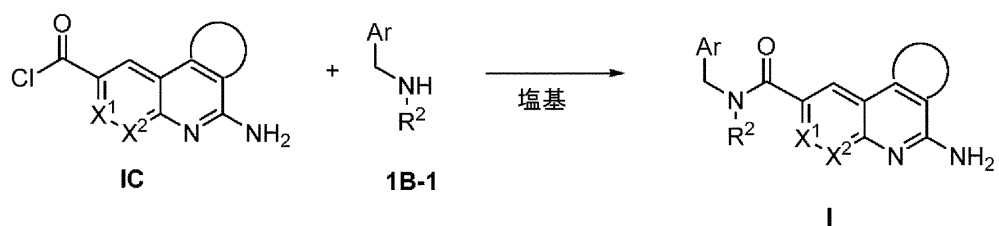
20



I-ピーク2

【化 1 4】

方法B



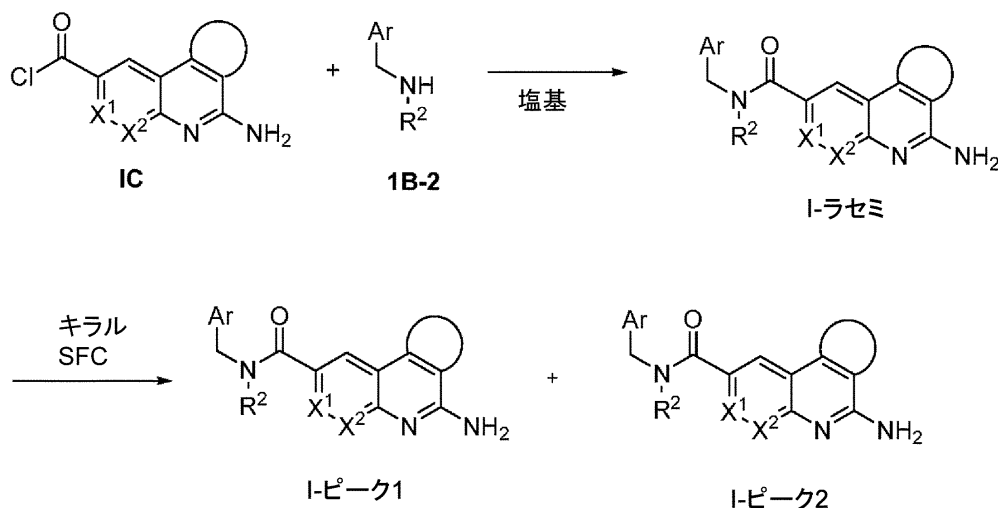
30

40

50

【化 15】

方法B-SFC



10

方法A：化合物Iは、 Et_3N 又は DIPEA などの塩基、 HATU 又は PyBrop などの活性化試薬の存在下で、 DMF 又は DMAc などの溶媒中での酸IAと二級アミンIB-1の反応から調製できる。ラセミのアミン又は酸が方法Aで利用される場合、キラルSFCを使用して立体異性体を分離できるが、その場合、立体化学は任意に各異性体に帰属した。

20

【0090】

方法B：化合物Iは、 Et_3N 又は DIPEA 又はピリジンなどの塩基の存在下で、 THF 又はジオキサン又は DCM 又は DCE などの溶媒中での酸クロリドICと二級アミンIBの反応から調製できる。代わりに、化合物Iは、ピリジン中で DMAP の存在下での酸クロリドICと二級アミンIBの反応から調製できる。ラセミのアミン又は酸が方法Bに利用される場合、キラルSFCを使用して立体異性体を分離できるが、その場合、立体化学は任意に各異性体に帰属した。

30

【0091】

分析U/HPLC

以下の装置を分析UHPLCに使用した：MS検出SQD Iと組み合わせた、周囲温度で 0.5 mL/分 の流量及びDADを使用する、二成分溶媒系の直線勾配によるAcquity BEH C18 ($1.7\text{ }\mu\text{m}$ 、 $2.1\times 50\text{ mm}$)を備えたWaters Acquityシステム。直線勾配を使用 ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{HCO}_2\text{H}$ ($95/5/0.1\%$ ～ $0/100/0.1\%$))。DADと組み合わせた、 0.75 mL/分 の流量を使用する二成分溶媒系の直線勾配によるAcquity BEH C18 ($1.7\text{ }\mu\text{m}$ 、 $2.1\times 50\text{ mm}$)を備えたAgilent Infinity I/II - TOF6230B/CLND Antek 8060。直線勾配を使用 ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{HCO}_2\text{H}$ ($95/5/0.1\%$ ～ $0/100/0.1\%$))。

40

【0092】

分取HPLC

以下の装置を分取HPLCに使用した：Shimadzu LCMS-2020上で検出するMSと組み合わせた、 $4\sim 7\text{ mL/分}$ の流量及び 254 nm でのUV検出を使用する二成分溶媒系の直線勾配によるMerck Chromolith SpeedROD RP-18E ($5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $10\times 100\text{ mm}$)を備えたShimadzu Nexera X2。直線勾配を使用 ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{HCO}_2\text{H}$ ($95/5/0.1\%$ ～ $0/100/0.1\%$))。

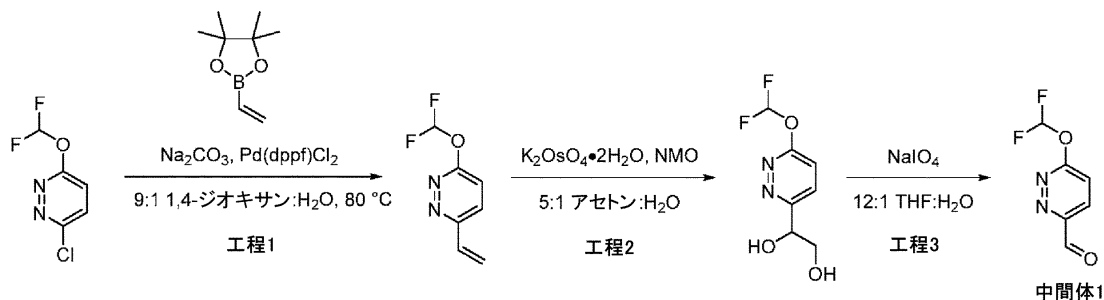
【0093】

50

中間体

中間体 1 : 6 - (ジフルオロメトキシ) ピリダジン - 3 - カルボアルデヒド

【化 1 6】



10

工程 1。バイアルに、3-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)ピリダジン (675 mg、3.74 mmol)、炭酸ナトリウム (1190 mg、11.2 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (274 mg、0.374 mmol) を入れた。次いで、1, 4-ジオキサン (16.8 mL) 及び水 (1.87 mL) を加え、それに続いてビニルボロン酸ピナコールエステル (1.73 g、1.90 mmol) を加えた。生じた混合物に窒素を15分間注入し、次いで80℃に加熱した。15時間後、混合物を23℃に冷却し、EtOAc (20 mL) 及びH₂O (20 mL) と共に分液漏斗に移した。水層をEtOAc (20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。生じた粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中0~50% 3:1 EtOAc:EtOH) により精製して、3-(ジフルオロメトキシ)-6-ビニルピリダジン (573 mg、3.33 mmol、収率89%) を薄茶色の固体として得た。m/z (ESI): 173.2 [M+H]⁺.

20

【0094】

工程 2。バイアルに、3-(ジフルオロメトキシ)-6-ビニルピリダジン (573 mg、3.33 mmol)、アセトン (7.93 mL) 及び水 (1.59 mL) を入れた。生じた溶液に、オスmium酸カリウム (VI) 二水和物 (123 mg、0.333 mmol) を加え、それに続いて4-メチルモルホリン4-オキシド (1.37 g、11.7 mmol) を加え、生じた混合物を23℃で攪拌したままにした。1.5時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、次いでトルエン (5 mL) と共に同時蒸発させ、生じた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中0~100% 3:1 EtOAc:EtOH) により精製して、1-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリダジン-3-イル)エタン-1, 2-ジオール (300 mg、1.45 mmol、収率43.7%) を黒色の油として得た。m/z (ESI): 207.1 [M+H]⁺.

30

【0095】

工程 3。バイアルに、1-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリダジン-3-イル)エタン-1, 2-ジオール (300 mg、1.45 mmol) 及びテトラヒドロフラン (13.4 mL) を入れた。生じた溶液に、(メタ)過ヨウ素酸ナトリウム (933 mg、4.36 mmol) 及び水 (1.12 mL) を加え、生じた混合物を23℃で攪拌したままにした。1時間後、反応混合物をH₂O (10 mL) により希釈し、CH₂Cl₂ (20 mL) 及びブライン (20 mL) と共に分液漏斗に移し、CH₂Cl₂ (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。生じた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中0~100% 3:1 EtOAc:EtOH) により精製して、6-(ジフルオロメトキシ)ピリダジン-3-カルボアルデヒド (1.217 mg、1.25 mmol、収率86%) を透明な油として得た。m/z (ESI): 175.2 [M+H]⁺.

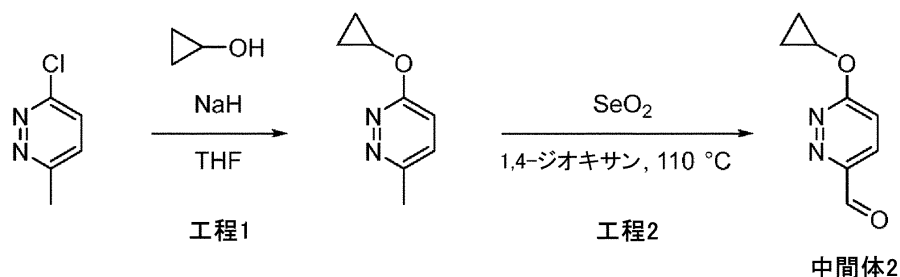
40

【0096】

中間体 2 : 6-シクロプロポキシピリダジン-3-カルボアルデヒド

50

【化17】



工程1。丸底フラスコに、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液、1.556 g、38.9 mmol）及びテトラヒドロフラン（31.1 mL）を入れた。上部空間に窒素を流し、混合物を0℃に冷却した。その後に、シクロプロパノール（2.281 g、1.901 mL、39.3 mmol）を加え、生じた混合物を放置して23℃まで窒素下で1時間温めた。次いで、3-クロロ-6-メチルピリダジン（1.00 g、7.78 mmol）を、テトラヒドロフラン（8.0 mL）中の溶液として滴加し、反応混合物を23℃で撹拌したままにした。16時間後、反応混合物を、CH₂Cl₂（30 mL）、H₂O（20 mL）及び飽和NH₄Cl水溶液（30 mL）と共に分液漏斗に移し、層を分離し、水層をCH₂Cl₂（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。生じた粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中0～100% EtOAc）により精製して、3-シクロプロポキシ-6-メチルピリダジン（308.5 mg、2.054 mmol、収率26.4%）を薄黄色の油として得た。m/z（ESI）：151.2 [M+H]⁺。

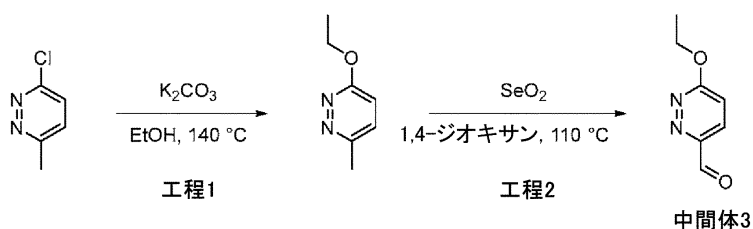
【0097】

工程2。バイアルに、3-シクロプロポキシ-6-メチルピリダジン（308.5 mg、2.054 mmol）、二酸化セレン（365 mg、3.29 mmol）及び1,4-ジオキサン（8.22 mL）を入れた。生じた混合物に窒素を10分間注入し、その後に、バイアルを110℃に加熱した。30分後、反応混合物を23℃に放冷し、Celiteのパッドで濾過し（30 mL 3：1 EtOAc：EtOH溶離液）、濃縮乾固した。生じた粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中0～50% 3：1 EtOAc：EtOH）により精製して、6-シクロプロポキシピリダジン-3-カルボアルデヒド（2.111.7 mg、0.680 mmol、収率33.1%）を橙色の油として得た。m/z（ESI）：165.1 [M+H]⁺。

【0098】

中間体3：6-エトキシピリダジン-3-カルボアルデヒド

【化18】



マイクロ波バイアルに、3-クロロ-6-メチルピリダジン（1.00 g、7.78 mmol、Combi Blocks）及びエタノール（15.6 mL）を入れた。生じた溶液に炭酸カリウム（2.69 g、19.45 mmol）を加え、混合物をマイクロ波中で140℃に14時間加熱した。次いで、反応混合物を、CH₂Cl₂（30 mL）、H₂O（20 mL）及び飽和NH₄Cl水溶液（30 mL）と共に分液漏斗に移し、層を分離し、水層をCH₂Cl₂（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。生じた粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘ

ブタン中0～100% 3：1 EtOAc：EtOH)により精製して、3-エトキシ-6-メチルピリダジン(1.07g、7.72mmol、収率99%)を薄黄色の油として得た。 m/z (ESI)：139.15 $[M+H]^+$.

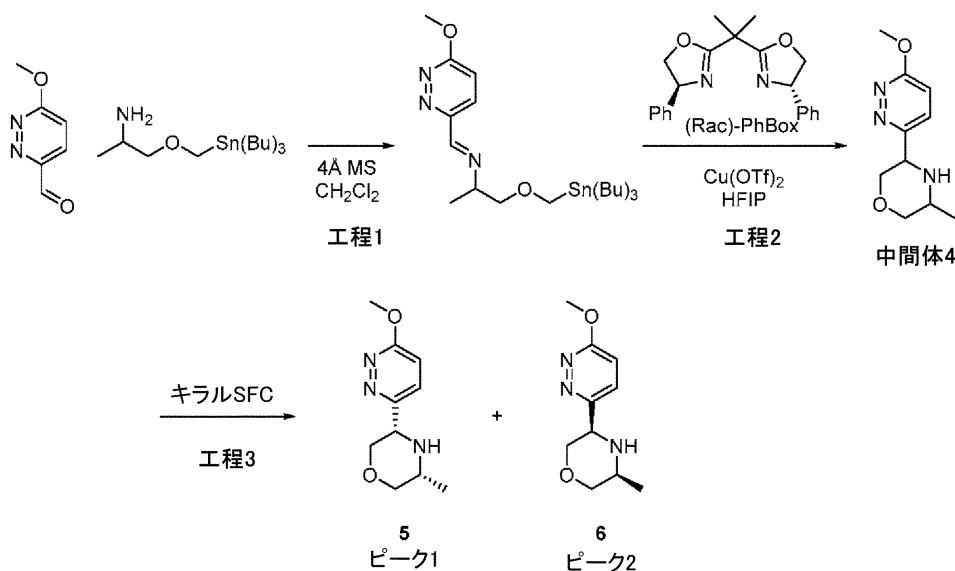
【0099】

バイアルに、3-エトキシ-6-メチルピリダジン(1.07g、7.72mmol)、二酸化セレン(1.37g、12.3mmol)及び1,4-ジオキサン(30.9mL)を入れた。生じた混合物に窒素を10分間注入し、その後に、バイアルを110℃に加熱した。30分後、反応混合物を23℃に放冷し、Celiteの1cmのパッドで濾過し(30mL 3：1 EtOAc：EtOH溶離液)、濃縮乾固した。生じた粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン中0～50% 3：1 EtOAc：EtOH)により精製して、6-エトキシピリダジン-3-カルボアルデヒド(3.332.7mg、2.187mmol、収率28%)を薄黄色固体として得た。 ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 10.26(d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.96(d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.08(dd, $J=9.0, 0.9$ Hz, 1H), 4.75(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.52(t, $J=7.2$ Hz, 3H); m/z (ESI)：153.1 $[M+H]^+$. この経路を、表1中の他の市販されていないアルデヒド中間体にも適用できる。

【0100】

中間体4～6：3-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-5-メチルモルホリン：

【化19】



工程1。炉で乾燥させたバイアルに、4Åモレキュラーシーブ(2.00g、2.64mmol)、ジクロロメタン(10.6mL)及び6-メトキシピリダジン-3-カルボアルデヒド(365mg、2.64mmol、Enamine)を入れた。生じた懸濁液に、1-((トリブチルスタニル)メトキシ)プロパン-2-アミン(SnAP 3Me-M試薬、0.907mL、2.64mmol)をシリンジにより加え、生じた混合物を23℃で攪拌したままにした。17時間後、反応混合物を濾過し(20mLジクロロメタン溶離液)、濾液を真空中で濃縮して、(E)-1-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-N-((トリブチルスタニル)メトキシ)プロパン-2-イル)メタニイミンを茶色の油として得た。 ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.55(s, 1H), 8.10(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.00(dd, $J=9.2, 0.6$ Hz, 1H), 4.20(s, 3H), 3.62-3.81(m, 3H), 3.38-3.49(m, 2H), 1.18-1.69(m, 20H), 0.76-1.01(m, 18H). 材料を更に精製せずにその後の工程に使用した。

【0101】

工程2。バイアルに、炉で乾燥させたトリフルオロメタンスルホン酸銅(II) (191 mg、0.528 mmol)、(4S, 4'S)-2, 2'-(プロパン-2, 2-ジイル)ビス(4-フェニル-4, 5-ジヒドロオキサゾール) (88 mg、0.264 mmol)、(4R, 4'R)-2, 2'-(プロパン-2, 2-ジイル)ビス(4-フェニル-4, 5-ジヒドロオキサゾール) (88 mg、0.264 mmol) 及びヘキサフルオロイソプロパノール (4 mL) を入れた。生じた混合物を23℃で7時間攪拌した。次いで、混合物を、シリンジにより、(E)-1-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-N-(1-((トリブチルスタンニル)メトキシ)プロパン-2-イル)メタンイミン (1316 mg、2.64 mmol) のヘキサフルオロイソプロパノール (19.1 mL) 溶液に加えた。生じた混合物に窒素を10分間注入し、次いでそのまま23℃で攪拌した。16時間後、反応混合物を、30% NH₄OH水溶液及びブライン (1:1、10 mL) により処理し、1時間23℃で激しく攪拌した。混合物をCH₂Cl₂ (20 mL) 及びブライン (20 mL) と共に分液漏斗に移し、層を分離し、水層をCH₂Cl₂ (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生じた粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中0~100% 3:1 EtOAc:EtOH) により精製して、3-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-5-メチルモルホリン (4, 337 mg、1.611 mmol、収率61%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.50 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.27-4.38 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.07 (dd, J=11.0, 3.3 Hz, 1H), 3.81-3.92 (m, 1H), 3.41 (t, J=10.7 Hz, 1H), 3.07-3.25 (m, 2H), 1.92 (br s, 1H), 1.07 (d, J=6.0 Hz, 3H); m/z (ESI): 210.1 [M+H]⁺.

【0102】

工程3。ラセミの二級アミン4 (337 mg) を、Chiral Technologies IGカラム (250×21 mm、5 mm) を、50%液体CO₂及び0.2% TEA含有50% MeOHの移動相と共に使用して、80 mL/分の流量を使用して、分取SFCにより精製した。ピーク帰属を、0.2% TEAを含む50% MeOHを使用してIGカラムにより、SFCにより決定した。最初に溶出したピークを、任意に、(3S, 5R)-3-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-5-メチルモルホリン (5, 150.7 mg、>99% ee) と帰属し、第2に溶出したピークを、任意に、(3R, 5S)-3-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-5-メチルモルホリン (6, 152.7 mg、>99% ee) と帰属した。

【0103】

表1にまとめたラセミのアミンを、アミン4に関して上述したものに類似の方法で調製した。

【0104】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 1

中間体	構造	名称	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
7		3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)モルホリン	263.1
8		3-(6-エトキシピリジン-3-イル)-5-メチルモルホリン	232.2
9		3,3-ジメチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン	260.1
10		3-(6-エトキシピリダジン-3-イル)モルホリン	210.1

【 0 1 0 5 】

【表 4】

中間体	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
11		3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチルモルホリン	280.0
12		3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルモルホリン	264.1
13		3-(6-エトキシピリジン-3-イル)モルホリン	209.2
14		3-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-メチルモルホリン	312.0
15		3-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリダジン-3-イル)-5-メチルモルホリン	246.0
16		2,3-ジメチル-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリン	261.1
17		3-(4,5-ジクロロチオフェン-2-イル)モルホリン	238.2
18		3-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)モルホリン	238.0
19		3-(4-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)モルホリン	238.0
20		2-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリン	247.1
21		6-(モルホリン-3-イル)ニコチノニトリル	190.1
22		3-(5-ブロモピリジン-2-イル)モルホリン	243.1, 245.1
23		3-(6-ブロモピリダジン-3-イル)モルホリン	244.0, 246.0

【 0 1 0 6 】

10

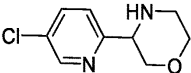
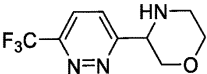
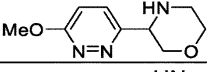
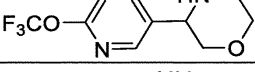
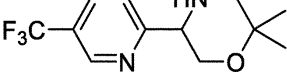
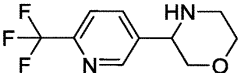
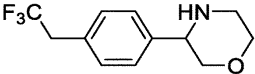
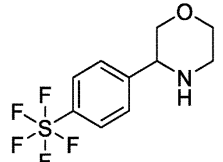
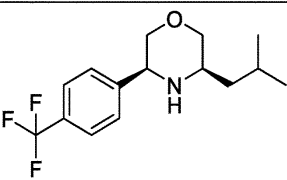
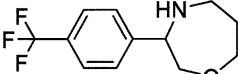
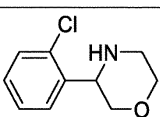
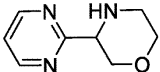
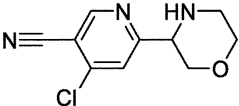
20

30

40

50

【表 5】

中間体	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
24		3-(5-クロロピリジン-2-イル)モルホリン	199.1
25		3-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)モルホリン	234.1
26		3-(6-メトキシピリダジン-3-イル)モルホリン	196.1
27		3-(6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)モルホリン	249.1
28		2,2-ジメチル-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリン	261.1
29		3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)モルホリン	233.2
30		3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)モルホリン	246
31		3-(4-(ペンタフルオロ-λ ⁶ -スルファニル)フェニル)モルホリン	290.1
32		Rac-cis-(3R,5S)-3-イソブチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン	288.0
33		3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,4-オキサゼパン	246.2
34		3-(2-クロロフェニル)モルホリン	198.2
35		3-(ピリミジン-2-イル)モルホリン	166.3
36		4-クロロ-6-(モルホリン-3-イル)ニコチノニトリル	224.0

【 0 1 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 6】

中間体	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
37		3-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)モルホリン	205.1
38		3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)モルホリン	230.2
39		3-(3-クロロフェニル)モルホリン	198.1
40		3-(4-クロロフェニル)モルホリン	198.2

【0108】

表 2 中のキラルアミンを、アミン 5 及び 6 に関して上述したものに類似の方法で調製した。ラセミのアミンをキラル SFC に付して、エナンチオマー的に純粋なアミンを得た（>99% ee）。

【0109】

【表 7】

表 2

中間体	構造	SFC 条件	m/z (ESI): [M+H] ⁺
41		80 mL/分の流量を使用して、80% 液体 CO ₂ 及び 0.2% Et ₂ NH 含有 20% MeOH の移動相による Chiralpak AD カラム(150×20 mm、5 μm)。	224.2
42		65 mL/分の流量を使用して、85% 液体 CO ₂ 及び 15% CH ₃ CN の移動相による Chiral Technologies IG カラム(250×21 mm、5 μm)。	262.0

【0110】

10

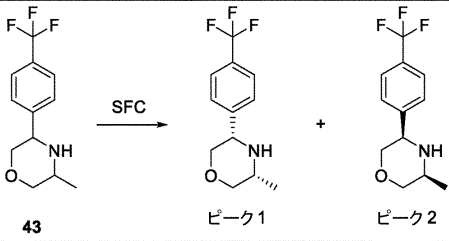
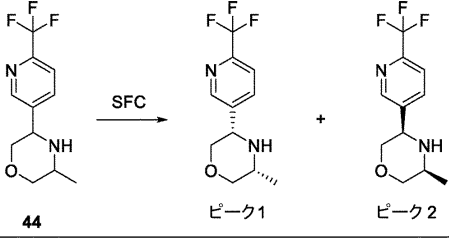
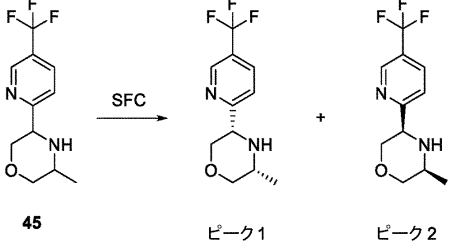
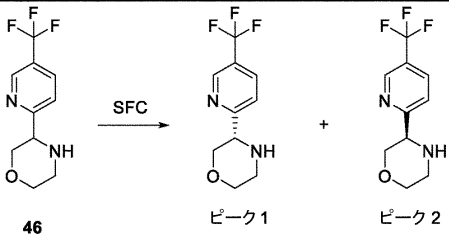
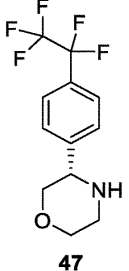
20

30

40

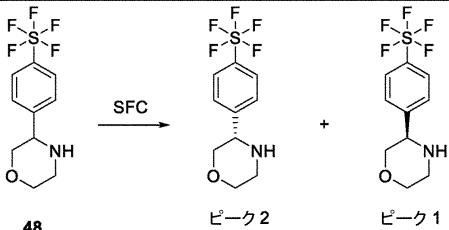
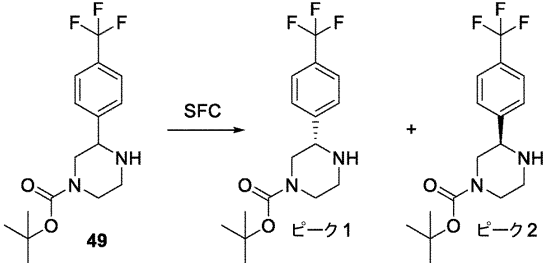
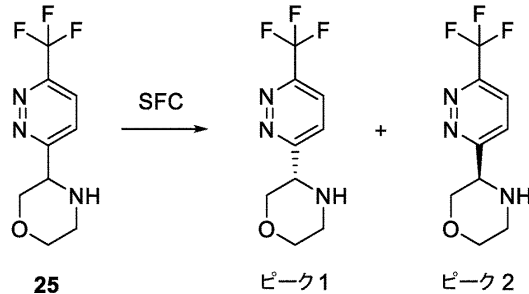
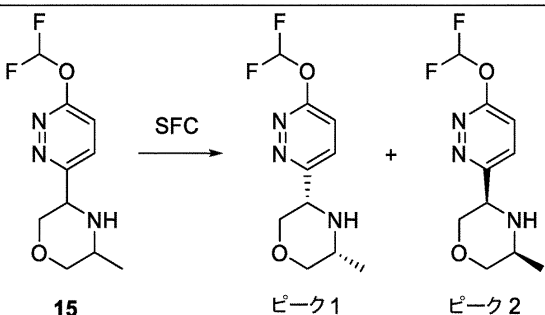
50

【表 8】

中間体	構造	SFC 条件	m/z (ESI): [M+H] ⁺
43	 43 ピーク 1 ピーク 2	80 mL/分の流量を使用して、70% 液体 CO ₂ 及び 30% CH ₃ CN の移動相による Chiral Technologies IG カラム(250×21 mm、5 μm)。	246.25
44	 44 ピーク 1 ピーク 2	80 mL/分の流量を使用して、85% 液体 CO ₂ 及び 0.2% Et ₃ N 含有 15% MeOH の移動相による Chiralcel AD-H カラム (250×21 mm、5 μm)	247.15
45	 45 ピーク 1 ピーク 2	80 mL/分の流量を使用して、90% 液体 CO ₂ 及び 0.2% Et ₃ N 含有 10% MeOH の移動相による Chiral Technologies AD カラム (250×21 mm、5 μm)	247.15
46	 46 ピーク 1 ピーク 2	60% 液体 CO ₂ 及び DEA 含有 40% MeOH の移動相による IG カラム	233.0
47	 47	第 2 のピーク、70 mL/分の流量を使用して、90% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 10% MeOH の移動相による Chiral Technologies IG カラム(250×21 mm、5mm) X 2。	282.0

【 0 1 1 1 】

【表 9】

中間体	構造	SFC 条件	m/z (ESI): [M+H] ⁺
48	 48 ピーク 2 ピーク 1	80 mL/分の流量を使用して、90% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 10% メタノールの移動相による Chiralpak AD カラム(250×21 mm、5μm)	290.1
49	 49 ピーク 1 ピーク 2	3 mL/分の流量を使用して、90% 液体 CO ₂ 及び 0.2% DEA 含有 10% MeOH の移動相による ChiralPak IG カラム(250×4.6 mm、5 μm)。	331.1
50	 25 ピーク 1 ピーク 2	100 mL/分の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 25% MeOH の移動相による SFC Chiralpak AD-H カラム (250×21 mm、5μm)。	234.1
51	 15 ピーク 1 ピーク 2	55 mL/分の流量を使用して、50% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 50% MeOH の移動相による SFC Chiral Technologies IG カラム (250×21 mm、5mm)。	246.3

【 0 1 1 2 】

10

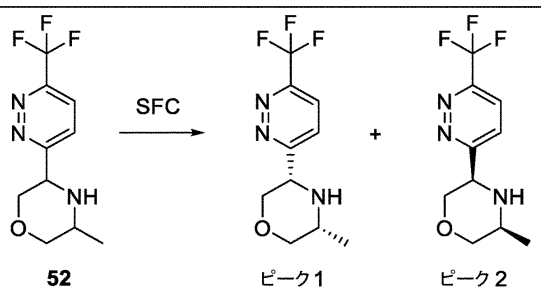
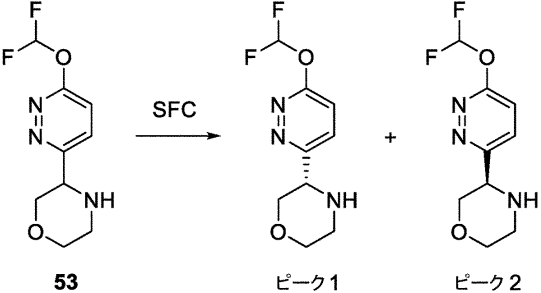
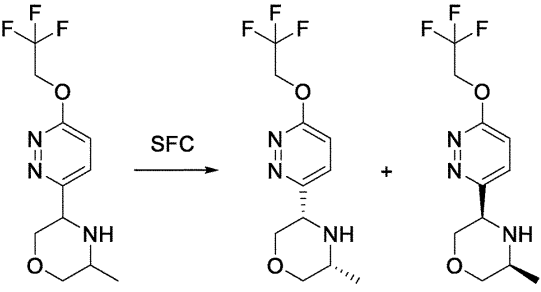
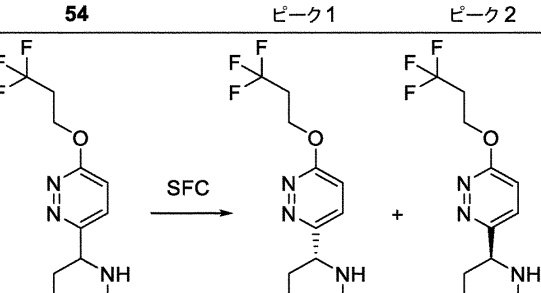
20

30

40

50

【表 10】

中間体	構造	SFC 条件	m/z (ESI): [M+H] ⁺
52	 52 ピーク1 ピーク2	80 mL/分の流量を使用して、80% 液体 CO ₂ 及び 0.2% ジエチルアミン 含有 20% MeOH の移動相による SFC Chiralpak AD カラム(21×150 mm, 5μm)。	248.1
53	 53 ピーク1 ピーク2	80 mL/分の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2% ジエチルアミン 含有 25% MeOH の移動相による SFC Chiralpak AD カラム(21×150 mm, 5μm)。	232.2
54	 54 ピーク1 ピーク2	80 mL/分の流量を使用して、85% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 15% MeOH の移動相による SFC Chiralpak AD カラム(250×21 mm, 5μm)。	278.2
55	 55 ピーク1 ピーク2	80 mL/分の流量を使用して、65% 液体 CO ₂ 及び 0.2% ジエチルアミン 含有 35% MeOH の移動相による SFC Chiralpak IG カラム(21×150 mm, 5μm)。	292.2

【0113】

10

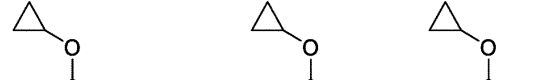
20

30

40

50

【表 1 1】

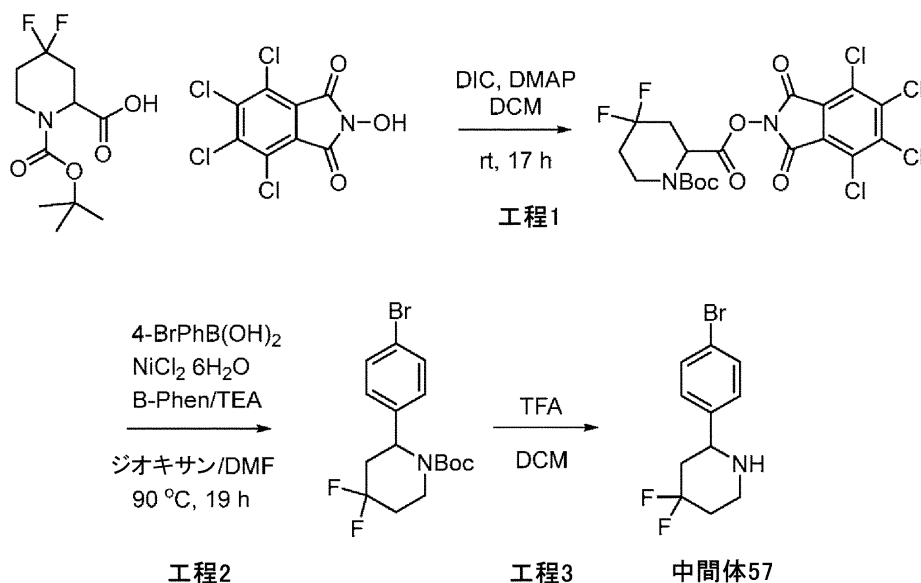
中間体	構造	SFC 条件	m/z (ESI): [M+H] ⁺
56	 56 ピーク 1 ピーク 2	80 mL/分の流量を使用して、90% 液体 CO₂ 及び 0.2% TEA 含有 10% MeOH の移動相による SFC Chiral Technologies OJ カラム (250×21 mm, 5mm)。	236.2

10

【 0 1 1 4 】

中間体 57 : 2-(4-ブロモフェニル)-4,4-ジフルオロピペリジン

【化 20】



20

30

工程1. Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 9676-9の通り実施して、DCM (25mL) 中のBoc-L-homoPro (4, 4-ジフルオロ) (1.050g、3.96mmol、RSP Amino Acids, LLC)、4, 5, 6, 7-テトラクロロ-2-ヒドロキシソインドリン-1, 3-ジオン (1.191g、3.96mmol、Aldrich) 及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.048g、0.396mmol、Sigma-Aldrich Corporation) の25mL反応バイアル中の激しく攪拌された混合物に、室温でN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (0.550g、0.674mL、4.35mmol、Sigma-Aldrich Corporation) をシリンジにより滴加した。生じた混合物を、室温で17時間攪拌した。粗製の混合物を、シリカゲルプレカラム (25g) に直接ロードし、40g ISCOゴールドカラムを使用して、EtOAc/ヘプタン (17分 10~70%) により溶出させてcombiflashカラムクロマトグラフィーに付して、1-(tert-ブチル)-2-(4, 5, 6, 7-テトラクロロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4, 4-ジフルオロピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート (1.45g、2.65mmol、収率66.8%) を白色の固体として得た。¹H NMR (クロロホルム-d, 400MHz) δ 5.2-5.7 (m, 1H), 4.1-4.4 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 1H), 2.85 (br d, 1H, J=1.3

40

50

H z), 2.1–2.5 (m, 2H), 1.8–2.0 (m, 1H), 1.51 (s, 9H). m/z (ESI): 569.0, 570.8 及び 572.8 (M+Na)⁺.

【0115】

工程2。塩化ニッケル(ii)六水和物(50.3mg、0.212mmol、Sigma-Aldrich Corporation)及び1,10-バソフェナントロリン(70.3mg、0.212mmol、Combi-Blocks Inc.)を入れた25mL反応容器を、排気とそれに続くアルゴン充填に付して(3回)から、N,N-ジメチルホルムアミド(4.10mL)を導入した。生じた混合物を、アルゴン下で、室温で2.5時間、緑色の溶液として攪拌した。別に、1-(tert-ブチル)-2-(4,5,6,7-テトラクロロ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1,2-ジカルボキシレート(580mg、1.058mmol、工程1から)及び(4-ブロモフェニル)ボランジオール(1062mg、5.29mmol、Oakwood Products, Inc.)を入れた250mL一口反応容器を、排気とそれに続く窒素充填に付して(3回)から、1,4-ジオキサン(41mL)を導入した。生じた混合物を、窒素下で、室温で2分間攪拌してから、トリエチルアミン(1071mg、1.487mL、10.58mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を加えた。生じた混合物を室温で5分間攪拌してから、先に調製した触媒溶液を、シリンジにより窒素下で導入した。生じた混合物を、90℃に事前加熱された油浴内に直ちに配置し、17時間攪拌した。体積を減少させ、粗残渣を、シリカゲルプレカラム(25g)にロードし、24g ISCOゴールドカラムを使用し、MeOH/DCM(20分 0~5%)により溶出させ、215nm UVチャンネルでモニターしてcombi-flashカラムクロマトグラフィーに付して、290mgの不純なtert-ブチル-2-(4-ブロモフェニル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレートを無色のフィルムとして得た。これを、更に精製せずに次の工程に回した。m/z (ESI): 398.0 及び 400.0 (M+Na)⁺.

【0116】

工程3。DCM(5mL)中のtert-ブチル-2-(4-ブロモフェニル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート(290mg、0.771mmol、不純、工程2から)の攪拌されている溶液に、室温で、2,2,2-トリフルオロ酢酸(88mg、4.0mL、0.771mmol、Aldrich)を加えた。生じた混合物を室温で1時間攪拌した。揮発物を真空中で除去し、残渣をシリカゲルプレカラム(25g)にロードし、12g ISCOゴールドカラムを使用し、20%MeOH(0.5%水酸化アンモニウム含有)/DCM(12分 1%~20%)により溶出させてcombi-flashカラムクロマトグラフィーに付して、不純な所望の生成物57を得て、それをDCM/MeOHに溶解させ、シリカゲルプレカラム(25g)にロードして、12g ISCOゴールドカラムを使用し、(EtOH/EtOAc, 1/3, v/v)/ヘプタン(15分 0~80%)により溶出させ、215nm UVチャンネルによりモニターしてcombi-flashカラムクロマトグラフィーに付して、2-(4-ブロモフェニル)-4,4-ジフルオロピペリジン(142mg、0.514mmol、2工程で収率49%)(57)を無色のフィルムとして得た。¹H NMR(クロロホルム-d, 400MHz) δ 7.48(d, 2H, J=8.4Hz), 7.26(d, 2H, J=8.4Hz), 3.82(br d, 1H, J=11.7Hz), 3.23(tdd, 1H, J=2.6, 5.3, 12.1Hz), 2.9–3.0(m, 1H), 2.1–2.3(m, 2H), 1.7–2.0(m, 3H). ¹⁹F NMR(クロロホルム-d, 376MHz) δ -88.35(d, 1F, J=237.6Hz), -101.82(d, 1F, J=237.6Hz). m/z (ESI): 276.0 及び 278.0 [M+H]⁺.

【0117】

表3中のラセミのアミンを、アミン57に関して上述したものに類似の方法で調製した。

【0118】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

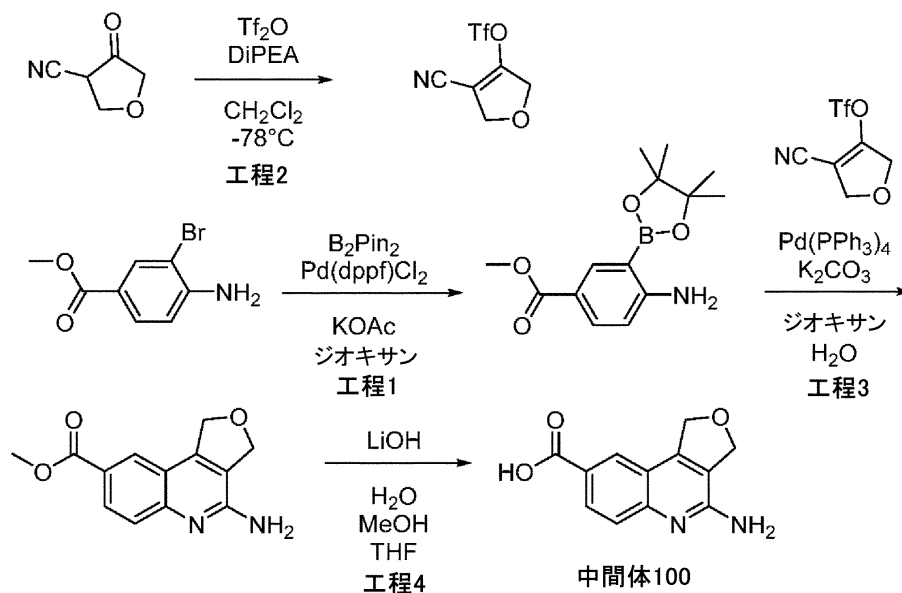
表 3

中間体	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
58		2-(4-ブロモフェニル)-4,4-ジフルオロピペリジン	276.0 及び 278.0
59		3-(4-ブロモフェニル)モルホリン	242.0 及び 244.0
60		4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン	266.0
61		4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン	282.2

【0 1 1 9】

中間体 1 0 0 : 4 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロフロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - カルボン酸。

【化 2 1】



工程 1。1 5 0 m L 丸底フラスコに、1 , 4 - ジオキサン (5 8 . 0 m L) 中のメチル 4 - アミノ - 3 - ブロモベンゾエート (4 g、1 7 . 3 9 m m o l、C o m b i - B l o c k s I n c .) 及びビス (ピナコラート) ジボロン (8 . 8 3 g、3 4 . 8 m m o l、F r o n t i e r S c i e n t i f i c , I n c .) を加えた。次いで、溶液に、酢酸カリウム (5 . 1 2 g、5 2 . 2 m m o l、S i g m a - A l d r i c h C o r p o r a t i o n) を加え、混合物を、アルゴンを 5 分間バブリングすることにより脱気した。次いで、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (i i)、ジクロロメタンとの錯体 (1 . 4 2 0 g、1 . 7 3 9 m m o l、S t r e m C h e m i c a l s , I n c .) を加えた。次いで、反応物を 1 0 0 ° C で攪拌したままにした。1 8 時間後、反応物を冷却し、固体を真空下で濾過し、D C M で洗浄した。次いで、

母液を濃縮すると、半固体残渣を得た。DCMを加え、形成した固体を真空濾過により回収した。母液を再び濃縮し、この工程を繰り返した。所望のメチル4-アミノ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(2.6 g、9.38 mmol、収率54.0%)を灰色の固体として単離した。 m/z (ESI): 196.1 [M+H]⁺ (ボロン酸)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.33 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.20 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。

【0120】

工程2。ジクロロメタン(5.00 mL)中の4-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボニトリル(0.500 g、4.50 mmol)の攪拌されている溶液にDIPEA(0.943 mL、5.40 mmol)を加え、反応混合物を-78℃に冷却した。次いで、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.760 mL、4.50 mmol)を、-78℃で1分間滴加し、反応混合物を同じ温度で15分間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を水により希釈し、有機層を分離し、ブライン(2×10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗製の4-シアノ-2, 5-ジヒドロフラン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.05 g、4.32 mmol、収率96%)を得て、更に精製せずに次の工程に使用した。

【0121】

工程3。1, 4-ジオキサン(200 mL)及び水(20.00 mL)中の4-シアノ-2, 5-ジヒドロフラン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート(10 g、41.1 mmol)の攪拌されている溶液に、メチル4-アミノ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(9.12 g、32.9 mmol)、K₂CO₃(17.05 g、123 mmol)及びPd(PPh₃)₄(4.75 g、4.11 mmol)を、窒素パージをしながら加えた。次いで、反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を濃縮し、次いで酢酸エチル(50 mL)及び水(50 mL)で希釈し、室温で30分間攪拌した。次いで、形成された固体を濾過し、酢酸エチル(50 mL)及びDCM中2% MeOH(50 mL)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させて、メチル4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c]キノリン-8-カルボキシレート(6.6 g、27.0 mmol、収率65.7%)を灰色の固体として得た。 m/z (ESI): 245.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, TFA-d) δ ppm 8.59-8.67 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=9.3 Hz), 5.94 (2H, t, J=3.5 Hz), 5.65 (2H, t, J=3.4 Hz), 4.24 (3H, s)。備考：数種のヘテロシクリルでは、Pd(PPh₃)₄の代わりにPd(dppf)Cl₂を使用した。

【0122】

工程4。水(300 mL)：テトラヒドロフラン(300 mL)：メタノール(300 mL)中のメチル4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c]キノリン-8-カルボキシレート(30 g、123 mmol)の攪拌された溶液にLiOH(11.77 g、491 mmol)を加え、反応混合物を75℃で3時間加熱した。反応混合物を濃縮し、次いで、水層を1.5 N HClによりpH 6.0まで酸性化した。得られた固体を濾過し、メタノール(300 mL)で洗浄し、乾燥させて、4-アミノ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c]キノリン-8-カルボン酸(28 g、122 mmol、収率99%)を灰白色の固体として得た。 m/z (ESI): 231.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 12.83 (1H, s), 7.88-8.30 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.02 (2H, s), 5.40 (2H, t, J=3.5 Hz), 5.03 (2H, t, J=3.6 Hz)。

【0123】

表4中の酸を、中間体100に関して記載したものに類似の方法で調製した。

【0124】

【表 1 3】

表 4

中間体 番号	化学構造	名称	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
101		4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,8]ナフチリジン-8-カルボン酸	232.1
102		4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボン酸	232.0
103		4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-カルボン酸	264.9
104		4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-カルボン酸	249.0
105		4-アミノ-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-カルボン酸	259.1
106		4-アミノ-3-メチルイソオキサゾロ[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸	244.0
107		4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-カルボン酸	243.1
108		6-アミノ-7,8,9,10-テトラヒドロフェナントリジン-2-カルボン酸	243.2

【 0 1 2 5】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

中間体 番号	化学構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
109		5-アミノベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-9-カルボン酸	240.1
110		5-アミノピリド[4,3-c][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸	241.1
111		5-アミノピリミド[4,5-c]キノリン-9-カルボン酸	241.2
112		5-アミノピリミド[4,5-c][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸	241.1
113		4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-カルボン酸	261.1
114		6-アミノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[1,7]ナフチリジン-2-カルボン酸	230.0
115		4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-カルボン酸	261.0
116		4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボン酸	244.0

【 0 1 2 6 】

10

20

30

40

50

【表 15】

中間体 番号	化学構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
117		4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-カルボン酸	243.0
118		4-アミノ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-カルボン酸	257.0
119		4-アミノ-7-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-カルボン酸	245.2
120		4-アミノ-7-メトキシ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-カルボン酸	261.0
121		4-アミノ-1,7-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-カルボン酸	257.0
122		4-アミノ-3,7-ジメチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-カルボン酸	257.1
123		4-アミノ-1,7-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-8-カルボン酸	258.0
124		4-アミノ-7-クロロ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-カルボン酸	476.9
125		4-アミノイミダゾ[1,2-a]キノキサリン-8-カルボン酸	228.9

【0127】

10

20

30

40

50

【表 1 6】

中間体 番号	化学構造	名称	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
126		4-アミノ-2,3-ジヒドロフロ[3,2- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-カルボン酸	232.2
127		4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]キノリン-8-カルボン酸	243.1
128		4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-カルボン酸	258.0 (Me エステル) 酸質量は 観測 されず
129		4-アミノ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロフロ[3,2- <i>c</i>]キノリン-8-カルボン酸	249.1
130		4-アミノ-7-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]キノリン-8-カルボン酸	277.0
131		4-アミノ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]キノリン-8-カルボン酸	310.9

【 0 1 2 8 】

中間体 1 3 2 : 6 - アミノ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [c] [1 , 8] ナフチリジン - 2 - カルボン酸。

10

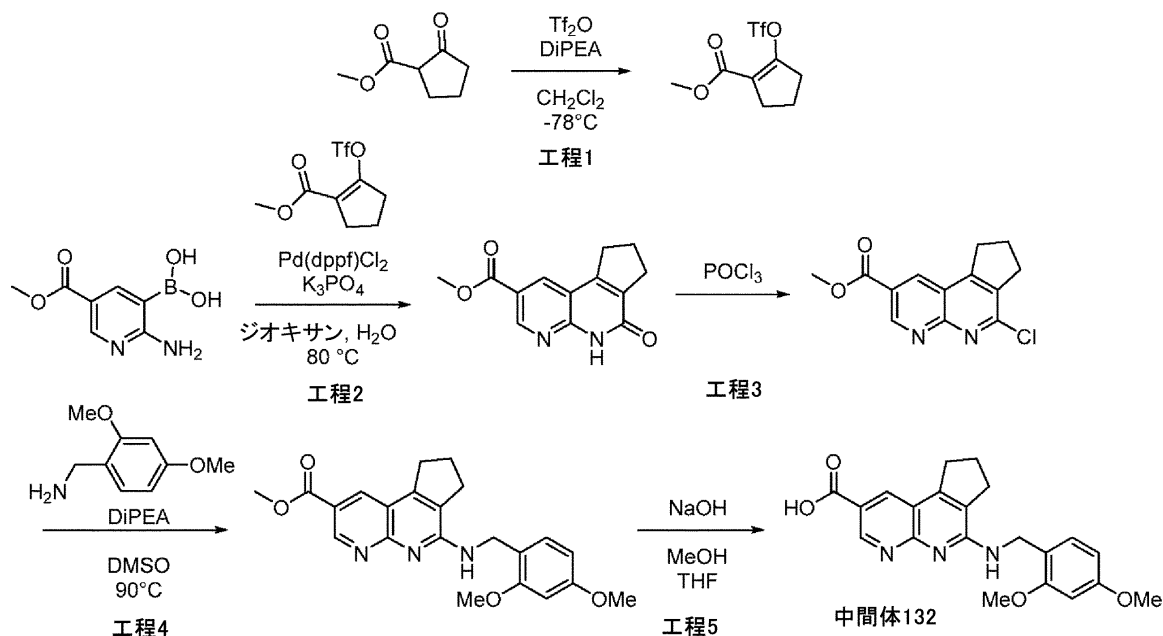
20

30

40

50

【化 2 2】



工程 1。DCM (15 mL) 中のメチル 2-オキシシクロペンタンカルボキシレート (1.0 g、0.877 mL、7.03 mmol、Matrix Scientific) と 1, 1'-ジメチルトリエチルアミン (1.000 g、1.352 mL、7.74 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) の混合物を -78 °C に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (7.03 mL、7.03 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) を加えた。添加完了の後、混合物を -78 °C で 5 分間攪拌し、次いでドライアイス浴を外し、室温で攪拌した。15 分後に、混合物を濃縮して、メチル 2-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシシクロペンタ-1-エン-1-カルボキシレートを、定量的収率で薄黄色固体として得て、そのまま使用した。m/z (ESI): 275 [M+H]⁺.

【0129】

工程 2。1, 4-ジオキササン/水 (10/0.60 mL) 中のメチル 2-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシシクロペンタ-1-エン-1-カルボキシレート (1.982 g、7.23 mmol)、(2-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル) ボロン酸 (1.70 g、8.67 mmol)、三塩基性リン酸カリウム (3.78 g、21.69 mmol、Acros) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (ii)、ジクロロメタンとの錯体 (0.177 g、0.217 mmol、Strem Chemicals, Inc.) の混合物を 80 °C で 1 時間加熱した。反応が完了に到達すると、それを室温にして、EtOAc により希釈した。所望の生成物に対応する沈殿物が形成した。それを濾過し、EtOAc で洗浄して、メチル 6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ [c] [1, 8] ナフチリジン-2-カルボキシレートを薄灰色の固体として定量的収率で得た。m/z (ESI): 245 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.93-12.58 (m, 1H), 8.96 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.13 (br t, J=7.6 Hz, 2H), 2.78 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 2.08-2.18 (m, 2H).

【0130】

工程 3。POCl₃ (24.68 g、15 mL、161 mmol、Aldrich) 中のメチル 6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ [c] [1, 8] ナフチリジン-2-カルボキシレート (1.76 g、7.21 mmol) の混合物を

30分間還流加熱した。反応は完了し、冷飽和NaHCO₃水溶液に注意深く加えて、反応物を塩基性化した。15分間攪拌した後、混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機液を濃縮して、メチル6-クロロ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[c][1,8]ナフチリジン-2-カルボキシレート(黄色の固体として定量的収率で得た。m/z (ESI): 263 [M+H]⁺。

【0131】

工程4。DMSO(15mL)中のメチル6-クロロ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[c][1,8]ナフチリジン-2-カルボキシレート(1.89g、7.19mmol)の懸濁液に、DIPEA(2.79g、3.77mL、21.58mmol、Aldrich)を加え、それに続いて(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン(1.564g、1.405mL、9.35mmol、Aldrich)を加えた。生じた混合物を90℃で一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、水で希釈し、飽和NH₄Clで洗浄し、EtOAcで抽出した。合わせた有機液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル6-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[c][1,8]ナフチリジン-2-カルボキシレート(2.18g、5.54mmol、収率77%)を黄色の固体として得て、そのまま使用した。m/z (ESI): 394 [M+H]⁺。

【0132】

工程5。メチル6-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[c][1,8]ナフチリジン-2-カルボキシレート(2.18g、5.54mmol)のTHF/MeOH(10/10mL)溶液に、NaOH(10mL、10.00mmol)を加え、生じた溶液を70℃で2時間加熱した。反応が完了に達すると、それを室温にして、10mL 1M HClにより酸性化した。薄黄色の沈殿物が形成し、濾去し、トルエンと共に共沸乾燥させて、6-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[c][1,8]ナフチリジン-2-カルボン酸塩酸塩(1.44g、3.46mmol、収率62.5%)を黄色の固体として得た。m/z (ESI): 380.2 [M+H]⁺。

【0133】

中間体138: 4-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボン酸。

10

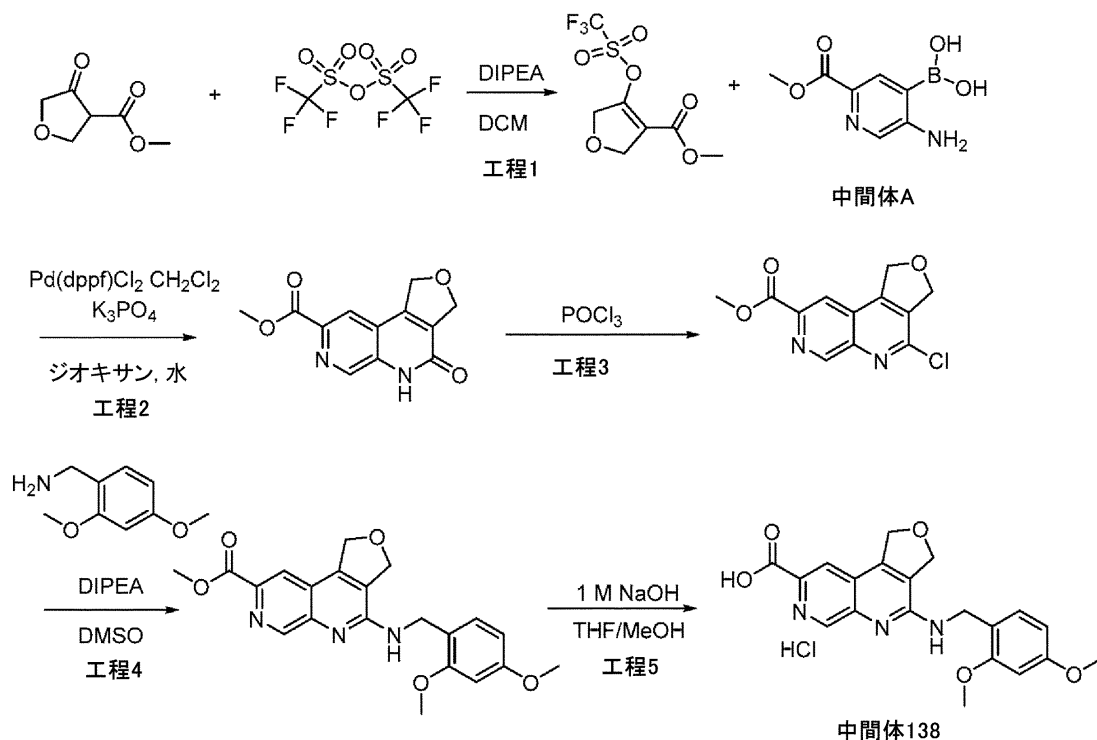
20

30

40

50

【化 2 3】



工程 1。DCM (20 mL) 中の 3-フランカルボン酸、テトラヒドロ-4-オキソメチルエステル (3.0 g、3.00 mL、20.82 mmol、Ambeed, Inc.) と DIPEA (2.96 g、4.00 mL、22.90 mmol、Aldrich) の混合物を -78°C に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (20.82 mL、20.82 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) を加えた。添加が完了した後、混合物を -78°C で 5 分間攪拌し、次いでドライアイス浴を外し、室温で攪拌した。15 分後、LCMS は所望の質量を示した。混合物を濃縮して、メチル 4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,5-ジヒドロフラン-3-カルボキシレートを得てそのまま使用した。m/z (ESI): 277 (M+H)⁺。

【0134】

工程 2。1,4-ジオキサン/水 (20/1.20 mL) 中のメチル 4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,5-ジヒドロフラン-3-カルボキシレート (2.349 g、8.50 mmol)、(5-アミノ-2-(メトキシカルボニル)ピリジン-4-イル)ボロン酸 (2.0 g、10.21 mmol)、三塩基性リン酸カリウム (4.44 g、25.5 mmol、Acros) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(ii)、ジクロロメタンとの錯体 (0.347 g、0.425 mmol、Strem Chemicals, Inc.) の混合物を、 90°C で 1 時間加熱した。次いで、それを室温にして、EtOAc により希釈した。所望の生成物に対応する沈殿物が形成した。それを濾過し、EtOAc で洗浄した。メチル 4-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボキシレートが灰色の固体として得られた。m/z (ESI): 247 (M+H)⁺。理論収率が考えられた。

【0135】

工程 3。メチル 4-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボキシレート (2.0 g、8.12 mmol) と POCl₃ (32.9 g、20 mL、215 mmol、Aldrich) の混合物を 3 時間還流加熱した。反応物を室温にして、冷飽和 NaHCO₃ に注意深く加えて、反応物を塩基性化した。15 分間攪拌した後、混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機液を濃縮して、メ

チル4-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボキシレートを得た。 m/z (ESI): 265 (M+H)⁺. 理論収率が考えられた。
【0136】

工程4。DMSO (20 mL) 中のメチル4-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボキシレート (2.15 g、8.12 mmol) の混合物に、DIPEA (3.15 g、4.26 mL、24.37 mmol、Aldrich) を加え、それに続いて、(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン (1.630 g、1.464 mL、9.75 mmol、Aldrich) を加えた。生じた混合物を90℃で一晩加熱した。反応物を室温にして、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機液を、ヘプタン中0~30% 3:1 EtOAc:EtOHを使用してシリカゲルのクロマトグラフにかけて、メチル4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボキシレート (0.500 g、1.264 mmol、収率15.57%) を茶色の固体として得た。 m/z (ESI): 396 (M+H)⁺.

【0137】

工程5。メチル4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボキシレート (0.500 g、1.264 mmol) のTHF/MeOH (10/10 mL) 溶液に、NaOH (5.0 mL、5.00 mmol、EDM) を加え、生じた溶液を70℃で2時間加熱した。次いで、反応物を室温にして、1M HCl (5 mL) により酸性化した。生じた混合物を濃縮し、トルエンと共に共沸乾燥させて、4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボン酸塩を茶色の固体として得た。 m/z (ESI): 382 (M+H)⁺. 理論収率が考えられた。

【0138】

表5中の酸を、中間体132及び138に関して記載したものに類似の方法で調製した。

【0139】

【表17】

表5

中間体 番号	化学構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
132		6-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[c][1,8]ナフチリジン-2-カルボン酸	380.2
133		4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)チエノ[2,3-c]キノリン-8-カルボン酸	395.0
134		6-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)フェナントリジン-2-カルボン酸	389.2

【0140】

10

20

30

40

50

【表 18】

中間体 番号	化学構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
135		4-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c]キノリン-8-カルボン酸	351.0
136		4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2,3-ジヒドロ -1H-シクロペンタ[c]キノリン-8-カルボン酸	379.2
137		4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c][1,8]ナフチリジン-8-カルボン酸	382.2
139		5-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ベンゾ[c][2,6] ナフチリジン-9-カルボン酸	390.2
140		4-((4-メトキシベンジル)アミノ)-3-メチルイソオキ サゾロ[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸	364.1
141		5-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミド[4,5-c] キノリン-9-カルボン酸	391.2
142		4-((4-メトキシベンジル)アミノ)-3-メチル-3H-ピラ ゾロ[3,4-c]キノリン-8-カルボン酸	363.0
143		4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-カルボン酸	381.1
144		4-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2,3-ジヒドロフロ [3,2-c]キノリン-8-カルボン酸	351.2

【0141】

10

20

30

40

50

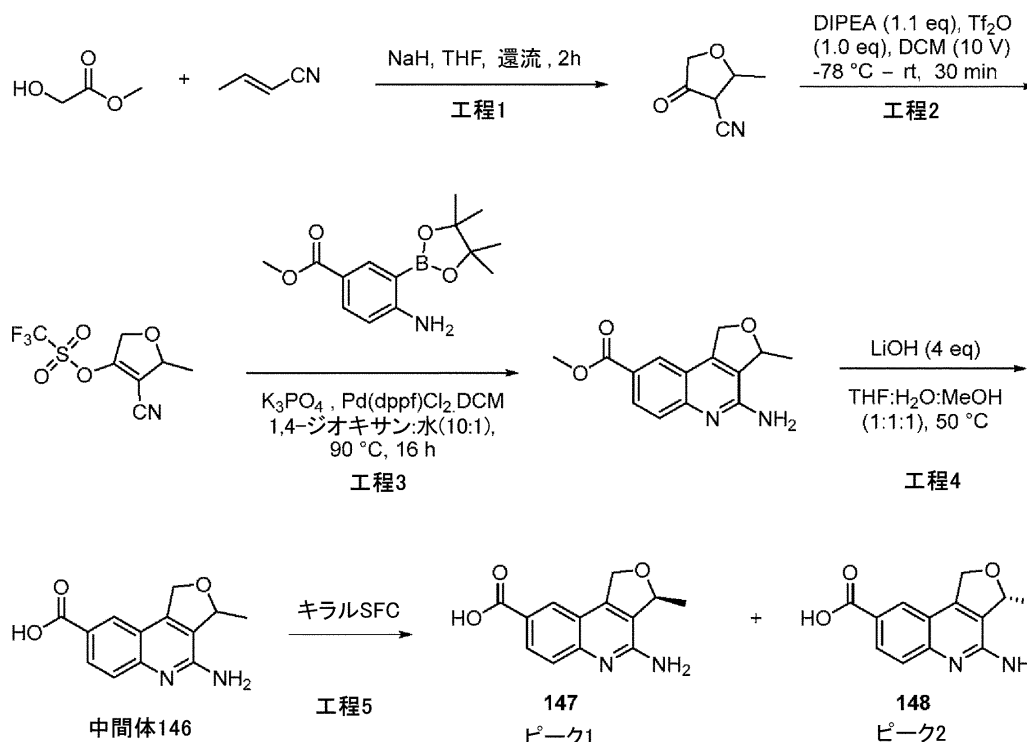
【表 19】

中間体 番号	化学構造	名称	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
145		5-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1,4-ジヒドロ-2H-ピ ラノ[3,4- <i>c</i>]キノリン-9-カルボン酸	365.1

【0142】

中間体 146：4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-*c*]キノリン
-8-カルボン酸

【化24】



備考: 立体化学は任意に帰属する

工程1：無水テトラヒドロフラン（250 mL）中の水素化ナトリウム（11.10 g、278 mmol、0.5当量、鉱油中60%）の懸濁液に、メチル2-ヒドロキシアセテート（42.4 mL、555 mmol、1.0当量）を室温でN₂雰囲気下において加えた。反応混合物に、(E)-ブター2-エニトリル（54.5 mL、666 mmol、1.0当量）を65 °Cでゆっくりと加え、2時間同じ温度で攪拌した。反応混合物を冷却し、2 N NaOH溶液（250 mL）によりクエンチし、ジエチルエーテル（500 mL）で抽出した。水層を濃HClにより酸性化して、pHを約1に調整し、ジクロロメタン（2×500 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（200 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、溶離液として10%酢酸エチルとヘキサンを使用してシリカゲル（230~400メッシュ）のカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-メチル-4-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボニトリル（22 g、176 mmol、収率32%）を茶色の固体として得た。生成物のR_f：0.3（ヘキサン中50%酢酸エチル）m/z（ESI、ネガティブ）：124.3 [M-1]。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）：δ ppm 4.40-4.27 (m, 2H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.24-2.99 (m,

1 H), 1.61 (dd, J = 18.6, 6.2 Hz, 3 H).

【0143】

工程2：ジクロロメタン (500 mL) 中の2-メチル-4-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボニトリル (25.0 g、200 mmol、1.0 当量) の攪拌されている溶液に、DIPEA (69.8 mL、400 mmol、2.0 当量) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (47.1 mL、280 mmol、1.4 当量) を-78℃で加え、同じ温度で15分間攪拌した。反応混合物を水 (250 mL) のゆっくりした添加によりクエンチし、室温に達した後にジクロロメタン (2×500 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をジエチルエーテル中で攪拌し、濾過した。母液を減圧下で濃縮して、4-シアノ-5-メチル-2, 5-ジヒドロフラン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート (35.0 g、粗製) を薄茶色のアダクトとして得た。粗製物質を更に精製せずに次の工程に使用した。生成物の R_f : 0.5 (ヘキサン中40%酢酸エチル)。m/z: 257.1 [イオン化せず]。

【0144】

工程3：1, 4-ジオキサン (1400 mL) 及び水 (70.0 mL) 中の4-シアノ-5-メチル-2, 5-ジヒドロフラン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート (35 g、136 mmol、1.0 当量) の攪拌されている溶液に、メチル4-アミノ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート (37.7 g、136 mmol、1.0 当量) 及び三塩基性リン酸カリウム (87 g、408 mmol、3.0 当量) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を窒素により15分間脱気し、次いでPdCl₂ (dppf) -DCMアダクト (9.96 g、13.61 mmol、0.1 当量) を加え、反応混合物を90℃で16時間加熱した。LCMSは反応の完了を示した。反応塊を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗残渣を、50%酢酸エチルとヘキサンを溶離液として使用してシリカゲル (60~120メッシュ) のカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-カルボキシレート (25 g、97 mmol、収率71%) を茶色の固体として得た。生成物 R_f : 0.3 (100%酢酸エチル)。m/z: 259.2 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.87 (s, 2 H), 4.11 (q, J = 5.3 Hz, 1 H), 3.87 (s, 2 H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 3 H), 1.41 (d, J = 5.9 Hz, 3 H)。

【0145】

工程4：テトラヒドロフラン (130 mL)、メタノール (78 mL) 及び水 (52 mL) 中のメチル4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-カルボキシレート (26.0 g、101 mmol、1.0 当量) の攪拌されている溶液に、水酸化リチウム (9.64 g、403 mmol、4.0 当量) を加え、75℃で4時間攪拌した。LCMSは反応の完了を示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗残渣を水 (100 mL) に溶解させ、濾過して、不溶性粒子を除いた。水層を濃HClにより酸性化した (pH 6~6.5)。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物146 (17.5 g、71.6 mmol、収率71%) を灰白色の固体として得た。生成物 R_f : 0.1 (100%酢酸エチル)。m/z: 245.1 [M+H]⁺ ¹H NMR (TFA, 400 MHz): δ (ppm) 8.68 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 8.01 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 5.94 (m, 2 H), 1.86 (t, J = 5.4 Hz, 3 H)。

【0146】

工程5：キラルSFC分離：44.5 gのラセミの4-アミノ-3-メチル-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] キノリン-8-カルボン酸をキラルSFCにより分離して、14 gの各異性体を得た。立体化学を任意に帰属する。

【0147】

分離情報：

【 0 1 4 8 】

【表 2 0】

	キー	値
1	機器	SFC 200
2	カラム	ChiralPak- IC(250x30mm、5μ)
3	移動相	液体CO ₂ : メタノール中0.5% DEA (40:60)
4	流量	100mL/分
5	圧力降下	130バー
6	BPR	100バー
7	UV検出波長	210 nm
8	溶解	14.0 gをメタノール中2%のDEAの280mLに溶解させる
9	試験注入	2.5、1.5、1.8 mL
10	プロセッシング	NA
11	注入体積	2.0 mL
12	サイクルタイム	4.14分

10

【 0 1 4 9 】

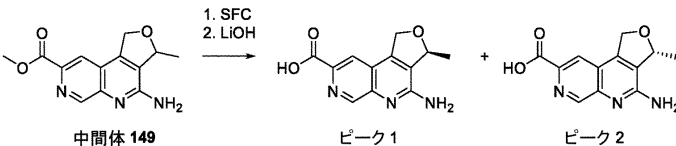
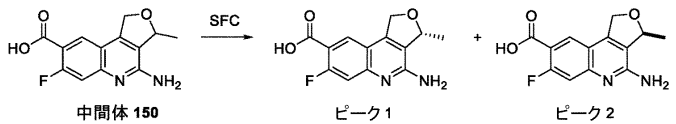
表 6 中の酸を、中間体 1 4 6 に関して記載したものに類似の方法で調製した。

【 0 1 5 0 】

20

【表 2 1】

表 6

酸	SFC 条件	m/z (ESI): [M+H] ⁺
 中間体 149 ピーク 1 ピーク 2	Chiralpak IG-3 カラム (50×4.6mm I.D., 3μm) 液体CO ₂ : MeOH (0.05% イソプロピルアミン, v/v); 95:5 →1:1; 3分 勾配	246.0
 中間体 150 ピーク 1 ピーク 2	200 mL/分の流量を 使用して、75% 液体 CO ₂ 及び0.3% NH ₄ OH 含有25% MeOHの 移動相によるSFC CHIRALPAK IGカラム (250×50mm、10μm)	263.1

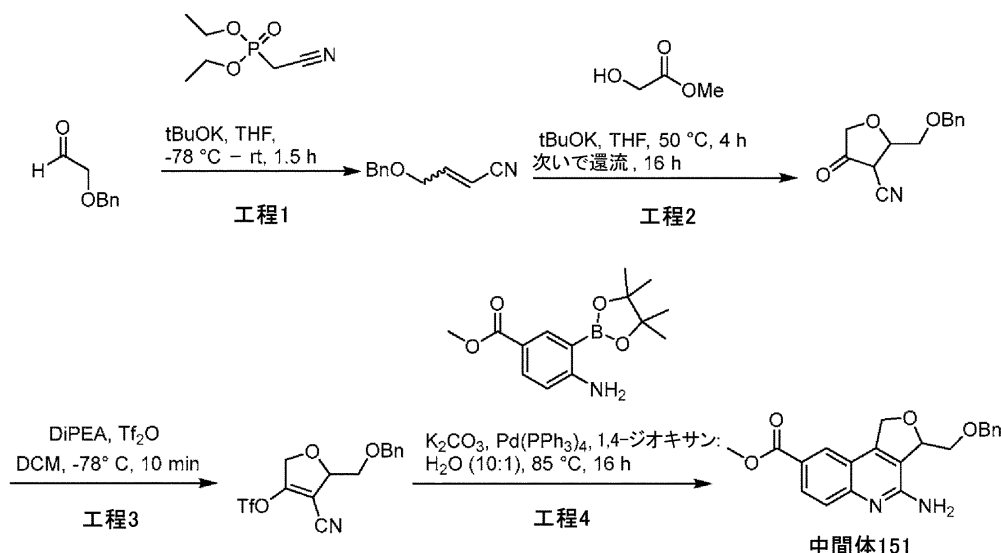
30

【 0 1 5 1 】

中間体 1 5 1：4－アミノ－3－（（ベンジルオキシ）メチル）－1，3－ジヒドロフロ
[3 ， 4－c] キノリン－8－カルボン酸

40

【化 2 5】



工程1：テトラヒドロフラン（2000 mL）中のジエチル（シアノメチル）ホスホネート（130 g、732 mmol、1.1当量）の攪拌されている溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド（1 M THF 溶液；732 mL、732 mmol、1.1当量）を−78℃で加え、30分間攪拌した。反応混合物に、2-（ベンジルオキシ）アセトアルデヒド（100 g、666 mmol、1.0当量）を−78℃で加え、混合物を放置して1時間かけて室温まで温めた。完了後、反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液（1500 mL）によりクエンチし、酢酸エチル（2×3000 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（1000 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗残渣を、15%酢酸エチルと石油エーテルを溶離液として使用して、シリカゲル（60～120メッシュ）のカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-（ベンジルオキシ）ブター-2-エンニトリル（100.6 g、収率87%）を無色の油として得た。生成物の R_f：0.5（ヘキサン中30%酢酸エチル）。m/z：174.1 [M+H]⁺。¹H NMR（クロロホルム-d，400 MHz）：δ（ppm）7.47–7.32（m，5H），6.80–6.62（m，1H），5.77–5.72（m，1H），4.59（d，J=2.8 Hz，2H），4.18–4.16（m，2H）。プロトン NMR は異性体の混合物を示した。

【0152】

工程2：テトラヒドロフラン（260 mL）中のカリウム *tert*-ブトキシド（1 M THF 溶液；289.0 mL、289 mmol、1.0当量）の攪拌されている溶液に、メチル 2-ヒドロキシアセテート（22.03 mL、289 mmol、1.0当量）を室温で加え、窒素雰囲気下で50℃に加熱した。これに、4-（ベンジルオキシ）ブター-2-エンニトリル（50.0 g、289 mmol、1.0当量）を加え、同じ温度で4時間攪拌した。反応を TLC によりモニターした。反応温度を70℃まで上げ、16時間攪拌した。完了後、反応混合物を0℃に冷却し、氷水（500 mL）によりクエンチした。生じた溶液をジエチルエーテル（2×200 mL）で洗浄し、次いで濃 HCl により酸性化し（約1～2の pH まで）、次いで DCM（2×500 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗残渣を、26%酢酸エチルと石油エーテルを溶離液として使用してシリカゲル（60～120メッシュ）のカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-（（ベンジルオキシ）メチル）-4-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボニトリル（9.2 g、収率14%）を無色の油として得た。生成物の R_f：0.2（ヘキサン中80%酢酸エチル）。LCMS（ESI、ポジティブ）m/z：232.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 7.41–7.28（m，5H），4.83–4.60（m，2H），4.52（

dd, $J = 11.8, 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.33 (dd, $J = 17.0, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.11–3.89 (m, 2H), 3.82–3.68 (m, 2H).

【0153】

工程3：ジクロロメタン (116 mL) 中の2-((ベンジルオキシ)メチル)-4-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボニトリル (5.8 g、25.08 mmol、1.0当量) の攪拌されている溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (6.75 mL、40.1 mmol、1.6当量) 及びDIPEA (8.76 mL、50.2 mmol、2.0当量) を、 N_2 雰囲気下 -78°C で加え、10分間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) によりクエンチし、ジクロロメタン ($2 \times 200 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をジエチルエーテル (200 mL) で洗浄し、濾過した。有機層を減圧下で濃縮して、5-((ベンジルオキシ)メチル)-4-シアノ-2,5-ジヒドロフラン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート (7.65 g) を薄茶色の液体として得て、それをそのまま次の工程に回した。生成物の R_f : 0.4 (ヘキサン中40%酢酸エチル)。

10

【0154】

工程4：1,4-ジオキサン (232 mL) 及び水 (11.60 mL) 中の5-((ベンジルオキシ)メチル)-4-シアノ-2,5-ジヒドロフラン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート (7.65 g、20.93 mmol、1.0当量) の攪拌されている溶液に、メチル4-アミノ-3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (5.8 g、20.93 mmol、1.0当量)、炭酸カリウム (8.68 g、62.8 mmol、3.0当量) を室温で加えた。反応混合物を N_2 ガスにより15分間パージして、次いで $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.209 g、1.046 mmol、0.05当量) を加えた。反応混合物を 80°C で16時間加熱した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を、80%酢酸エチルと石油エーテルを溶離液として使用してシリカゲル (60~120メッシュ) のカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-アミノ-3-((ベンジルオキシ)メチル)-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c] キノリン-8-カルボキシレート (4.4 g、収率58%) を灰白色固体として得た。生成物の R_f : 0.2 (ヘキサン中100%酢酸エチル)。LCMS (ESI、陽/陰イオン) m/z : 365.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.9, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.34–7.20 (m, 5H), 6.91 (br s, 2H), 5.49 (dq, $J = 5.6, 3.6, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.44–5.32 (m, 2H), 4.56–4.44 (m, 2H), 3.90–3.73 (m, 5H).

20

30

【0155】

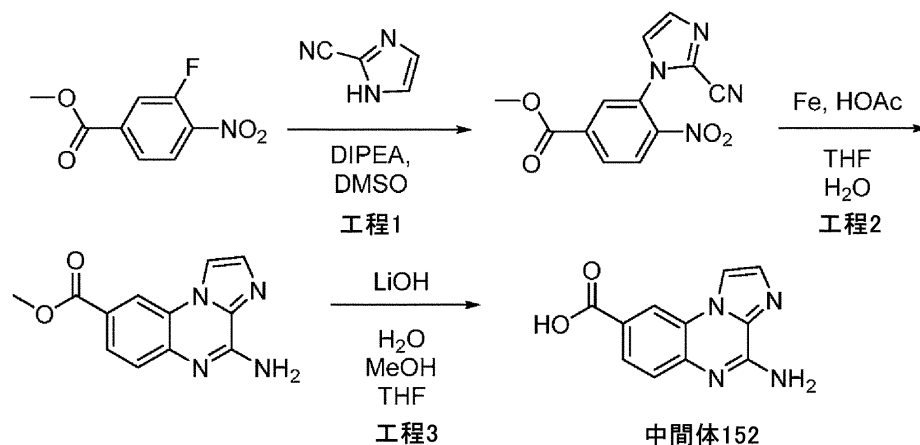
エステル151を、THF中でLiOHにより処理し (中間体146の工程4に類似)、151のリチウム塩を粗製のままアミドカップリング反応に使用した。

【0156】

中間体152：4-アミノイミダゾ [1,2-a] キノキサリン-8-カルボン酸

40

【化 26】



工程 1：ジメチルスルホキシド（5.00 mL）中のメチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート（1.07 g、5.37 mmol、1.00 当量）及び 1H-イミダゾール-2-カルボニトリル（0.500 g、5.37 mmol、1.0 当量）の攪拌されている懸濁液に、DIPEA（2.35 mL、13.43 mmol、2.5 当量）を室温で加え、反応混合物を 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製物質を得て、EtOAc により希釈し、水で洗浄した。層を分離し、有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を中圧クロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン中 35% EtOAc）により精製して、メチル 3-(2-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロベンゾエート（1.20 g、4.41 mmol、収率 82%）を薄茶色の固体として得た。m/z：273.1 [M+H]⁺。

【0157】

工程 2：テトラヒドロフラン（10.0 mL）及び水（2.00 mL）中のメチル 3-(2-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-ニトロベンゾエート（0.900 g、3.31 mmol、1.0 当量）の攪拌されている溶液に、酢酸（0.946 mL、16.53 mmol、5.0 当量）及び鉄粉（1.85 g、33.1 mmol、10.0 当量）を室温で加えた。反応混合物を 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を EtOAc により希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。次いで、有機層を濃縮して、次いで EtOAc を使用して残渣を再結晶化して、メチル 4-アミノイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-8-カルボキシレート（350 mg、1.45 mmol、収率 44%）を薄黄色の固体として得た。m/z：243.1 [M+H]⁺。

【0158】

工程 3：テトラヒドロフラン（12.0 mL）、メタノール（4.00 mL）及び水（4.00 mL）の混合物中のメチル 4-アミノイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-8-カルボキシレート（0.650 g、2.68 mmol、1.0 当量）の懸濁液に、水酸化リチウム水和物（monohydrate）（0.450 g、10.7 mmol、4.0 当量）を 0℃ で加えた。次いで、反応混合物を 2 時間 60℃ に加熱した。反応混合物を減圧下で粗生成物に濃縮して、それを水により希釈し、1.50 N HCl 溶液により pH = 6 に酸性化した。灰白色固体が沈殿物として形成し、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、4-アミノイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-8-カルボン酸（480 mg、2.10 mmol、収率 78%）を灰白色の固体として得た。m/z：228.9 [M+H]⁺。

【0159】

中間体 153：4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボン酸

10

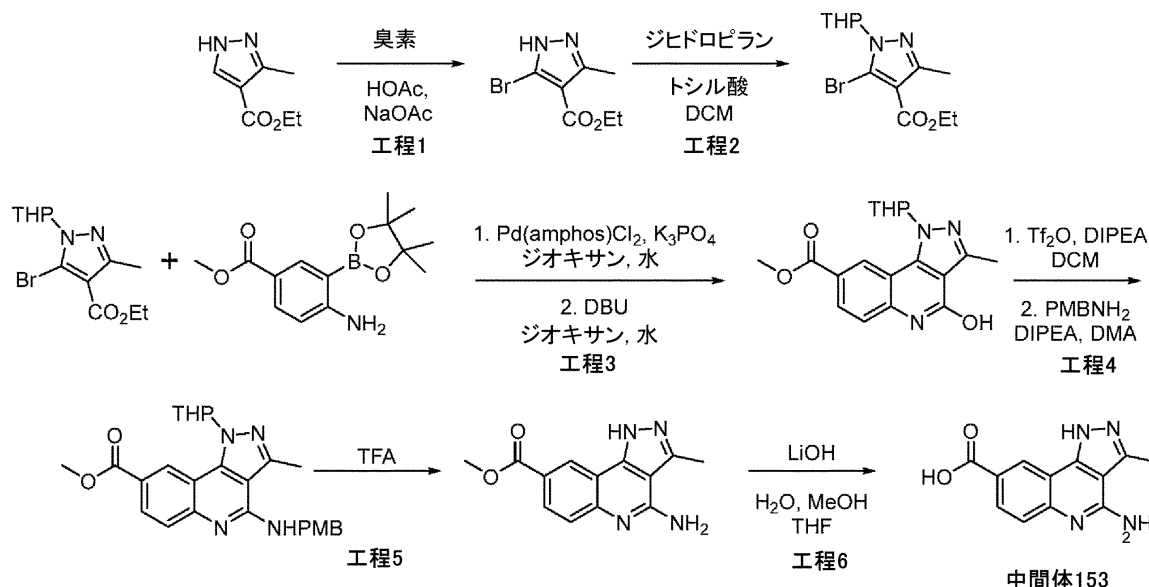
20

30

40

50

【化 27】



工程1：エチル5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（5.00 g、32.4 mmol、1.0当量、Combi-Blocks）の酢酸（100 mL）溶液に、臭素（5.01 mL、97.0 mmol、3.0当量）及び酢酸ナトリウム（10.6 g、130 mmol、4.0当量）を室温で加えた。次いで、反応混合物を、16時間攪拌して加熱した。反応物を、炭酸水素ナトリウムによりゆっくりとクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、純粋な粗製のエチル3-ブromo-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（4.80 g、20.6 mmol、収率63.5%）を得た。 m/z ：230.8, 232.9 [M+H]⁺.

【0160】

工程2：ジクロロメタン（15 mL）中のエチル3-ブromo-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（4.80 g、20.6 mmol、1.0当量）の攪拌されている溶液に、DHP（2.26 mL、24.7 mmol、1.2当量）及びトシル酸（0.78 g、4.12 mmol、0.2当量）を0℃で加えた。生じた反応混合物を完了まで16時間攪拌した。反応物を水（20 mL）によりクエンチし、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質をクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン中40%酢酸エチル）により精製して、エチル3-ブromo-5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（4.80 g、15.1 mmol、収率73.5%）を無色の粘着性液体として得た。 m/z ：314.9, 317.0 [M+H]⁺.

【0161】

工程3：1,4-ジオキサン（112 mL）及び水（28.0 mL）中のメチル4-アミノ-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンゾエート（7.34 g、26.5 mmol、1.2当量、Lab Network）の攪拌されている溶液に、エチル3-ブromo-5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（7.00 g、22.1 mmol、1.0当量）、三塩基性リン酸カリウム（9.36 g、44.1 mmol、2.0当量）を、10分間窒素パージをしながら室温で加えた。次いでPd(amphos)Cl₂アダクト（0.781 g、1.10 mmol、0.05当量）を加え、反応混合物を90℃で16時間加熱した。反応混合物を水によりクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、減圧下で濃縮して、7.00グラムの粗製

のエチル 5-(2-アミノ-5-(メトキシカルボニル)フェニル)-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを得た。

【0162】

1, 4-ジオキササン (9.60 mL) 及び水 (2.40 mL) 中のエチル 5-(2-アミノ-5-(メトキシカルボニル)フェニル)-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (600 mg、1.55 mmol、1.0 当量) の攪拌されている溶液に、DBU (2.00 mL、13.3 mmol、12 当量) を窒素下室温で加え、反応混合物を 90℃ に 16 時間加熱した。反応混合物を水によりクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物質を得て、それをカラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中 5% MeOH) により精製して、純粋なメチル 4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボキシレート (220 mg、0.644 mmol、収率 41.6%) を得た。 m/z : 258.0 [M-THP+H]⁺。

【0163】

工程 4: ジクロロメタン (3.00 mL) 中のメチル 4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボキシレート (600 mg、1.76 mmol、1.0 当量) の攪拌されている溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (992 mg、3.52 mmol、2.0 当量) 及び DIPEA (921 μ L、5.27 mmol、3.0 当量) を加え、反応混合物を 30~32℃ に 16 時間維持した。反応混合物を減圧下で濃縮して、300 mg (31% 粗収率) の粗製のメチル 3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボキシレートを得た。

【0164】

N, N-ジメチルアセトアミド (2.00 mL) 中のこの粗製のメチル 3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボキシレート (300 mg、0.634 mmol、1.0 当量) の攪拌されている溶液に、DIPEA (332 μ L、1.90 mmol、3.0 当量) を加えた。次いで (4-メトキシフェニル)メタンアミン (130 mg、0.950 mmol、1.5 当量) を加えて、反応混合物を 90℃ で 4 時間加熱した。反応混合物を水によりクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物質を得て、それをカラムクロマトグラフィー (シリカ、50% EtOAc:ヘキサン) により精製して、純粋なメチル 4-((4-メトキシベンジル)アミノ)-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボキシレート (250 mg、0.543 mmol、収率 86.0%) を得た。 m/z : 377.1 [M-THP+H]⁺。

【0165】

工程 5: メチル 4-((4-メトキシベンジル)アミノ)-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボキシレート (2.80 g、6.08 mmol、1.0 当量) のトリフルオロ酢酸 (28.0 mL) 溶液を 90℃ で 12 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製のメチル 4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボキシレート (3.50 g、13.7 mmol、225% 粗収率) を得た。 m/z : 257.3 [M+H]⁺。

【0166】

工程 6: テトラヒドロフラン (35.0 mL)、メタノール (35.0 mL)、水 (35.0 mL) 中のメチル 4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリ

10

20

30

40

50

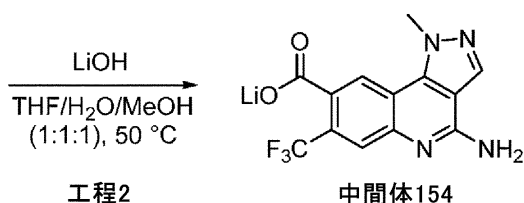
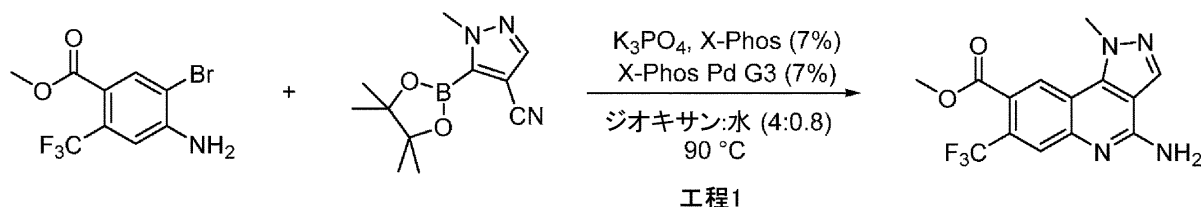
ン-8-カルボキシレート (3.50 g、13.7 mmol、1.0 当量) の攪拌されている溶液に、室温で、水酸化リチウム-水和物 (4.02 g、96.0 mmol、7.0 当量) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水によりクエンチし、固体の沈殿物を観察した。固体を濾過し、真空中で乾燥させた。この固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボン酸 (1.40 g、5.78 mmol、収率42.3%) を得た。 m/z : 243.1 $[M+H]^+$ 。

【0167】

中間体154: リチウム4-アミノ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボキシレートヒドロキシド

10

【化28】



20

工程1。K₃PO₄・H₂O (1.08 g、4.70 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)、X-Phos (0.08 g、0.16 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (ii) メタンスルホネート (0.14 mg、0.16 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)、1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (1.10 g、4.70 mmol、Enamine) 及びメチル4-アミノ-5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエート (0.700 g、2.349 mmol、Combi Blocks) を、水 (1.0 mL) と1, 4-ジオキサン (5.0 mL) の脱気した混合物に懸濁させ、60 °Cで一晩攪拌し、次いで90 °Cで18時間攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、粗生成物をシリカカラムクロマトグラフィー (0~5% MeOH/DCM+0.5% NH₃/MeOH) により精製して、メチル4-アミノ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボキシレート (0.63 g、1.94 mmol、収率83%) を、わずかに茶色を帯びた固体として得た。 m/z (ESI): 324.8 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71-8.76 (m, 1H), 8.33-8.37 (m, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.41-4.46 (m, 3H), 3.92 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -58.06。

30

40

【0168】

工程2。メチル4-アミノ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボキシレート (0.62 g、1.90 mmol) 及び水酸化リチウム (0.91 g、3.79 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) を、メタノール (3.0 mL)、H₂O (3.0 mL) 及びTHF

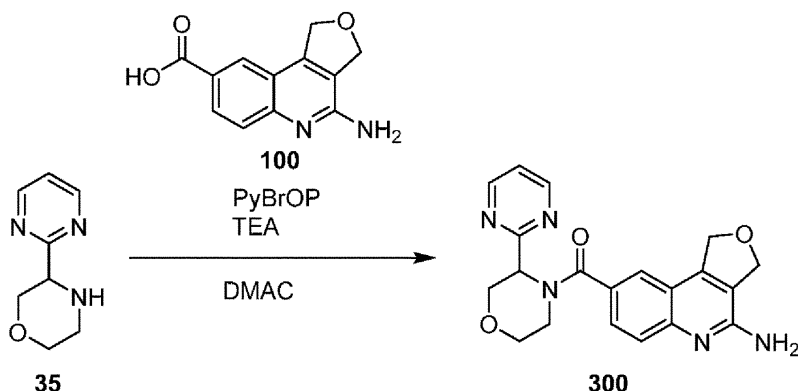
50

(3.0 mL) に懸濁させ、50℃で2時間攪拌した。粗製混合物の揮発性物質を真空中で除去し、わずかに茶色を帯びた固体をDCMと共に2回同時蒸発させ、それに続いてトルエンと共に同時蒸発させて、リチウム4-アミノ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-カルボキシレートヒドロキッド(585 mg、1.720 mmol、収率91%)を得て、それを更に精製せずにその後の工程に使用した。 m/z (ESI): 310.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.03 (br s, 2H), 4.38 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -57.47.

【0169】

実施例300: (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)(3-(ピリミジン-2-イル)モルホリノ)メタノンの調製

【化29】



50 mL 丸底フラスコに、N,N-ジメチルアセトアミド(6.0 mL)中の3-(ピリミジン-2-イル)モルホリン(35、0.20 g、1.21 mmol)及び4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-カルボン酸(100、0.33 g、1.45 mmol)を加えた。次いで、プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(0.56 g、1.21 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)及びトリエチルアミン(0.61 g、0.9 mL、6.05 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を反応混合物に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルのプラグに吸収させ、DCM中の0~35% MeOHの勾配により溶出させて、Interchim(15ミクロン)シリカゲルカラム(40グラム)によりクロマトグラフィーにより精製した。生成物を収集し、次いで逆相HPLCにより精製した：精製は、移動相としてのH₂O中の0.1% NH₄OH (A) 及びACN (B)、XBridgeカラム(19×100 mm、5 μ m)により実施した。これにより、(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)(3-(ピリミジン-2-イル)モルホリノ)メタノン(0.120 g、0.318 mmol、収率26%)を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.88 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 7.61 (br s, 2H), 7.46 (t, J=4.8 Hz, 2H), 6.68 (br s, 2H), 5.51-5.69 (m, 1H), 5.37 (br s, 2H), 5.00 (br s, 3H), 4.63 (br s, 1H), 4.18-4.37 (m, 1H), 3.87-3.97 (m, 1H), 3.66-3.79 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H). m/z (ESI): 378.1 [M+H]⁺.

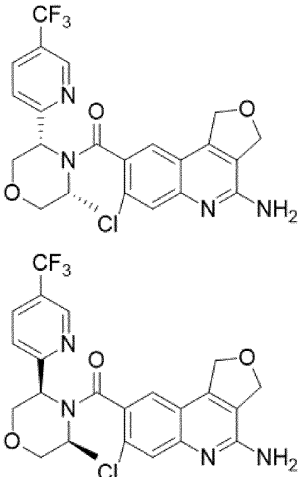
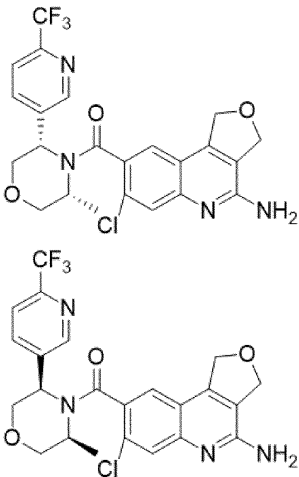
【0170】

表7中の実施例を、表中の示されたアミドカップリング試薬を使用して、上述の実施例300に関して上述したものに類似の方法で調製した。

【0171】

【表 2 2】

表 7

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
301		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリ フルオロメチル)-2-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S,5R)-3-メチル-5-(5-(トリ フルオロメチル)-2-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	493.0
302		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R,5S)-3-メチル-5-(6-(トリ フルオロメチル)-3-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S,5R)-3-メチル-5-(6-(トリ フルオロメチル)-3-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	493.1

【 0 1 7 2 】

10

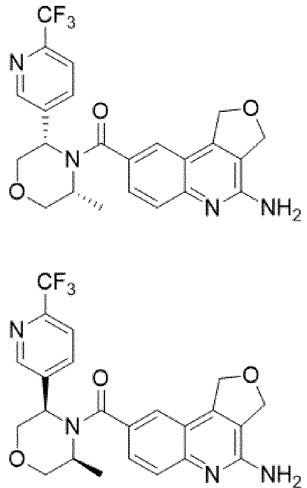
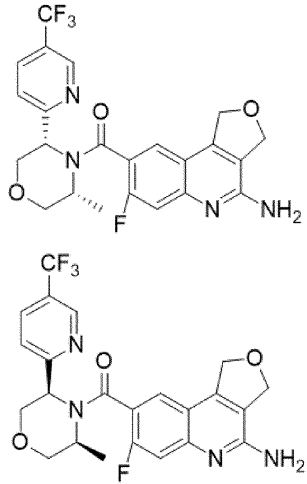
20

30

40

50

【表 2 3】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
303		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イル)((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イル)((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	459.2
304		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イル)((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イル)((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	477.0

【 0 1 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
305		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	473.2
306		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(6-(2-プロパニルオキシ)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-メチル-5-(6-(2-プロパニルオキシ)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	450.2

【 0 1 7 4】

10

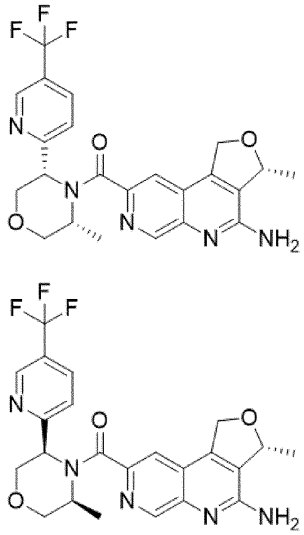
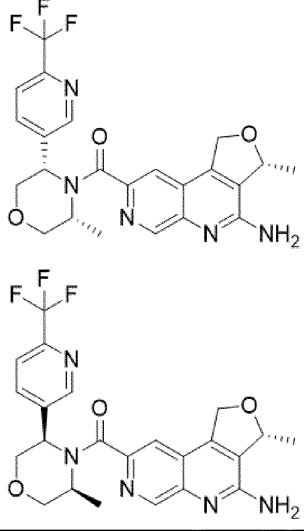
20

30

40

50

【表 2 5】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
307		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	474.0
308		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	474.0

【0 1 7 5】

10

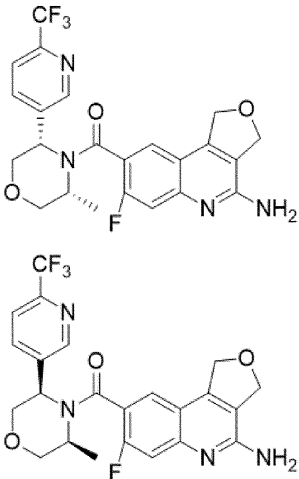
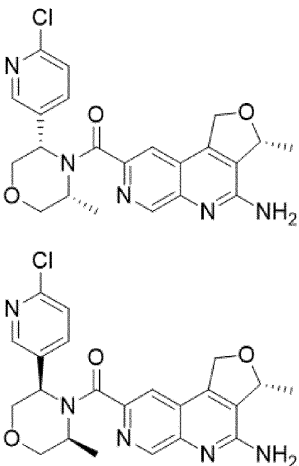
20

30

40

50

【表 2 6】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
309		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロ フロロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R,5S)-3-メチル-5-(6-(トリ フルオロメチル)-3-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S,5R)-3-メチル-5-(6-(トリ フルオロメチル)-3-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	477.0
310		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン -8-イル)((3R,5S)-3-(6-クロロ-3- ピリジニル)-5-メチル-4-モルホリ ニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン -8-イル)((3S,5R)-3-(6-クロロ-3- ピリジニル)-5-メチル-4-モルホリ ニル)メタノン	CMPI	440.1

【 0 1 7 6 】

10

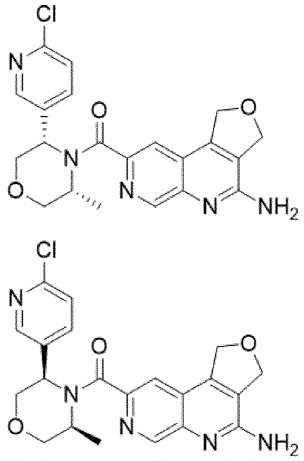
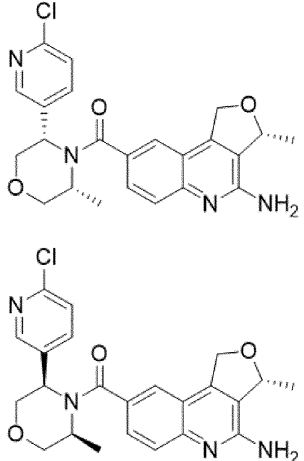
20

30

40

50

【表 2 7】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
311		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R,5S)-3-(6-クロロ-3-ピリジ ニル)-5-メチル-4-モルホリニル) メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S,5R)-3-(6-クロロ-3-ピリジ ニル)-5-メチル-4-モルホリニル) メタノン	CMPI	426.1
312		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R,5S)-3-(6-クロロ-3-ピリジ ニル)-5-メチル-4-モルホリニル) メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S,5R)-3-(6-クロロ-3-ピリジ ニル)-5-メチル-4-モルホリニル) メタノン	CMPI	439.1

【 0 1 7 7】

10

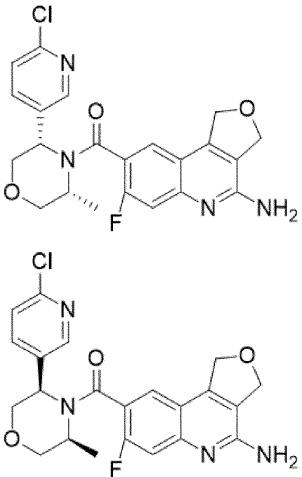
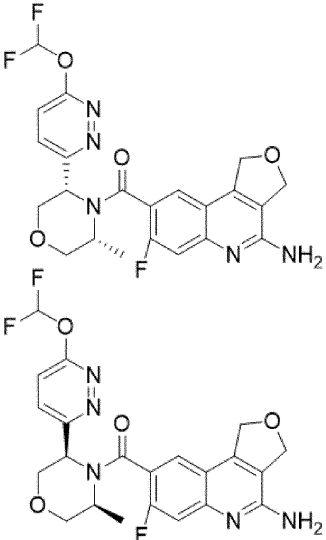
20

30

40

50

【表 2 8】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
313		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロ ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R,5S)-3-(6-クロロ-3-ピリジ ニル)-5-メチル-4-モルホリニル) メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S,5R)-3-(6-クロロ-3-ピリジ ニル)-5-メチル-4-モルホリニル) メタノン	CMPI	443.1
314		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R,5S)-3-(6-(ジフルオロメ トキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチ ル-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S,5R)-3-(6-(ジフルオロメ トキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチ ル-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	476.0

【 0 1 7 8 】

10

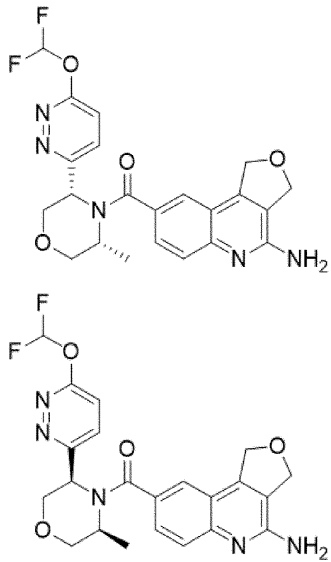
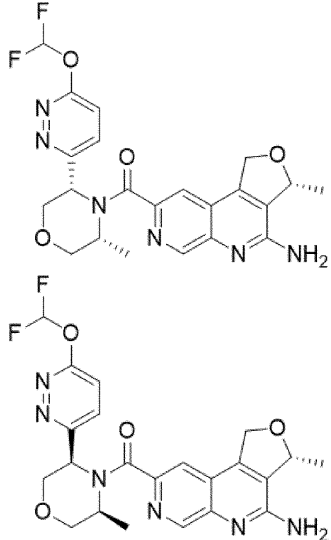
20

30

40

50

【表 2 9】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
315		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロロ[3,4-c] キノリン-8-イ ル)((3R,5S)-3-(6-(ジフルオロメ トキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチ ル-4-モルホリニル)メタン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロロ[3,4-c] キノリン-8-イ ル)((3S,5R)-3-(6-(ジフルオロメ トキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチ ル-4-モルホリニル)メタン	CMPI	458.0
316		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロロ[3,4-c][1,7]ナフチリジ ン-8-イル)((3R,5S)-3-(6-(ジフル オロメトキシ)-3-ピリダジニル)-5-メ チル-4-モルホリニル)メタン 及び (3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロロ[3,4-c][1,7]ナフチリジ ン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-(ジフル オロメトキシ)-3-ピリダジニル)-5-メ チル-4-モルホリニル)メタン	CMPI	473.0

【 0 1 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 0】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
317		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	472.1
318		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	458.2

【 0 1 8 0】

10

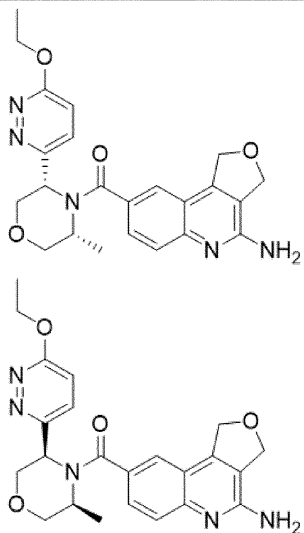
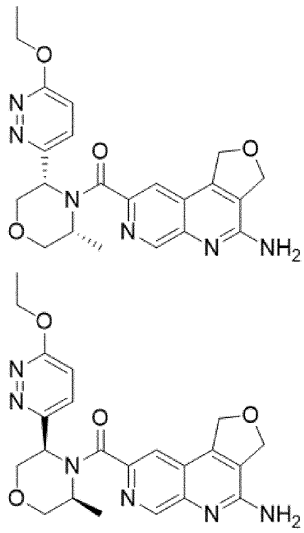
20

30

40

50

【表 3 1】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
319		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>] キノリン-8-イル)((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(6-エ トキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル -4-モルホリニル)メタンオン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>] キノリン-8-イル)((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(6-エ トキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル -4-モルホリニル)メタンオン	CMPI	436.2
320		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(6-エトキシ-3-ピリ ダジニル)-5-メチル-4-モルホリ ニル)メタンオン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(6-エトキシ-3-ピリ ダジニル)-5-メチル-4-モルホリ ニル)メタンオン	CMPI	437.2

【0181】

10

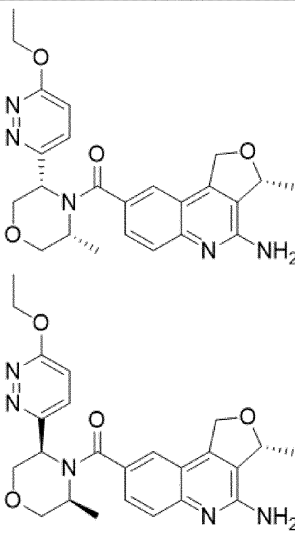
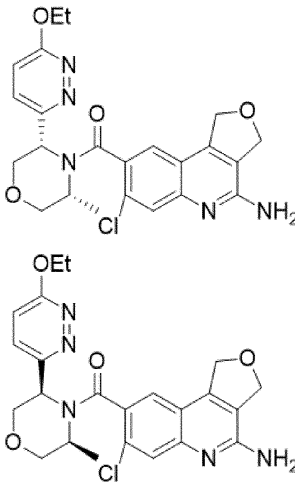
20

30

40

50

【表 3 2】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
321		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	450.2
322		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	470.2

【 0 1 8 2 】

10

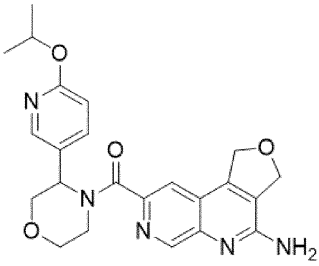
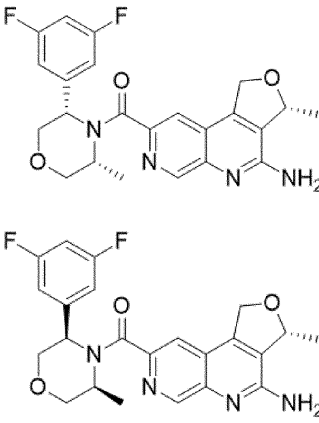
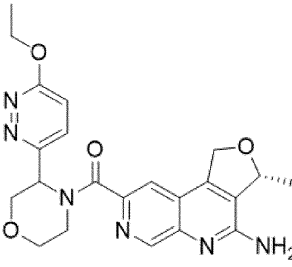
20

30

40

50

【表 3 3】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
323		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R)-3-(6-(2-プロパニルオ キシ)-3-ピリジニル)-4-モルホリ ニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S)-3-(6-(2-プロパニルオキ シ)-3-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタノン	CMPI	436.2
324		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン -8-イル)((3R,5S)-3-(3,5-ジフル オロフェニル)-5-メチル-4-モル ホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン -8-イル)((3S,5R)-3-(3,5-ジフル オロフェニル)-5-メチル-4-モル ホリニル)メタノン	CMPI	441.1
325		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン -8-イル)((3R)-3-(6-エトキシ-3-ピ リダジニル)-4-モルホリニル)メタ ノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン -8-イル)((3S)-3-(6-エトキシ-3-ピ リダジニル)-4-モルホリニル)メタ ノン	CMPI	437.2

【0183】

10

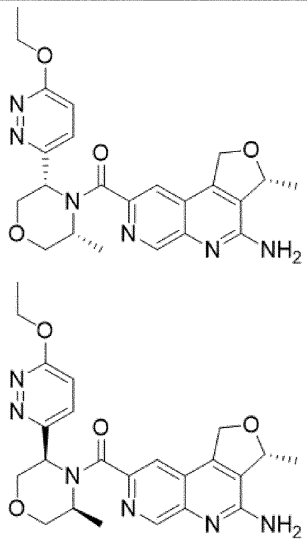
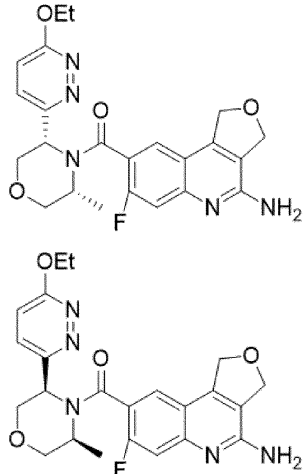
20

30

40

50

【表 3 4】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
326		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	451.2
327		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	454.2

【0184】

10

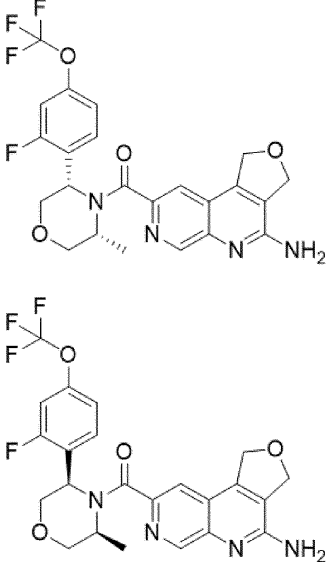
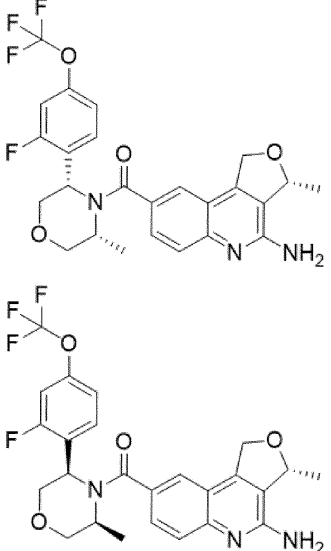
20

30

40

50

【表 3 5】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
328		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R,5S)-3-(2-フルオロ-4-(ト リフルオロメトキシ)フェニル)-5- メチル-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S,5R)-3-(2-フルオロ-4-(ト リフルオロメトキシ)フェニル)-5- メチル-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	493.0
329		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R,5S)-3-(2-フルオロ-4-(ト リフルオロメトキシ)フェニル)-5- メチル-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S,5R)-3-(2-フルオロ-4-(ト リフルオロメトキシ)フェニル)-5- メチル-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	506.0

【 0 1 8 5 】

10

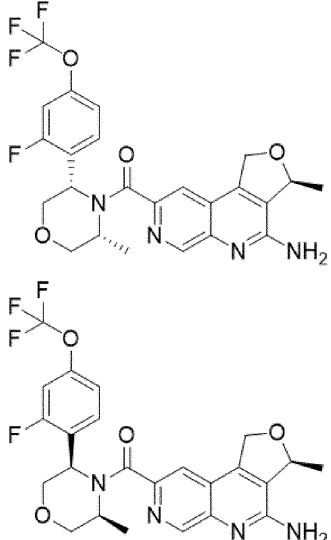
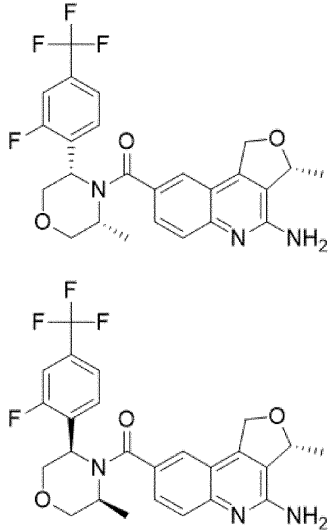
20

30

40

50

【表 3 6】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
330		((3S)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタン 及び ((3S)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタン	CMPI	507.0
331		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタン	CMPI	490.1

【 0 1 8 6 】

10

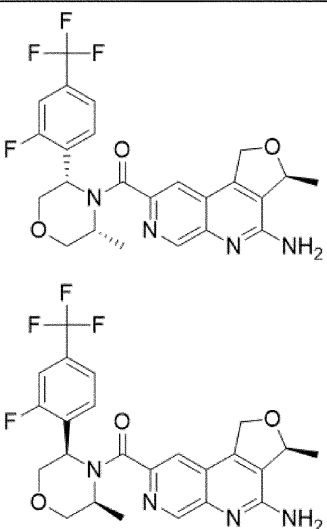
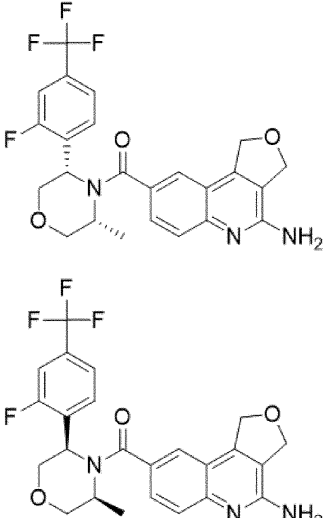
20

30

40

50

【表 3 7】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
332		((3S)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタンオン 及び ((3S)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタンオン	CMPI	491.1
333		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタンオン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタンオン	CMPI	476.0

【0187】

10

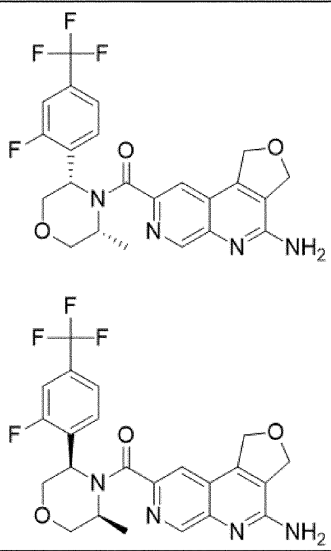
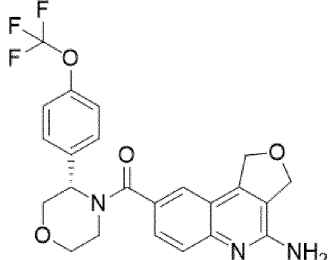
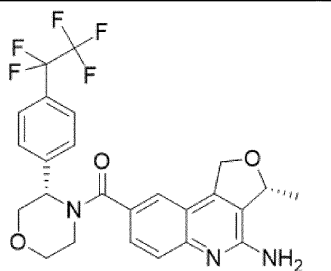
20

30

40

50

【表 3 8】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
334		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R,5S)-3-(2-フルオロ-4-(ト リフルオロメチル)フェニル)-5-メ チル-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S,5R)-3-(2-フルオロ-4-(ト リフルオロメチル)フェニル)-5-メ チル-4-モルホリニル)メタノン	CMPI	477.0
335		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリ フルオロメトキシ)フェニル]モル ホリン-4-イル]メタノン	HATU	460.0
336		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエ チル)フェニル)-4-モルホリニル) メタノン	HATU	508.0

【0188】

10

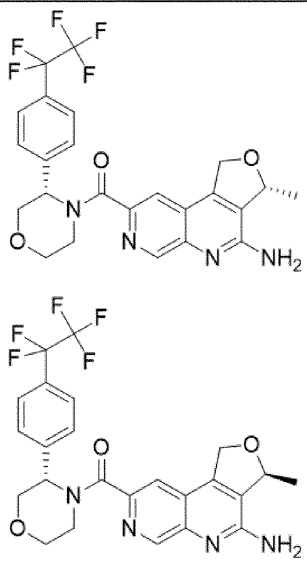
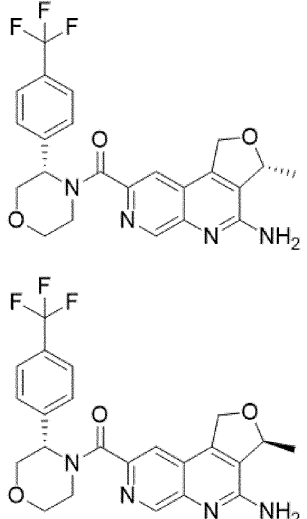
20

30

40

50

【表 3 9】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
337		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3S)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	509.0
338		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3S)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	459.0

【0189】

10

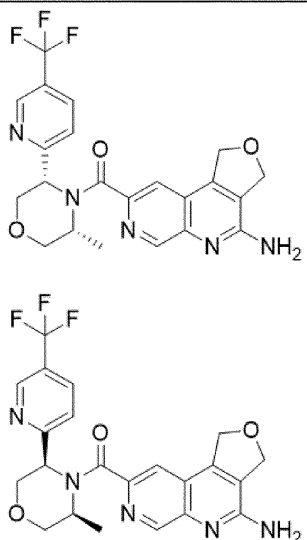
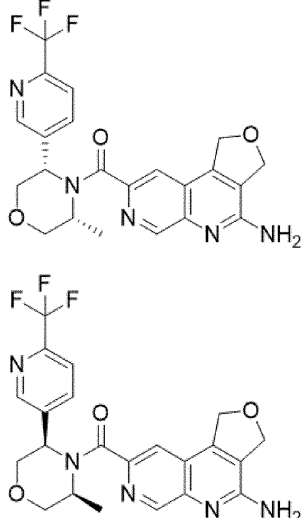
20

30

40

50

【表 4 0】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
339		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリ フルオロメチル)-2-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S,5R)-3-メチル-5-(5-(トリ フルオロメチル)-2-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	460.1
340		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R,5S)-3-メチル-5-(6-(トリ フルオロメチル)-3-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S,5R)-3-メチル-5-(6-(トリ フルオロメチル)-3-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	460.2

【 0 1 9 0】

10

20

30

40

50

【表 4 1】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
341		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-フル オロ-3-(トリフルオロメトキシ)フ ェニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-フル オロ-3-(トリフルオロメトキシ)フ ェニル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	478.1
342		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメチル)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメチル)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン	HATU	480.1
343		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチ ル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(5-(トリフルオロメチ ル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタノン	HATU	459.2

【 0 1 9 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 2】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
344		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチ ル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタノン 及び (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(5-(トリフルオロメチ ル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタノン	HATU	479.1
345		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメトキシ)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメトキシ)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン	HATU	479.1
346		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメトキシ)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメトキシ)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン	HATU	512.0

【 0 1 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 4 3】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
347		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロ ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメトキシ)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメトキシ)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン	HATU	496.0
348		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-フル オロ-3-(トリフルオロメチル)フェ ニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-フル オロ-3-(トリフルオロメチル)フェ ニル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	462.1
349		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメチル)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメチル)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン	HATU	463.1
350		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメチル)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメチル)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン	HATU	496.1

【0193】

10

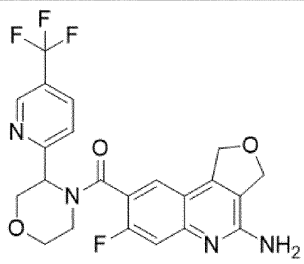
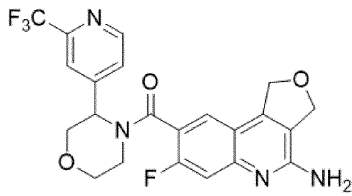
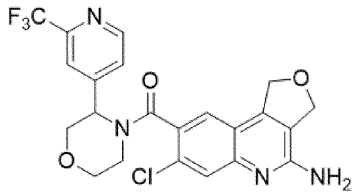
20

30

40

50

【表 4 4】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
351		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロ ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチ ル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(5-(トリフルオロメチ ル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタノン	HATU	463.1
352		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(2-(トリフルオロメチ ル)-4-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(2-(トリフルオロメチ ル)-4-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタノン	HATU	463.1
353		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(2-(トリフルオロメチ ル)-4-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタノン 及び (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(2-(トリフルオロメチ ル)-4-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタノン	HATU	479.0

【0194】

10

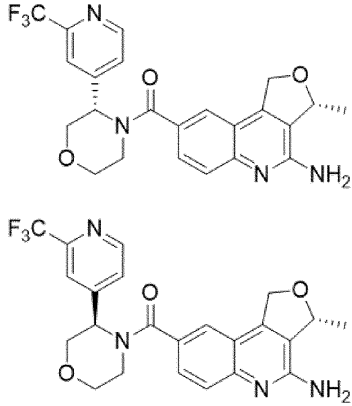
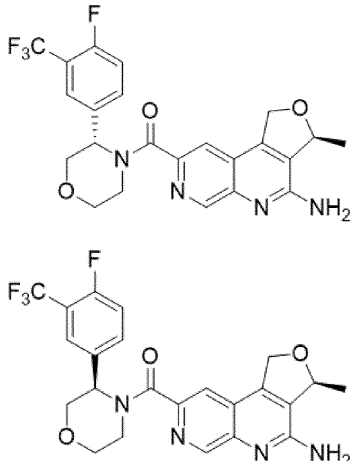
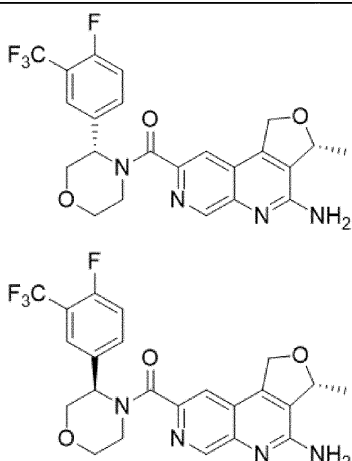
20

30

40

50

【表 4 5】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
354		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	459.2
355		((3S)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3S)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	477.1
356		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	477.1

【 0 1 9 5 】

10

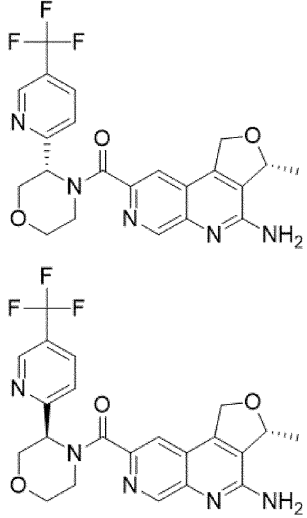
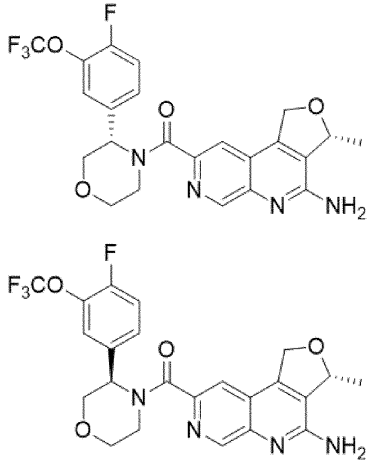
20

30

40

50

【表 4 6】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
357		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタン	HATU	460.0
358		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタン	HATU	493.0

【0 1 9 6】

10

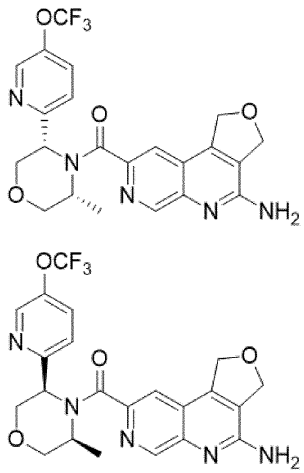
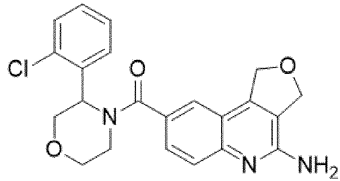
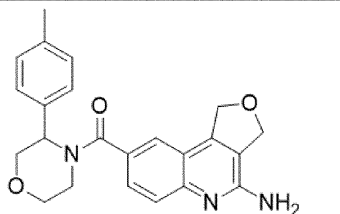
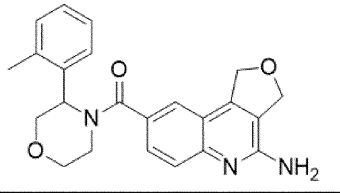
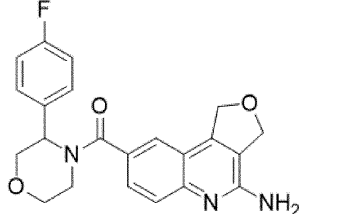
20

30

40

50

【表 4 7】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
359		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリ フルオロメトキシ)-2-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S,5R)-3-メチル-5-(5-(トリ フルオロメトキシ)-2-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	476.1
360		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)-[rac-(3S)-3-(2- クロロフェニル)モルホリン-4-イ ル]メタノン	PyBroP	410.2
361		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)-[rac-(3S)-3-(p- トリル)モルホリン-4-イル]メタノ ン	PyBroP	390.2
362		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)-[rac-(3S)-3-(o- トリル)モルホリン-4-イル]メタノ ン	PyBroP	390.2
363		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)-[rac-(3S)-3-(4- フルオロフェニル)モルホリン-4- イル]メタノン	PyBroP	394.2

【 0 1 9 7 】

10

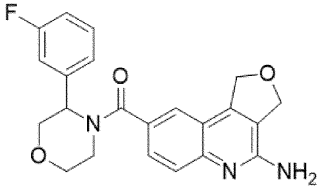
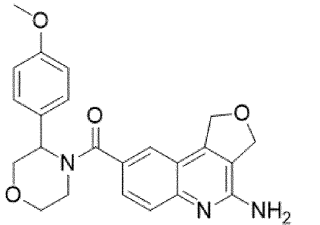
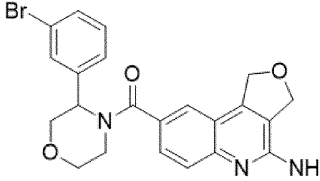
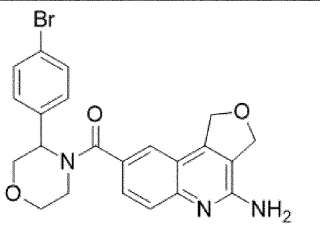
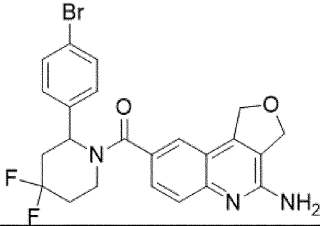
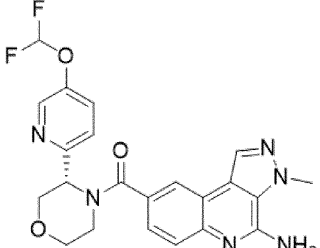
20

30

40

50

【表 48】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
364		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)-[rac-(3S)-3-(3- フルオロフェニル)モルホリン-4- イル]メタン	PyBroP	394.2
365		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)-[rac-(3S)-3-(4- メトキシフェニル)モルホリン-4- イル]メタン	PyBroP	406.2
366		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)-[rac-(3S)-3-(3- ブロモフェニル)モルホリン-4-イ ル]メタン	PyBroP	454.0
367		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)-[rac-(3S)-3-(4- ブロモフェニル)モルホリン-4-イ ル]メタン	PyBroP	454.1 及 び 456.0
368		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)-[rac-(2R)-2-(4- ブロモフェニル)-4,4-ジフルオロ -1-ピペリジル]メタン	PyBroP	488.0 及 び 490.0
369		(4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ [3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(5-(ジフルオロメトキ シ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタン	PyBroP	455.2

【0198】

10

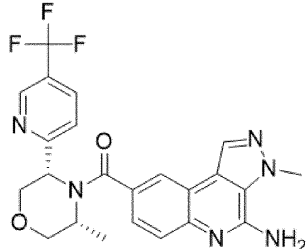
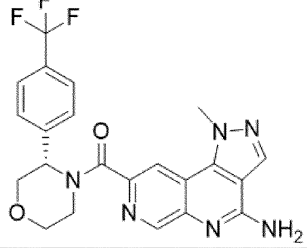
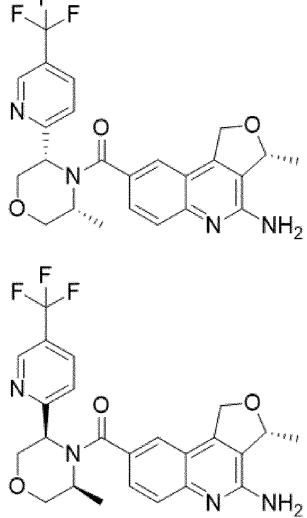
20

30

40

50

【表 4 9】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
370		(4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ [3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリ フルオロメチル)-2-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン	PyBroP	471.2
371		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)フェニル)-4-モルホリニル)メ タノン	PyBroP	457.2
372		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリ フルオロメチル)-2-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S,5R)-3-メチル-5-(5-(トリ フルオロメチル)-2-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン	PyBroP	473.1

【0199】

10

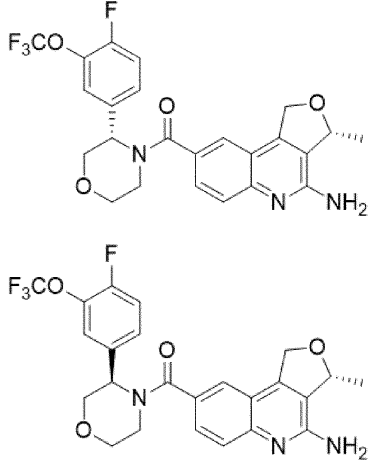
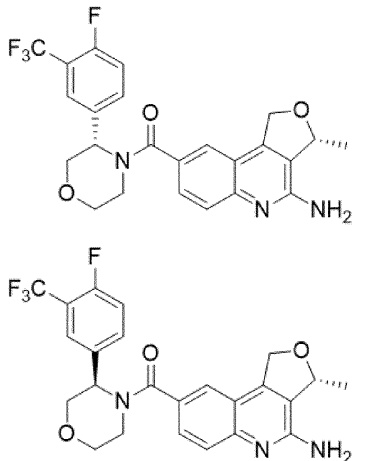
20

30

40

50

【表 5 0】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
373		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメトキシ)フェニル)-4-モル ホリニル)メタン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメトキシ)フェニル)-4-モル ホリニル)メタン	PyBroP	492.0
374		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメチル)フェニル)-4-モル ホリニル)メタン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフ ルオロメチル)フェニル)-4-モル ホリニル)メタン	PyBroP	476.1

【 0 2 0 0】

10

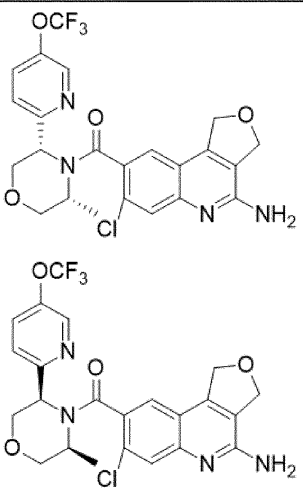
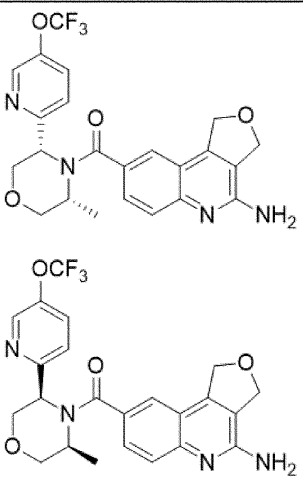
20

30

40

50

【表 5 1】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
375		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリ フルオロメトキシ)-2-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S,5R)-3-メチル-5-(5-(トリ フルオロメトキシ)-2-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン	PyBroP	509.0
376		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチ ル-5-(5-(トリフルオロメトキ シ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-メチ ル-5-(5-(トリフルオロメトキ シ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニ ル)メタノン	PyBroP	475.1

【0 2 0 1】

10

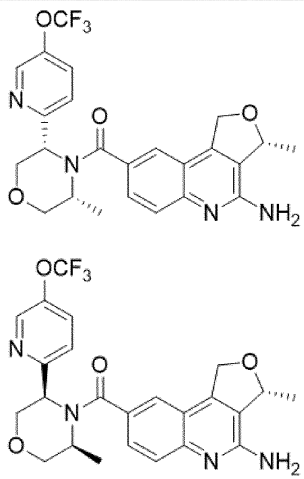
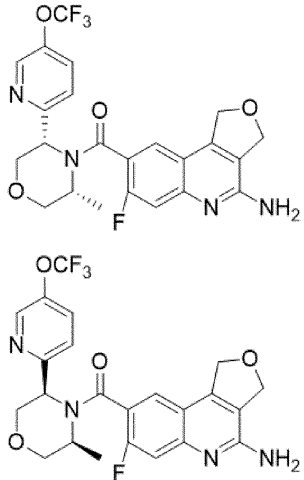
20

30

40

50

【表 5 2】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
377		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	PyBroP	489.2
378		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	PyBroP	493.0

【 0 2 0 2 】

10

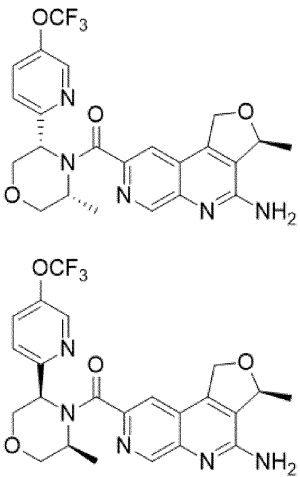
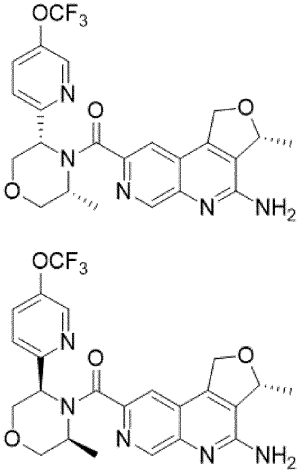
20

30

40

50

【表 5 3】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
379		((3S)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3S)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	PyBroP	490.0
380		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	PyBroP	490.0

【0 2 0 3】

10

20

30

40

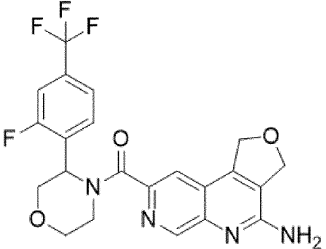
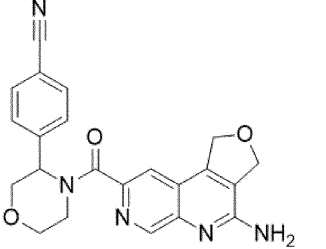
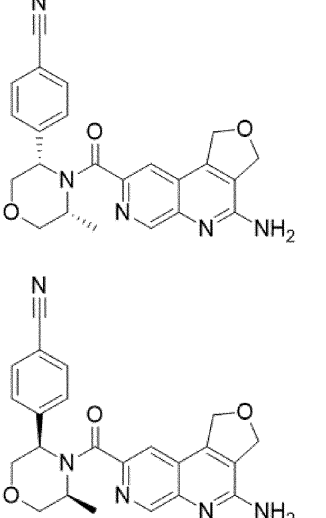
50

【表 5 4】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
381		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R,5S)-3-(6-(ジフルオロメ トキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチ ル-4-モルホリニル)メタン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S,5R)-3-(6-(ジフルオロメ トキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチ ル-4-モルホリニル)メタン	PyBroP	459.0
382		(4-アミノ-3,3-ジメチル-1H-フロ [3,4-c]キノリン-8-イ ル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメト キシ)フェニル]モルホリン-4-イ ル]メタン	PyBroP	488.2
383		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R)-3-(4-(ジフルオロメトキ シ)-3-フルオロフェニル)-4-モル ホリニル)メタン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(ジフルオロメトキ シ)-3-フルオロフェニル)-4-モル ホリニル)メタン	PyBroP	461.0

【 0 2 0 4 】

【表 5 6】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
387		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R)-3-(2-フルオロ-4-(トリフ ルオロメチル)フェニル)-4-モル ホリニル)メタン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S)-3-(2-フルオロ-4-(トリフ ルオロメチル)フェニル)-4-モル ホリニル)メタン	PyBroP	463.2
388		4-((3R)-4-((4-アミノ-1,3-ジヒドロ フロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8- イル)カルボニル)-3-モルホリニ ル)ベンゾニトリル 及び 4-((3S)-4-((4-アミノ-1,3-ジヒドロ フロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8- イル)カルボニル)-3-モルホリニ ル)ベンゾニトリル	PyBroP	402.2
389		4-((3R,5S)-4-((4-アミノ-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン -8-イル)カルボニル)-5-メチル-3- モルホリニル)ベンゾニトリル 及び 4-((3S,5R)-4-((4-アミノ-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン -8-イル)カルボニル)-5-メチル-3- モルホリニル)ベンゾニトリル	PyBroP	416.2

【0206】

10

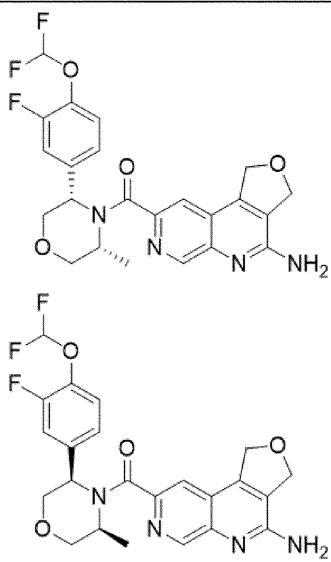
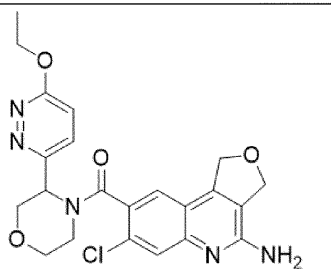
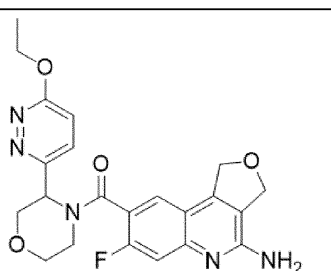
20

30

40

50

【表 5 7】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
390		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R,5S)-3-(4-(ジフルオロメ トキシ)-3-フルオロフェニル)-5- メチル-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S,5R)-3-(4-(ジフルオロメ トキシ)-3-フルオロフェニル)-5- メチル-4-モルホリニル)メタノン	PyBroP	475.2
391		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダ ジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(6-エトキシ-3-ピリダ ジニル)-4-モルホリニル)メタノン	PyBroP	456.1
392		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダ ジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(6-エトキシ-3-ピリダ ジニル)-4-モルホリニル)メタノン	PyBroP	440.2

【 0 2 0 7 】

10

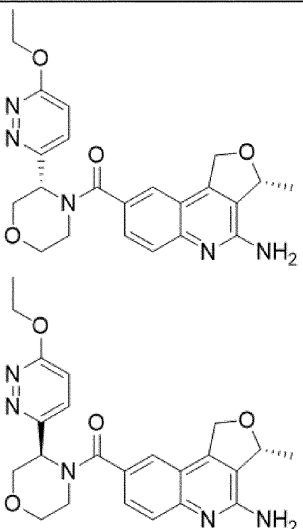
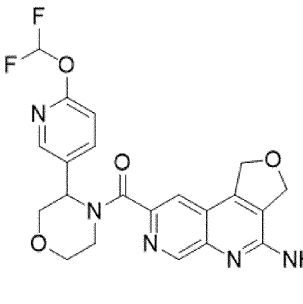
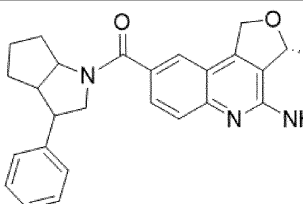
20

30

40

50

【表 5 8】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
393		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン	PyBroP	436.2
394		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	PyBroP	444.1
395		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)(3-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-イル)メタノン	TBTU	414.2

【0208】

10

20

30

40

50

【表 59】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
396		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)(4-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルピロリジン-1-イル)メタン	TBTU	448.2
397		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)(3-フェニルヘキサヒドロピラノ[4,3-b]ピロール-1(4H)-イル)メタン	TBTU	430.2
398		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((2S,4S)-4-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-1-ピロリジン-1-イル)メタン	TBTU	448.2
399		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,3aS,7aS)-3-フェニルヘキサヒドロピラノ[4,3-b]ピロール-1(4H)-イル)メタン	TBTU	430.2
400		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,3aS,6aS)-3-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-イル)メタン	TBTU	414.2

【0209】

10

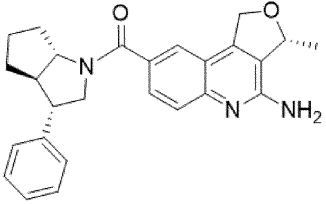
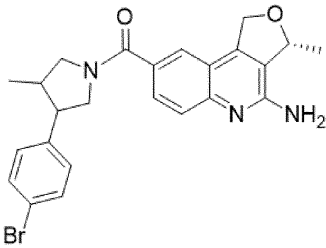
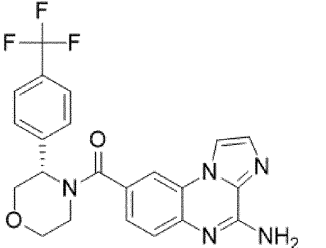
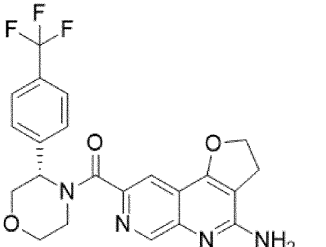
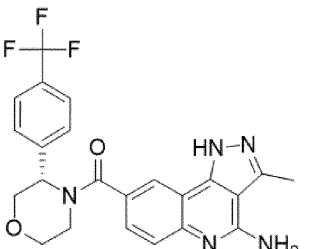
20

30

40

50

【表 6 0】

実施例	構造	名称	カップリング試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
401		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,3aR,6aS)-3-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-イル)メタノン	TBTU	414.2
402		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)(3-(4-ブロモフェニル)-4-メチルピロリジン-1-イル)メタノン	TBTU	465.8 及び 467.8
403		(4-アミノイミダゾ[1,2-a]キノキサリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	442.1
404		(4-アミノ-2,3-ジヒドロフロ[3,2-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	445.2
405		(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	455.9

【 0 2 1 0】

10

20

30

40

50

【表 6 1】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
406		(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)フェニル)-4-モルホリニル)メ タノン	HATU	456.9
407		(4-アミノ-7-フルオロ-2,3-ジヒド ロフロ[3,2-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)フェニル)-4-モルホリニル)メ タノン	HATU	462.1
408		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3-c]キノリン-8-イル)(3-(4-(トリ フルオロメチル)フェニル)-1-ア ゼチジニル)メタノン	HATU	426.0
409		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエ チル)フェニル)-4-モルホリニル) メタノン	HATU	506.0
410		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエ チル)フェニル)-4-モルホリニル) メタノン	HATU	507.0

【 0 2 1 1 】

10

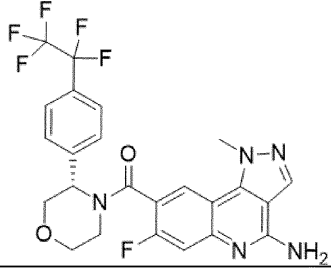
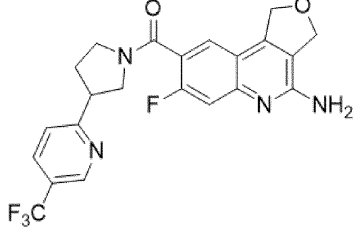
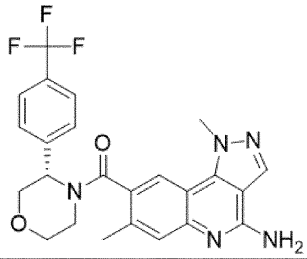
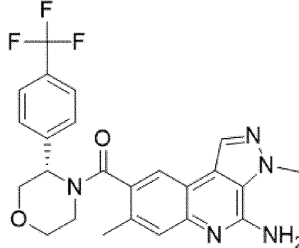
20

30

40

50

【表 6 2】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
411		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	HATU	524.0
412		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロピロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-ピロリジニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロピロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-ピロリジニル)メタノン	TBTU	447.1
413		(4-アミノ-1,7-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	TBTU	470.2
414		(4-アミノ-3,7-ジメチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	TBTU	470.2

【 0 2 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 6 3】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
415		(4-アミノ-1,7-ジメチル-1H-ピラ ゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-8- イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメ チル)フェニル)-4-モルホリニル) メタノン	TBTU	471.2
416		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロ-λ ⁶ -スルファニル)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン	TBTU	515.0
417		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン -8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフル オロ-λ ⁶ -スルファニル)フェニ ル)-4-モルホリニル)メタノン	TBTU	517.2
418		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロ-λ ⁶ -スルファニル)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン	TBTU	535.8
419		(4-アミノ-7-クロロ-3-メチル-3H- ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロ-λ ⁶ -スルファニル)フェニル)-4-モル ホリニル)メタノン	TBTU	548.2

【 0 2 1 3 】

10

20

30

40

50

【表 6 4】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
420		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタン	TBTU	473.8
421		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-アゼチジニル)メタン	TBTU	429.2
422		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-アゼチジニル)メタン	TBTU	432.2
423		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-アゼチジニル)メタン	TBTU	433.2
424		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,4S)-3-エチル-4-(4-メチルフェニル)-1-ピロリジニル)メタン 及び (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,4R)-3-エチル-4-(4-メチルフェニル)-1-ピロリジニル)メタン	TBTU	436.9

【 0 2 1 4 】

10

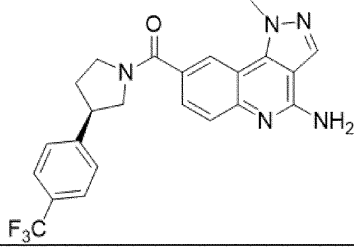
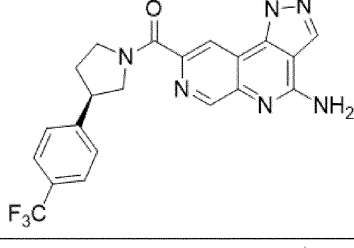
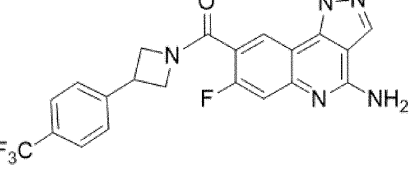
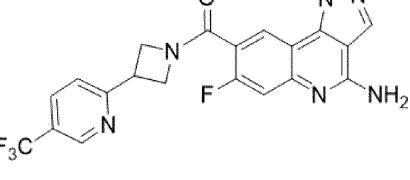
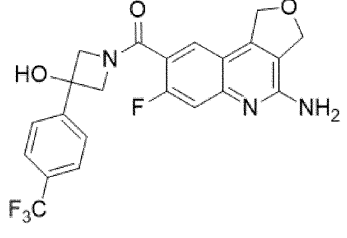
20

30

40

50

【表 6 5】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
425		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3- <i>c</i>]キノリン-8-イ ル)((3 <i>R</i>)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)フェニル)-1-ピロリジニル)メ タノン	TBTU	440.9
426		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3 <i>R</i>)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)フェニル)-1-ピロリジニル)メ タノン	TBTU	441.9
427		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル -1H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]キノリン-8-イ ル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フ ェニル)-1-アゼチジニル)メタノン	TBTU	444.9
428		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル -1H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]キノリン-8-イ ル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-2- ピリジニル)-1-アゼチジニル)メ タノン	TBTU	445.9
429		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イル)(3- ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメ チル)フェニル)-1-アゼチジニル) メタノン	TBTU	447.9

【 0 2 1 5 】

10

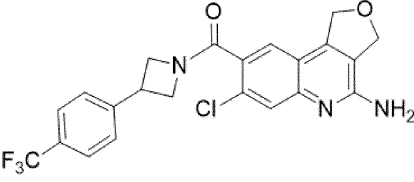
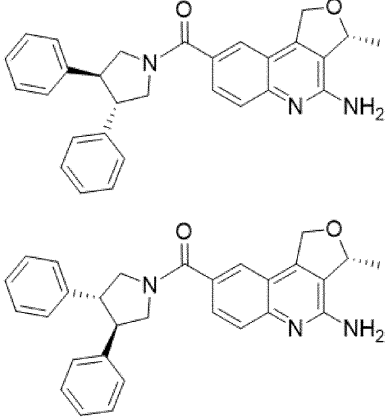
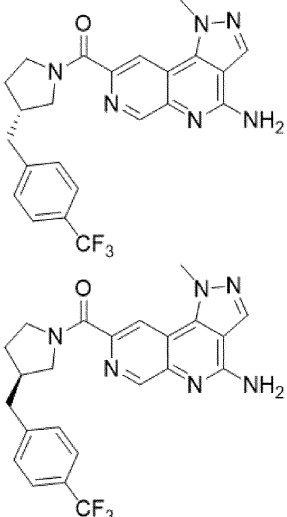
20

30

40

50

【表 6 6】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
430		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フ ェニル)-1-アゼチジニル)メタノン	TBTU	448.2
431		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R,4R)-3,4-ジフェニル-1-ピ ロリジニル)メタノン 及び ((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S,4S)-3,4-ジフェニル-1-ピ ロリジニル)メタノン	TBTU	450.8
432		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)ベンジル)-1-ピロリジニル)メ タノン 及び (4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)ベンジル)-1-ピロリジニル)メ タノン	TBTU	455.9

【0 2 1 6】

10

20

30

40

50

【表 6 7】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
433		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3 <i>R</i>)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)フェノキシ)-1-ピロリジニル)メ タノン 及び (4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3 <i>S</i>)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)フェノキシ)-1-ピロリジニル)メ タノン	TBTU	457.9
434		((3 <i>R</i>)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イ ル)((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(4-フルオロフェニ ル)-4-(1H-ピラゾール-3-イル)-1- ピロリジニル)メタノン 及び ((3 <i>R</i>)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イ ル)((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(4-フルオロフェニ ル)-4-(1H-ピラゾール-3-イル)-1- ピロリジニル)メタノン	TBTU	458.2
435		((3 <i>R</i>)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イ ル)((3 <i>S</i>)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリ フルオロメチル)フェニル)-1-ピ ロリジニル)メタノン	TBTU	458.9

【 0 2 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 8】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
436		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]キノリン-8-イル)((3 <i>R</i>)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル)メタンオン	TBTU	458.2
437		(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イル)((3 <i>R</i>)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル)メタンオン	TBTU	458.9
438		((3 <i>R</i>)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロピラゾロ[3,4- <i>c</i>]キノリン-8-イル)((3 <i>S</i>)-3-フルオロ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル)メタンオン	TBTU	460.9
439		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]キノリン-8-イル)(3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-アゼチジニル)メタンオン	TBTU	460.9
440		(4-アミノ-7-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]キノリン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-アゼチジニル)メタンオン	TBTU	460.9

【0 2 1 8】

10

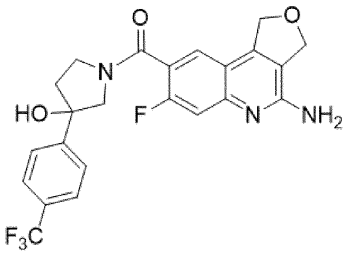
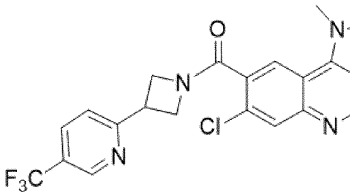
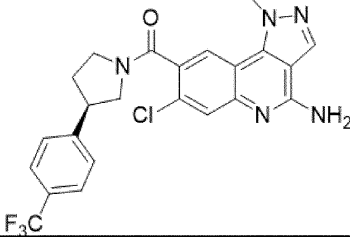
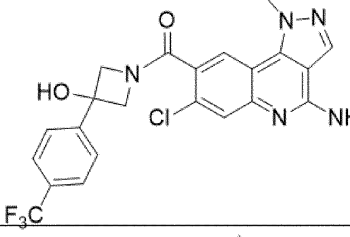
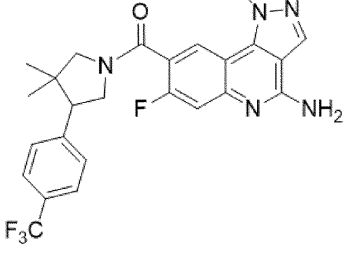
20

30

40

50

【表 6 9】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
441		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロ ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリ フルオロメチル)フェニル)-1-ピ ロリジニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒド ロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリ フルオロメチル)フェニル)-1-ピ ロリジニル)メタノン	TBTU	462.8
442		(4-アミノ-7-クロロ-1-メチル-1H- ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イ ル)(3-(5-(トリフルオロメチル)-2- ピリジニル)-1-アゼチジニル)メ タノン	TBTU	461.8
443		(4-アミノ-7-クロロ-1-メチル-1H- ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)フェニル)-1-ピロリジニル)メ タノン	TBTU	474.9
444		(4-アミノ-7-クロロ-1-メチル-1H- ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イ ル)(3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフル オロメチル)フェニル)-1-アゼチ ジニル)メタノン	TBTU	476.9
445		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル -1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イ ル)((4R)-3,3-ジメチル-4-(4-(トリ フルオロメチル)フェニル)-1-ピ ロリジニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル -1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イ ル)((4S)-3,3-ジメチル-4-(4-(トリ フルオロメチル)フェニル)-1-ピ ロリジニル)メタノン	TBTU	486.9

【0 2 1 9】

10

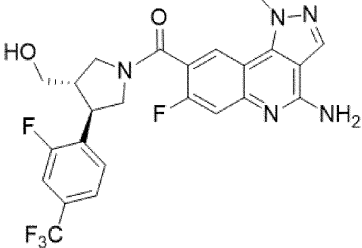
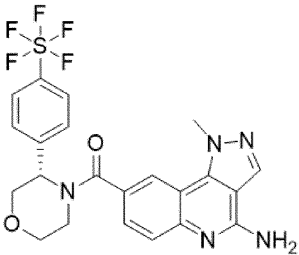
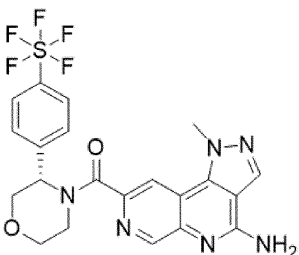
20

30

40

50

【表 7 0】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
446		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]キノリン-8-イル)((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1-ピロリジニル)メタノン	TBTU	506.9
447		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]キノリン-8-イル)((3 <i>S</i>)-3-(4-(ペンタフルオロ-λ ⁶ -スルファニル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	TBTU	514.2
448		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3 <i>S</i>)-3-(4-(ペンタフルオロ-λ ⁶ -スルファニル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	TBTU	515.2

【 0 2 2 0 】

10

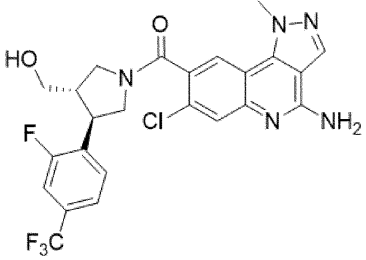
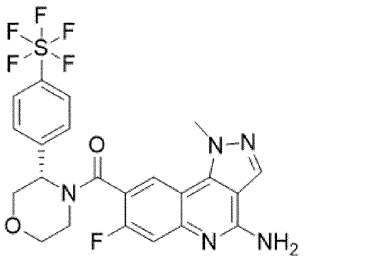
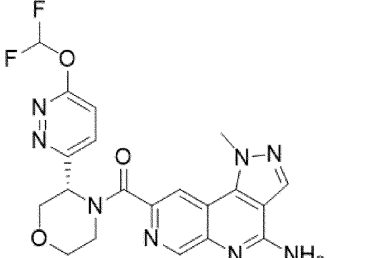
20

30

40

50

【表 7 1】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺
449		(4-アミノ-7-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3R,4S)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1-ピロリジニル)メタノン	TBTU	522.9
450		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロ-λ ⁶ -スルファニル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	TBTU	532.2
451		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン	TBTU	457.1

【0 2 2 1】

実施例 4 5 2 及び 4 5 3 : ((R) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロフロ [3 , 4 - c] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) ((S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) メタノン及び ((S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロフロ [3 , 4 - c] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) ((S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) メタノン

【 0 2 2 2 】

【 0 2 2 3 】

【 0 2 2 4 】

ピーク2: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.71–8.97 (m, 1H), 7.82–7.86 (m, 1H), 7.59–7.82 (m, 4H), 6.98 (br s, 2H), 5.63–5.80 (m, 1H), 5.46 (br s, 1H), 5.25–5.41 (m, 2H), 4.23–4.59 (m, 1H), 3.71–3.99 (m, 3H), 3.56 (br s, 1H), 3.17 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 1.41 (br d, $J=6.2$ Hz, 3H).

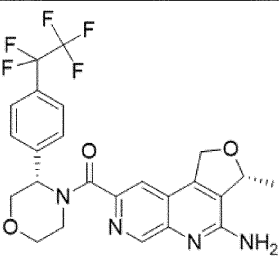
【 0 2 2 5 】

表 8 の実施例を、表中の示されるアミドカップリング試薬及び精製条件を使用して、実施例 4 5 2 及び 4 5 3 に関して上述したものに類似な方法で調製した。

【 0 2 2 6 】

【表 7 2】

表 8

実施例	構造	名称	カップリング試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
454		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロプロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタンオン	HATU	509.0	第 1 のピーク、80 mL/分の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 25% MeOH の移動相による Chiral Technologies OJ カラム (250×21 mm、5µm)。

【 0 2 2 7 】

10

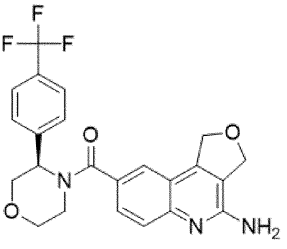
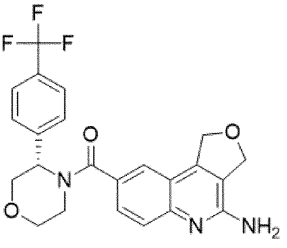
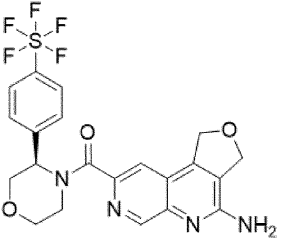
20

30

40

50

【表 7 3】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
455		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン	PyBroP	444.4	第 1 のピーク、50 mL/分の流量を使用して、50% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 50% MeOH の移動相による Chiral Technologies AZ カラム (250×21 mm、5µm)。
456		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン	PyBroP	444.4	第 2 のピーク、50 mL/分の流量を使用して、50% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 50% MeOH の移動相による Chiral Technologies AZ カラム (250×21 mm、5µm)。
457		(R)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(ペンタフルオロ-λ ⁶ -スルファニル)フェニル)モルホリン)メタノン	TBTU	503.8	第 1 のピーク、80 mL/分の流量を使用して、65% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 35% MeOH の移動相による Chiral Technologies IC カラム(250×21 mm、5mm)

【 0 2 2 8 】

10

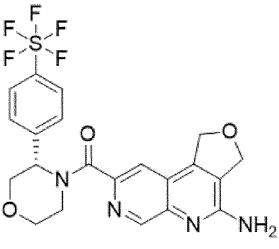
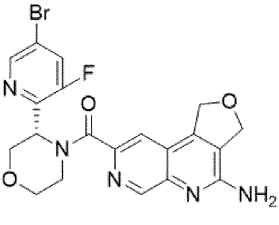
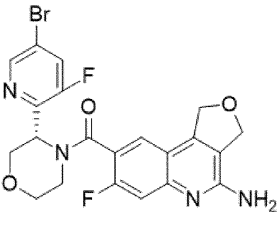
20

30

40

50

【表 7 4】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
458		(S)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチ リジン-8-イ ル)(3-(4-(ペンタフ ルオロ-λ ⁶ -スルファ ニル)フェニル) モルホリノ)メタノ ン	TBTU	503.8	第 2 のピーク、 80 mL/分の流 量を使用して、 65% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 35% MeOH の移動 相による Chiral Technologies IC カラム(250×21 mm、5mm)
459		(4-アミノ-1,3-ジヒ ドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチ リジン-8-イ ル)((3S)-3-(5-プロ モ-3-フルオロ-2- ピリジニル)-4-モ ルホリニル)メタノ ン	PyBrOP	474.00 及び 476.00	第 1 のピーク、 80 ml/分の流量 を使用して、 55% 液体 CO ₂ 及び 0.2%ジエ チルアミン含有 45%メタノールの移動相による Chiralpak AD カ ラム (21×150mm、5 ミクロン)
460		(4-アミノ-7-フルオ ロ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c]キノリン -8-イ ル)((3S)-3-(5-プロ モ-3-フルオロ-2- ピリジニル)-4-モ ルホリニル)メタノ ン	PyBroP	491.00 及び 493.00	第 1 のピーク、 80 ml/分の流量 を使用して、 60% 液体 CO ₂ 及び 0.2%ジエ チルアミン含有 40%MeOH の 移動相による (S,S) Whelk-O 1 カラム (21×250 mm)

【 0 2 2 9 】

10

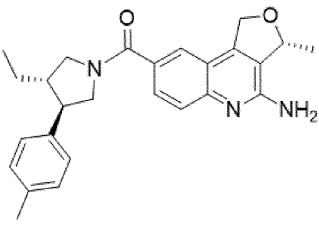
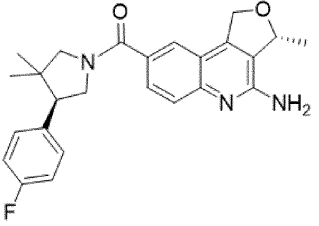
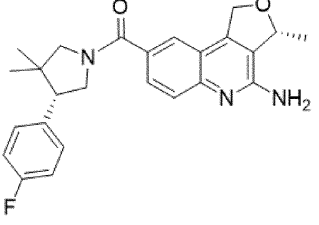
20

30

40

50

【表 7 5】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
461		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,4R)-3-エチル-4-(4-メチルフェニル)-1-ピロリジニル)メタン	TBTU	416.2	第 1 のピーク、80 ml/分の流量を使用して、65% 液体 CO ₂ 及び 0.2%ジエチルアミン含有 35%メタノールの移動相による Chiralpak AD カラム(21×150 mm、5 ミクロン)
462		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((4S)-4-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル-1-ピロリジニル)メタン	TBTU	420.1	第 1 のピーク、80 ml/分の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2%ジエチルアミン含有 25%MeOH の移動相による Chiralcel OJ カラム(30×250 mm、5 ミクロン)
463		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((4R)-4-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル-1-ピロリジニル)メタン	TBTU	420.1	第 2 のピーク、80 ml/分の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2%ジエチルアミン含有 25%MeOH の移動相による Chiralcel OJ カラム(30×250 mm、5 ミクロン)

【 0 2 3 0 】

10

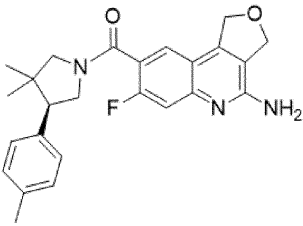
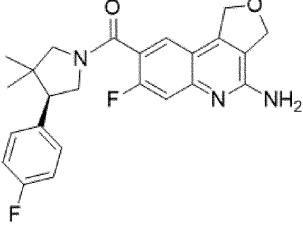
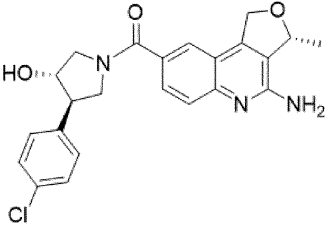
20

30

40

50

【表 7 6】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
464		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((4S)-3,3-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-1-ピロリジニル)メタノール	TBTU	420.2	第 2 のピーク、70 mL/分の流量を使用して、80% 液体 CO ₂ 及び 0.1%トリエチルアミン含有 20%メタノールの移動相による Chiralcel OJ カラム(2×25 cm、5 ミクロン)
465		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((4S)-4-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル-1-ピロリジニル)メタノール	TBTU	424.1	第 2 のピーク、70 mL/分の流量を使用して、80% 液体 CO ₂ 及び 0.1%トリエチルアミン含有 20%メタノールの移動相による Chiralcel OJ カラム(2×25 cm、5 ミクロン)
466		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,4S)-3-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)メタノール	TBTU	424.9	第 1 のピーク、80 ml/分の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2%DEA 含有 25%MeOH の移動相による Chiralcel OD カラム(21×250 mm、5 ミクロン)

【 0 2 3 1 】

10

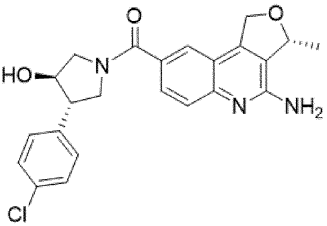
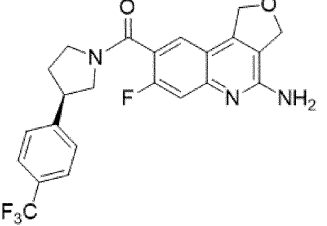
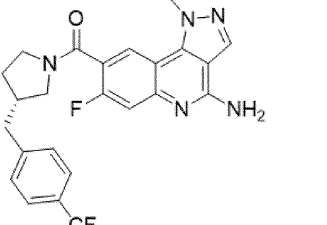
20

30

40

50

【表 7 7】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
467		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,4R)-3-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)メタノン	TBTU	424.9	第 2 のピーク、80 ml/分の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2%DEA 含有 25%MeOH の移動相による Chiralcel OD カラム(21×250 mm、5 ミクロン)
468		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル)メタノン	TBTU	446.8	第 2 のピーク、80 ml/分の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2% ジエチルアミン含有 25%メタノールの移動相による Chiralcel OJ カラム (21×250mm、5 ミクロン)
469		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-ピロリジニル)メタノン	TBTU	472.9	第 1 のピーク、60 mL/分の流量を使用して、70% 液体 CO ₂ 及び 0.1%ジエチルアミン含有 30%メタノールの移動相による Chiralcel OD カラム(2×25 cm、5 ミクロン)

【 0 2 3 2 】

10

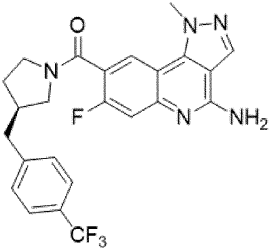
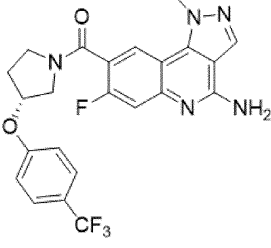
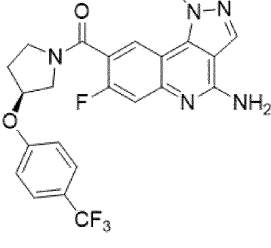
20

30

40

50

【表 7 8】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
470		(4-アミノ-7-フルオ ロ-1-メチル-1H-ピ ラゾロ[4,3-c]キノ リン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(トリ フルオロメチル)ベ ンジル)-1-ピロリジ ニル)メタノン	TBTU	472.9	第 2 のピーク、 60 mL/分の流 量を使用して、 70% 液体 CO ₂ 及び 0.1%ジエ チルアミン含有 30%メタノール の移動相による Chiralcel OD カラム(2×25 cm、5 ミクロン)
471		(4-アミノ-7-フルオ ロ-1-メチル-1H-ピ ラゾロ[4,3-c]キノ リン-8-イ ル)((3R)-3-(4-(トリ フルオロメチル)フ エノキシ)-1-ピロリ ジニル)メタノン	TBTU	474.9	第 1 のピーク、 55 mL/分の流 量を使用して、 60% 液体 CO ₂ 及び 0.1%ジエ チルアミン含有 40%メタノール の移動相による Chiralpak IC カ ラム(2×15 cm、 5 ミクロン)
472		(4-アミノ-7-フルオ ロ-1-メチル-1H-ピ ラゾロ[4,3-c]キノ リン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(トリ フルオロメチル)フ エノキシ)-1-ピロリ ジニル)メタノン	TBTU	474.9	第 2 のピーク、 55 mL/分の流 量を使用して、 60% 液体 CO ₂ 及び 0.1%ジエ チルアミン含有 40%メタノール の移動相による Chiralpak IC カ ラム(2×15 cm、 5 ミクロン)

【 0 2 3 3 】

10

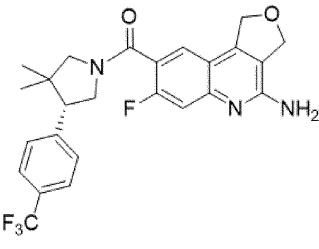
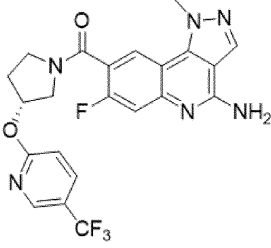
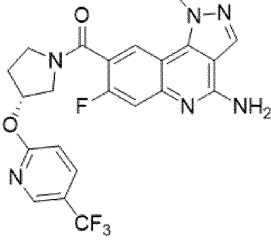
20

30

40

50

【表 7 9】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
473		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((4R)-3,3-ジメチル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル)メタン	TBTU	474.8	第 2 のピーク、80 ml/分の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2% ジエチルアミン含有 25%メタノールの移動相による Chiralcel OJ カラム(21×250 mm、5 ミクロン)
474		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)オキシ)-1-ピロリジニル)メタン	TBTU	475.0	第 1 のピーク、55 mL/分の流量を使用して、60% 液体 CO ₂ 及び 0.1%ジエチルアミン含有 40%メタノールの移動相による Chiralpak IC カラム(2×15 cm、5 ミクロン)
475		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-((5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)オキシ)-1-ピロリジニル)メタン	TBTU	475.0	第 2 のピーク、55 mL/分の流量を使用して、60% 液体 CO ₂ 及び 0.1%ジエチルアミン含有 40%メタノールの移動相による Chiralpak IC カラム(2×15 cm、5 ミクロン)

【 0 2 3 4 】

10

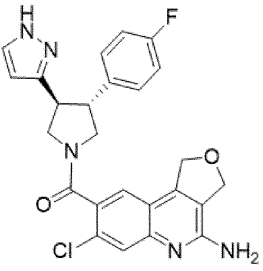
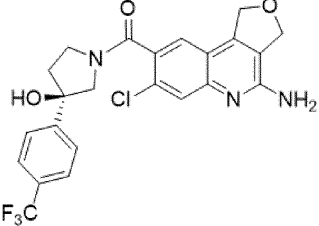
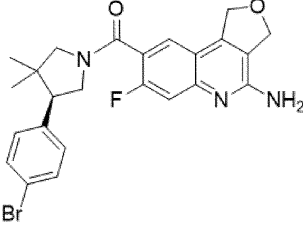
20

30

40

50

【表 80】

実施例	構造	名称	カップリング 試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
476		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフェロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,4S)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(1H-ピラゾール-3-イル)-1-ピロリジニル)メタノン	TBTU	476.0	第 1 のピーク、80 mL/分の流量を使用して、60% 液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 40%メタノールの移動相による Whelk-O-S,S カラム(250×21 mm、5µm)
477		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフェロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピロリジニル)メタノン	TBTU	478.8	第 2 のピーク、80 mL/分の流量を使用して、80% 液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 20%MeOH の移動相による Chiral Technologies OJ カラム (250×21 mm、5mm)
478		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフェロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((4S)-4-(4-ブロモフェニル)-3,3-ジメチル-1-ピロリジニル)メタノン	TBTU	483.9/485.8 (1:1)	第 2 のピーク、70 mL/分の流量を使用して、80% 液体 CO ₂ 及び 0.1%トリエチルアミン含有 20%メタノールの移動相による Chiralcel OJ カラム (2×25 cm、5 ミクロン)

【 0 2 3 5 】

10

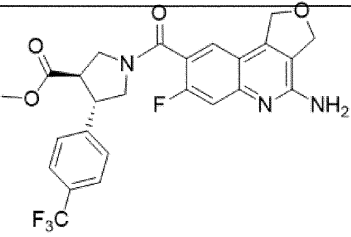
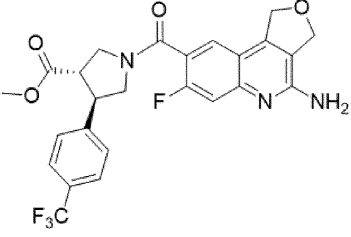
20

30

40

50

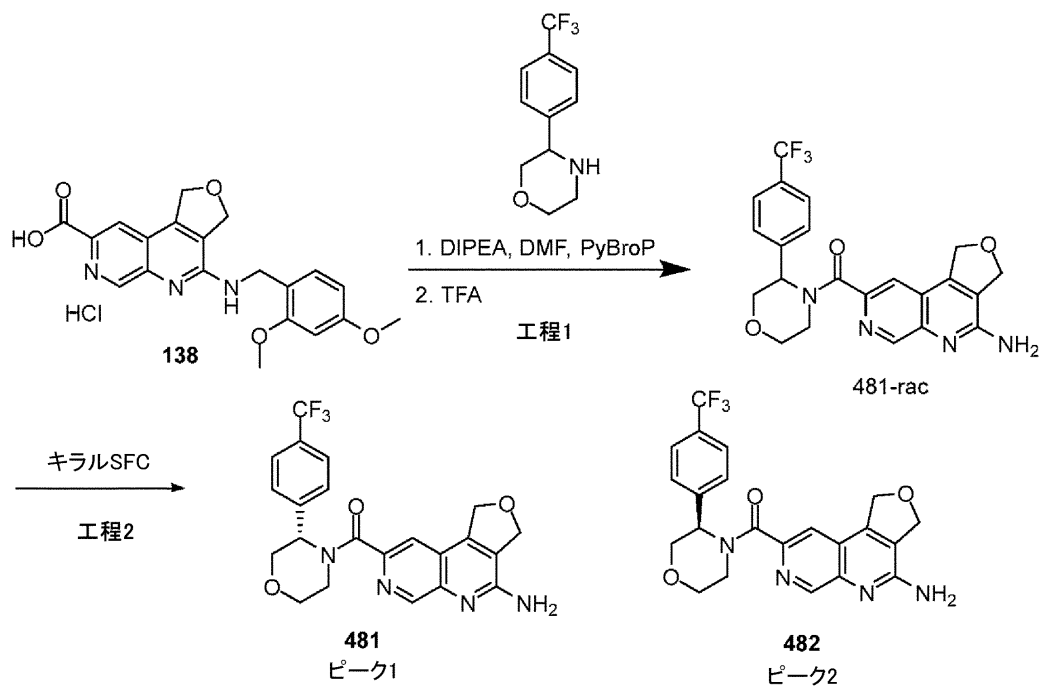
【表 8 1】

実施例	構造	名称	カップリング試薬	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
479		メチル (3R,4S)-1-((4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c]キノリン-8-イル)カルボニ ル)-4-(4-(トリフル オロメチル)フェニ ル)-3-ピロリジンカ ルボキシレート	TBTU	504.2	第 1 のピーク、 60 ml/分の流量 を使用して、 80% 液体 CO ₂ 及び 0.2%ジエ チルアミン含有 20%メタノール の移動相による Chiralcel OJ カ ラム(21×400 mm)
480		メチル (3S,4R)-1-((4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c]キノリン-8-イル)カルボニ ル)-4-(4-(トリフル オロメチル)フェニ ル)-3-ピロリジンカ ルボキシレート	TBTU	504.2	第 2 のピーク、 60 ml/分の流量 を使用して、 80% 液体 CO ₂ 及び 0.2%ジエ チルアミン含有 20%メタノール の移動相による Chiralcel OJ カ ラム(21×400 mm)

【 0 2 3 6 】

実施例 4 8 1 及び 4 8 2 : (4 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロフロ [3 , 4 - c] [1 , 7] ナフチリジン - 8 - イル) (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) メタノン

【化 3 1】



工程 1 : 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリン (0 . 1 0 0 g 、 0

・ 432mmol、Enamine)、4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボン酸塩酸塩(138)(0.271g、0.649mmol)及び1,1'-ジメチルトリエチルアミン(0.559g、0.755mL、4.32mmol、Sigma-Aldrich Corporation)のDMF(4mL)溶液に、ブモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(0.202g、0.432mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を加え、生じた混合物を50℃で30分間加熱した。反応物を室温にして、水、飽和NaHCO₃で希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。次いで、残渣を、ヘプタン中0~50% 3:1 EtOAc:EtOHを使用してシリカゲルのクロマトグラフにかけて、(4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン(0.160g、0.269mmol、収率62.2%)を薄黄色の固体として得た。 m/z (ESI):595(M+H)⁺。

【0237】

(4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン(0.160g、0.269mmol、収率62.2%)のDCM(2mL)溶液にTFA(14.80g、10mL、130mmol、Aldrich)を加え、生じた混合物を50℃で1時間加熱した。反応物を濃縮し、10%Na₂CO₃で洗浄し、DCMで抽出した。合わせた有機液を濃縮し、ヘプタン中0~50% 3:1 EtOAc:EtOHを使用するシリカゲルのクロマトグラフにかけて、TFA塩としての(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン(0.078g、0.140mmol、収率32.3%)を灰白色の固体として得た。 m/z (ESI):445(M+H)⁺。

【0238】

工程2:(S)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン及び(R)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン2,2,2-トリフルオロ酢酸塩を、Chiral Technologies ADカラム(150×21mm、5mm)を60%液体CO₂及び0.2%TEA含有40%MeOHの移動相と共に使用して、80mL/分の流量を使用して分取SFCにより分離して、ピーク1、99%超のeeを有する(S)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン及びピーク2、99.28%のeeを有する(R)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノンを生成させた。ピーク帰属は、60%液体CO₂及び0.2%TEA含有40%MeOHによりADカラムを使用してSFCにより決定し、絶対立体化学は任意に帰属した。

【0239】

ピーク1:白色の固体としての(S)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン(481)。 m/z (ESI):445(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.67-9.03(m, 1H), 7.85(s, 1H), 7.77(br s, 4H), 7.07(br s, 2H), 5.75(s, 1H), 5.37(br s, 2H), 5.04(br s, 2H), 4.46-

10

20

30

40

50

4.61 (m, 1H), 3.89 (br dd, $J=12.2$, 3.3 Hz, 4H), 3.58 (br d, $J=5.8$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -60.90 (br s, 3 F).

【0240】

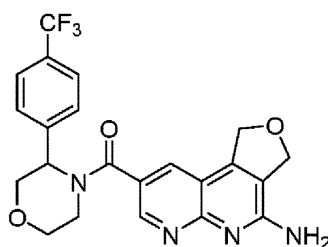
ピーク2：白色の固体としての(R)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン(482)。 m/z (ESI): 445 ($M+H$) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.88 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (br d, $J=1.7$ Hz, 4H), 7.07 (br s, 2H), 5.69-5.78 (m, 1H), 5.37 (br s, 2H), 5.04 (br s, 2H), 4.45-4.61 (m, 1H), 3.89 (br dd, $J=12.4$, 3.3 Hz, 4H), 3.51-3.64 (m, 1H). ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 377 MHz) δ -60.90 (s, 3 F).

10

【0241】

実施例483: rac-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,8]ナフチリジン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン

【化32】



20

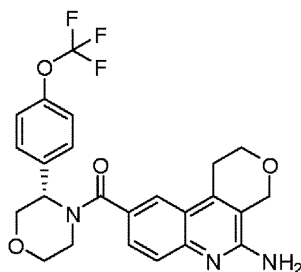
実施例483は、上記の化合物481-racに類似の方法で調製した。 m/z (ESI): 445.1 [$M+H$] $^+$.

【0242】

実施例484: (5-アミノ-2,4-ジヒドロ-1H-ピラノ[3,4-c]キノリン-9-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン

30

【化33】



40

実施例484は、市販の高光学純度の(3S)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]モルホリン塩酸塩(Net Chem, CAS番号1391448-60-4)を使用して、上記の化合物481-racに類似の方法で調製した。 m/z (ESI): 474.0 [$M+H$] $^+$.

【0243】

以下の実施例を、実施例481及び482に関して記載したものに類似の方法で調製した。

【0244】

50

【表 8 2】

表 9

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
485		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c][1,7]ナフチリ ジ ン -8- イ ル)-[(2R)-2-[4-(トリフル オロメチル)フェニ ル]-1-ピペリジル]メタノ ン	443.0	第 1 のピーク、80 mL/分の流量 を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 25% MeOH の移 動相による Chiral Technologies AS カラム(250×21 mm、5mm)。
486		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフ ロ[3,4-c][1,7]ナフチリ ジ ン -8- イ ル)-[(2S)-2-[4-(トリフル オロメチル)フェニ ル]-1-ピペリジル]メタノ ン	443.0	第 2 のピーク、80 mL/分の流量 を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 25% MeOH の移 動相による Chiral Technologies AS カラム(250×21 mm、5mm)。
487		(4-アミノチエノ[2,3-c] キノリン-8-イル)-[(3R)-3-[4-(トリフル オロメチル)フェニル]モ ルホリン-4-イル]メタノ ン	458.0	第 1 のピーク、80 mL/分の流量 を使用して、70% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 30% MeOH の移 動相による Chiral Technologies OJ カラム(250×21 mm、5mm)。

【 0 2 4 5 】

10

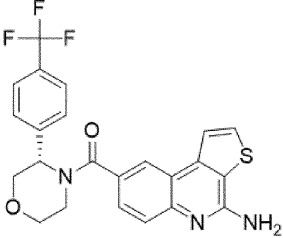
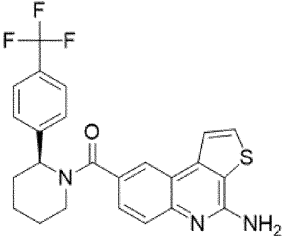
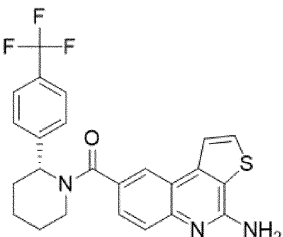
20

30

40

50

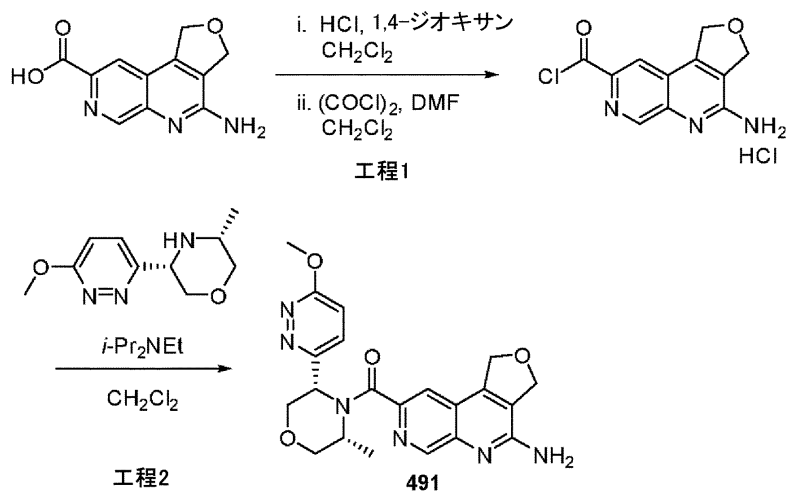
【表 8 3】

実施例	構造	名称	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
488		(4-アミノチエノ[2,3-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン	458.0	第 2 のピーク、80 mL/分の流量を使用して、70% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 30% MeOH の移動相による Chiral Technologies OJ カラム(250×21 mm、5mm)
489		(4-アミノチエノ[2,3-c]キノリン-8-イル)-[(2S)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジル]メタノン	456.0	第 1 のピーク、80 mL/分の流量を使用して、65% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 35% MeOH の移動相による Chiral Technologies AS カラム(250×21 mm、5mm)。
490		(4-アミノチエノ[2,3-c]キノリン-8-イル)-[(2R)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジル]メタノン	456.0	第 2 のピーク、80 mL/分の流量を使用して、65% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 35% MeOH の移動相による Chiral Technologies AS カラム(250×21 mm、5mm)。

【 0 2 4 6 】

実施例 491：(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-5-メチルモルホリン)メタノン

【化 3 4】



工程1。CH₂Cl₂ (10.0 mL) 中の4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボン酸 (500 mg、2.163 mmol) の攪拌されている懸濁液に、1,4-ジオキサン中 4 M HCl (1.62 mL、6.49 mmol) を加え、生じた懸濁液を室温で30分間攪拌したままにした。混合物を減圧下で濃縮し、次いでトルエン (2×5 mL) と共に同時蒸発させた。得られた粗製物質をジクロロメタン (20.0 mL) に再懸濁させ、0℃に冷却し、塩化オキサリル (CH₂

CH₂Cl₂中2.0M、4.33mL、8.65mmol)により処理し、それに続いてDMF(5滴)により処理した。反応容器に窒素を流し、反応混合物を、室温で、窒素下で一晩攪拌したままにした。16時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗残渣をヘプタン(30mL)ですすぎ、真空中で乾燥させて、4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボニルクロリド塩酸塩(463mg、1.62mmol、収率75%)を黄褐色の固体として得た；アリコートにMeOHによりクエンチした後、m/z(ESI):246.1[M+H]⁺が、対応するメチルエステルに観察された。

【0247】

工程2。バイアルに、(3S,5R)-3-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-5-メチルモルホリン(35.9mg、0.172mmol)、4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボニルクロリド塩酸塩(63.8mg、0.223mmol)及びジクロロメタン(3.43mL)を入れた。生じた懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(111mg、150μL、0.858mmol)を加え、生じた混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)の添加によりクエンチし、ブライン(10mL)及びCH₂Cl₂(20mL)と共に分液漏斗に移し、CH₂Cl₂(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。生じた粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン中0~100% 3:1 EtOAc:EtOH)により精製して、(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-5-メチルモルホリン)メタノン(59.8mg、0.142mmol、収率83%)を灰白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d)δ ppm 9.03(br s,1H),7.94(br s,1H),7.72(br d,J=7.1Hz,1H),6.99(d,J=9.2Hz,1H),5.97(d,J=3.8Hz,1H),5.50(t,J=3.7Hz,2H),5.29-5.44(m,1H),5.15-5.23(m,2H),4.97(s,2H),4.37-4.65(m,1H),4.17(s,3H),3.68-3.99(m,3H),1.05(d,J=7.1Hz,3H);m/z(ESI):423.25[M+H]⁺。

【0248】

以下の実施例を、実施例491に関して記載したものに類似の方法で調製した。

【0249】

10

20

30

40

50

【表 8 4】

表 10

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
492		4-クロロ-6-[rac-(3S)-4-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-カルボニル)モルホリン-3-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	436.0
493		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[rac-(3S)-3-フェニルモルホリン-4-イル]メタン	376.1
494		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)-[rac-(3S)-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタン	446.0
495		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)-[rac-(3S)-3-(6-シクロプロピル-3-ピリジル)モルホリン-4-イル]メタン	418.2
496		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタン	442.2

【 0 2 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 8 5】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
497		(4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタンオン 及び (4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタンオン	456.1
498		(4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタンオン 及び (4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタンオン	472.1
499		(4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタンオン 及び (4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタンオン	457.1
500		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[rac-(3S)-3-(6-ブロモピリダジン-3-イル)モルホリン-4-イル]メタンオン	454.0, 456.0
501		(5-アミノピリド[4,3-c][1,7]ナフチリジン-9-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタンオン	454.1

【 0 2 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 8 6】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
502		(5-アミノピリミド[4,5-c]キノリン-9-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタンオン	454.0
503		(5-アミノベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-9-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタンオン	453.1
504		(5-アミノピリミド[4,5-c][1,7]ナフチリジン-9-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタンオン	455.1
505		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R)-3-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-4-モルホリニル)メタンオン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-4-モルホリニル)メタンオン	491.00 及び 493.00
506		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]モルホリン-4-イル]メタンオン	461.0

【 0 2 5 2 】

10

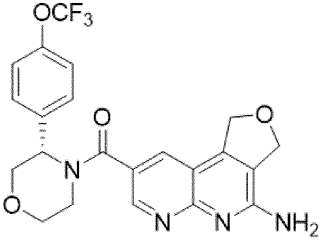
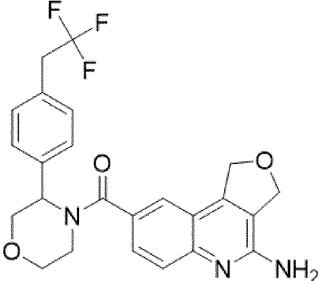
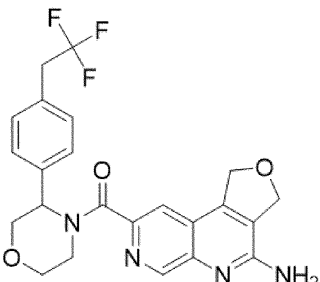
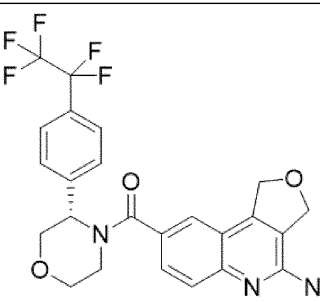
20

30

40

50

【表 8 7】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
507		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,8]ナフチリジン-8-イル)-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]モルホリン-4-イル]メタン	461.0
508		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタン	458.0
509		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタン 及び (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタン	459.0
510		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタン	494.0

【 0 2 5 3 】

10

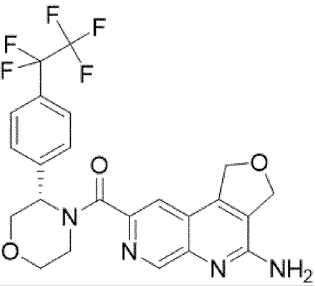
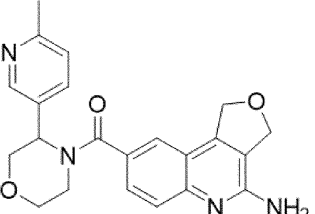
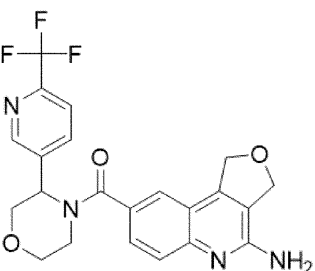
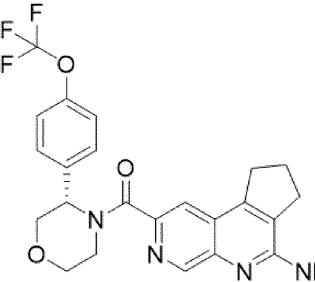
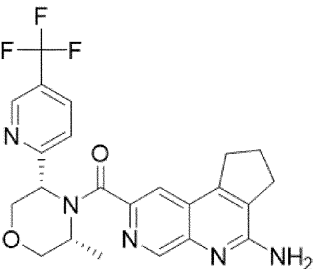
20

30

40

50

【表 8 8】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
511		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペンタフルオロエチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	495.0
512		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[rac-(3R)-3-(6-メチル-3-ピリジル)モルホリン-4-イル]メタノン	391.2
513		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[rac-(3S)-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタノン	445.0
514		(6-アミノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[c][1,7]ナフチリジン-2-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	459.0
515		(6-アミノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[c][1,7]ナフチリジン-2-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	458.2

【 0 2 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 8 9】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
516		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタンオン	444.2
517		(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタンオン	489.2
518		(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタンオン	474.2
519		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタンオン	489.2

【 0 2 5 5 】

10

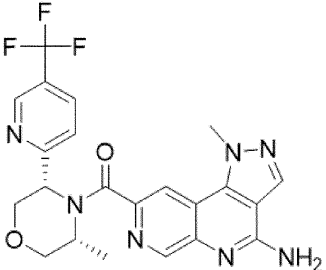
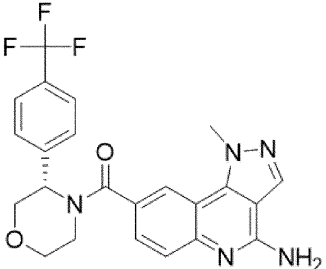
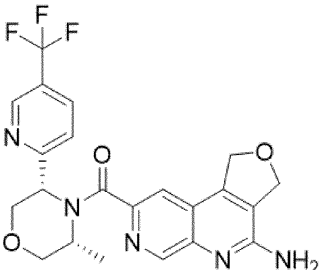
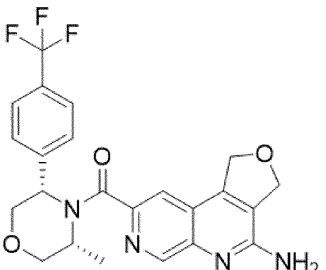
20

30

40

50

【表 90】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
520		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R,5S)-3-メチル-5-(5-(トリフルオロ メチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メ タノン	472.2
521		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノ リン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメ チル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	456.2
522		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフ チリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル -5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニ ル)-4-モルホリニル)メタノン	460.2
523		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフ チリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル -5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モ ルホリニル)メタノン	458.8

【0256】

10

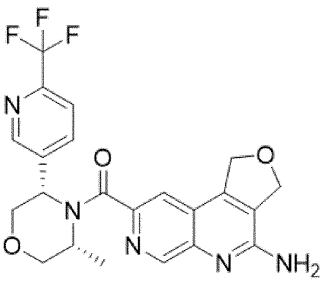
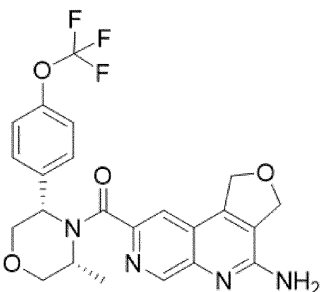
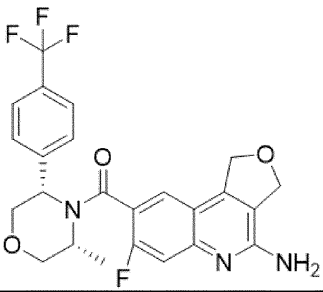
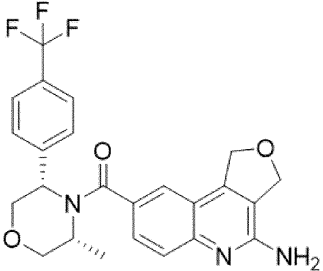
20

30

40

50

【表 9 1】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
524		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	459.8
525		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	475.2
526		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	476.1
527		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	458.1

【 0 2 5 7 】

10

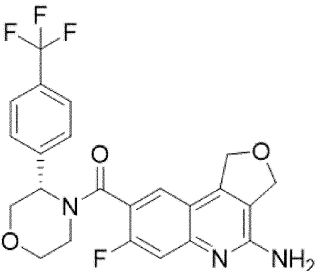
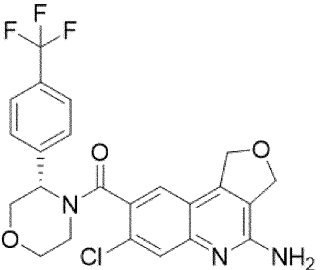
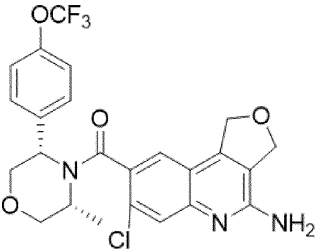
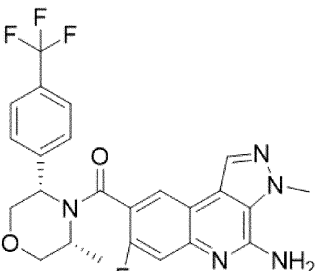
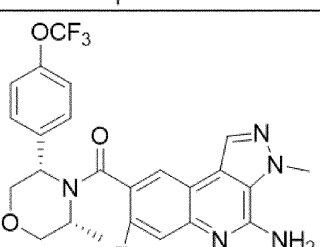
20

30

40

50

【表 9 2】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
528		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフ ルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル) メタノン	462.1
529		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロ メチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノ ン	478.0
530		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル -5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4- モルホリニル)メタノン	508.0
531		(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾ ロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチ ル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4- モルホリニル)メタノン	488.1
532		(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾ ロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチ ル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニ ル)-4-モルホリニル)メタノン	504.1

【 0 2 5 8 】

10

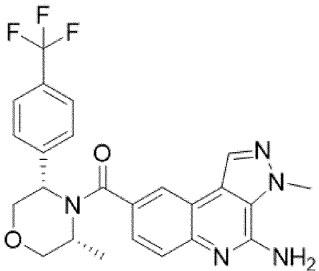
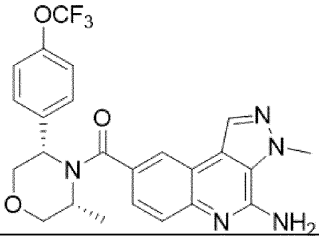
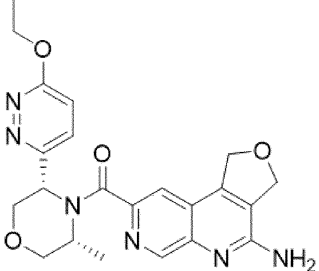
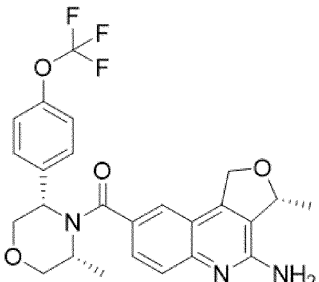
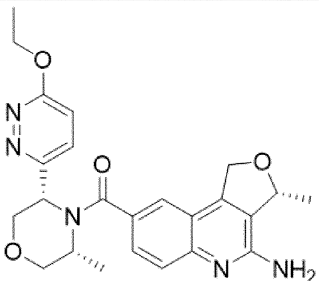
20

30

40

50

【表 9 3】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
533		(4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	469.9
534		(4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	486.0
535		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン	437.2
536		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	488.2
537		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-エトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン	450.1

【 0 2 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 9 4】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
538		(4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタン	434.2
539		(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタン	452.2
540		(4-アミノ-7-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタン	440.2
541		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-ピロリジニル)メタン 及び (4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-ピロリジニル)メタン	459.1
542		(4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-ピロリジニル)メタン 及び (4-アミノ-7-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-ピロリジニル)メタン	463.2

【 0 2 6 0 】

10

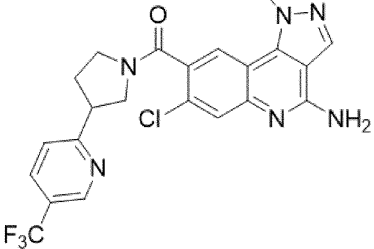
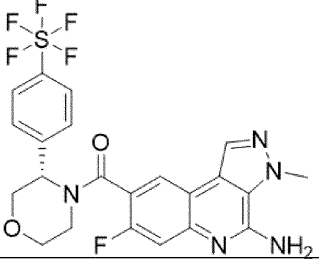
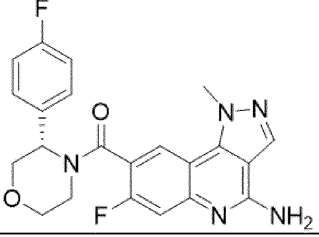
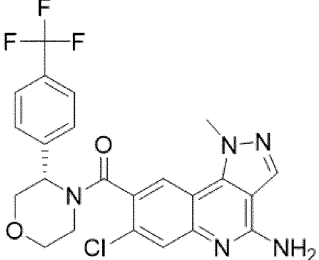
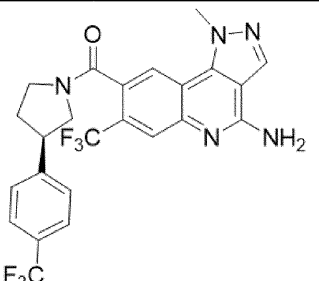
20

30

40

50

【表 9 5】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
543		(4-アミノ-7-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(5-(トリフ ルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-ピロリジ ニル)メタノン 及び (4-アミノ-7-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(5-(トリフ ルオロメチル)-2-ピリジニル)-1-ピロリジ ニル)メタノン	475.2
544		(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾ ロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(ペン タフルオロ-λ ⁶ -スルファニル)フェニル)-4- モルホリニル)メタノン	532.0
545		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾ ロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-フル オロフェニル)-4-モルホリニル)メタノン	424.1
546		(4-アミノ-7-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフ ルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル) メタノン	489.9
547		(4-アミノ-1-メチル-7-(トリフルオロメチ ル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イ ル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニ ル)-1-ピロリジニル)メタノン	507.9

【0 2 6 1】

10

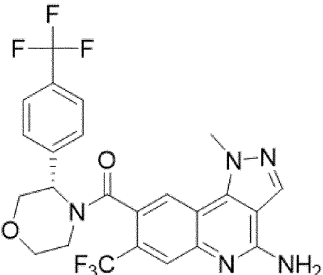
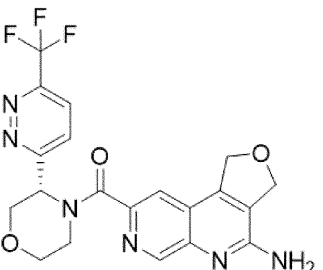
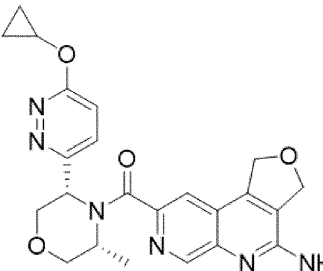
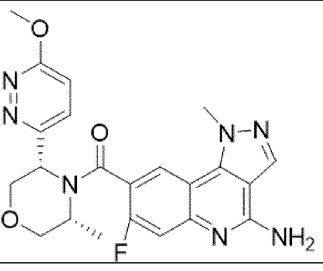
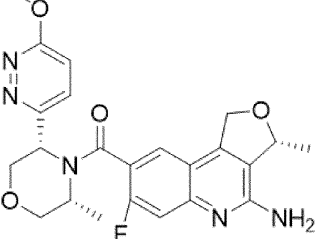
20

30

40

50

【表 9 6】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
548		(4-アミノ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル)メタノン	523.8
549		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン	446.8
550		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-(シクロプロピルオキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン	449.2
551		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン	452.2
552		((3R)-4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタノン	454.2

【 0 2 6 2 】

10

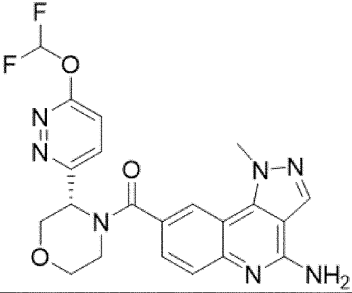
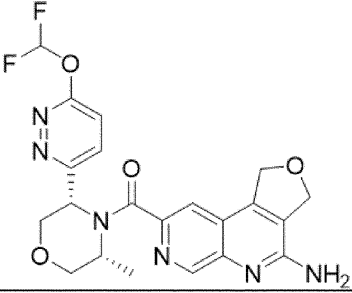
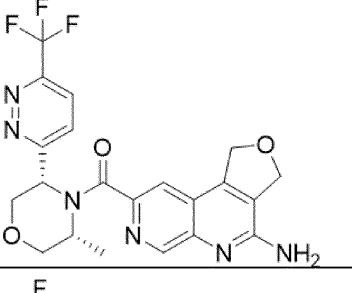
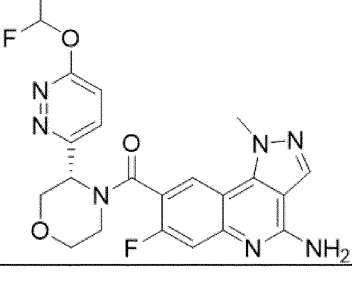
20

30

40

50

【表 9 7】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
553		(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタンオン	456.0
554		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル)メタンオン	459.1
555		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタンオン	461.1
556		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタンオン	474.1

【 0 2 6 3 】

10

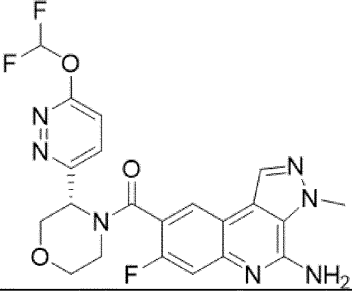
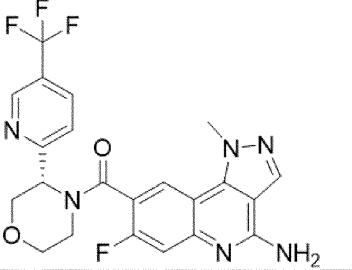
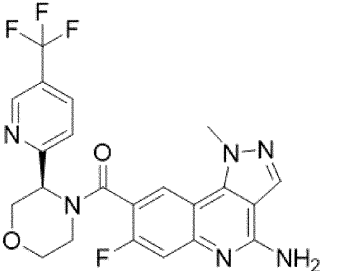
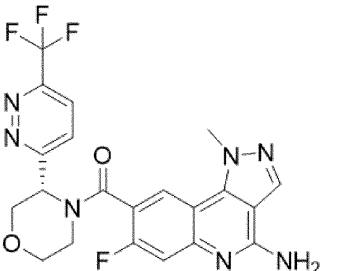
20

30

40

50

【表 9 8】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
557		(4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタン	474.1
558		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタン	475.1
559		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタン	475.2
560		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタン	476.1

【 0 2 6 4 】

10

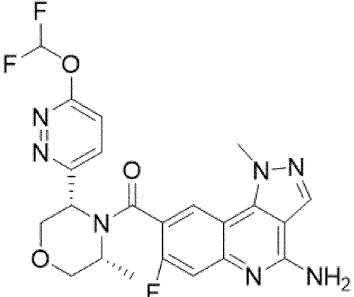
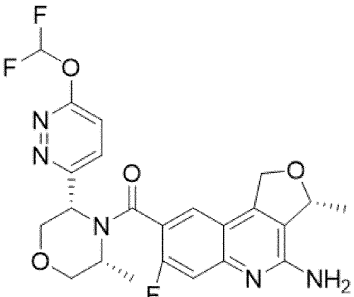
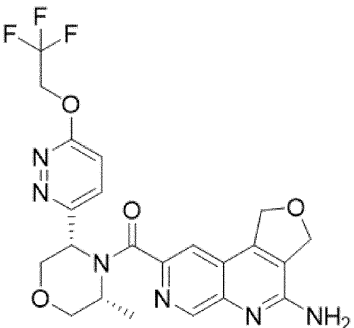
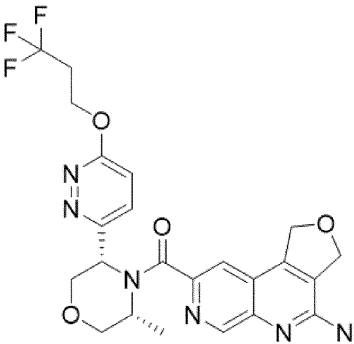
20

30

40

50

【表 9 9】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
561		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾ ロ[4,3-c]キノリン-8-イ ル)((3S,5R)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3- ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル) メタノン	488.2
562		((3R)-4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-1,3- ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イ ル)((3S,5R)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3- ピリダジニル)-5-メチル-4-モルホリニル) メタノン	490.2
563		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフ チリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル -5-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-ピリ ダジニル)-4-モルホリニル)メタノン	491.1
564		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフ チリジン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル -5-(6-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-3- ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン	505.2

【 0 2 6 5 】

10

20

30

40

50

【表 100】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺
565		((3R)-4-アミノ-7-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3R,5S)-3-メチル-5-(6-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-3-ピリダジニル)-4-モルホリニル)メタノン	536.2

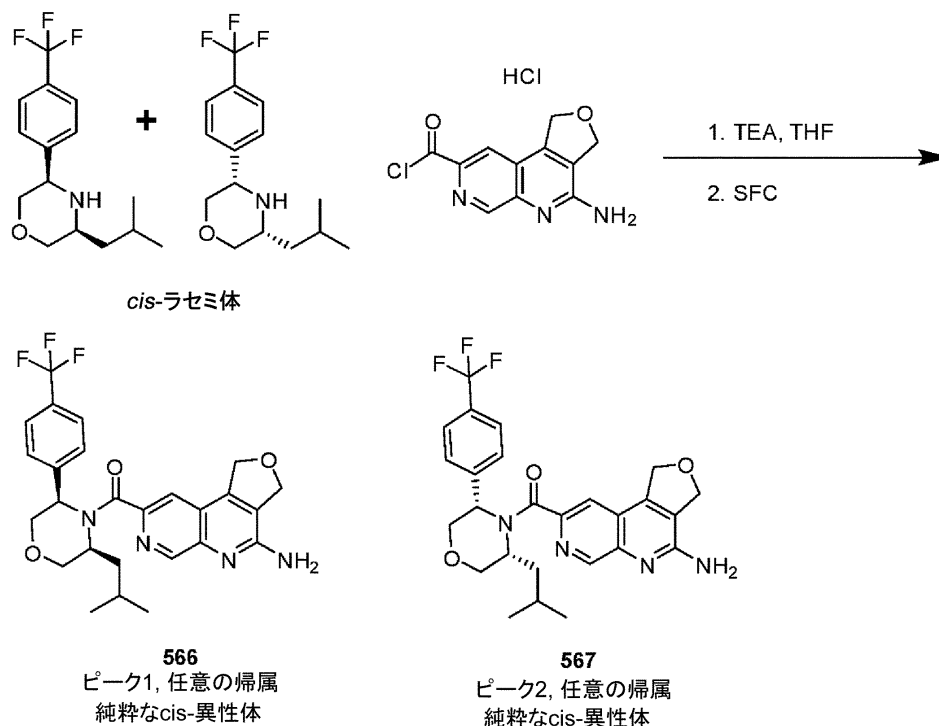
10

【0266】

実施例 566 及び 567: (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-イソブチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン及び(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-イソブチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン。

20

【化 35】



30

40

4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボニルクロリド塩酸塩(71mg、0.25mmol、実施例491、工程1から)、トリエチルアミン(97mg、130μL、0.96mmol、Aldrich)及びラセミの*cis*-3-イソブチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン(55mg、0.19mmol、Bode, J. W.; et. al.; Org. Lett.; 2014, pp. 1236-1239に記載の手順に従うことにより調製)の混合物をTHF(1.9mL)中で4.5時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、残渣をDMFに溶解させ、逆相分取HPLC(C18、10~100%MeCN:水(+0.1%

50

TFA)により精製して、ラセミの(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-イソブチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン(2,2,2-トリフルオロ酢酸塩(80mg、0.055mmol、収率49%)を得た。次いで、このラセミ混合物をキラル分離のために提出した。試料を、カラムChiralpak IC(250×21mm、5μm)を25%MeOH+TEAのモディファイアーと共に使用して、100mL/分の流量を使用して、SFCにより精製した。提出した試料は70mgであり、10mL MeOH:DCM 1:1に溶解させた(7mg/mL)。溶解した試料から、99%超のee(99%超の化学純度)を有する16.7mgのピーク1及び99%超のee(99%超の化学純度)を有する20.6mgのピーク2を単離し、次いで、任意に、cis-エナンチオマー(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S,5R)-3-イソブチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン2(ピーク1、キラルカラム)(17mg、0.033mmol、収率17%)及び(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R,5S)-3-イソブチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン3(ピーク2、キラルカラム)(21mg、0.041mmol、収率22%)に帰属した。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 9.14(s,1H), 8.10(br s,1H), 7.88-8.00(m,2H), 7.62-7.76(m,2H), 5.76-5.99(m,1H), 5.47-5.63(m,2H), 5.24(t, J=3.9Hz, 2H), 4.62-4.88(m,1H), 3.82-4.08(m,4H), 1.13-1.35(m,2H), 1.00-1.08(m,1H), 0.25(br d, J=1.5Hz, 6H). m/z(ESI): 501.0 [M+H]⁺.

【0267】

表11中の実施例を、実施例566及び567に関して記載したものに類似の方法で調製した。

【0268】

【表101】

表 11

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
568		[(3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル]-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン	474	第1のピーク、80 mL/分の流量を使用して、65%液体CO ₂ 及び0.2% TEA含有35% MeOHの移動相による Chiral Tech OJ カラム (250×21 mm、5μm)
569		[(3S)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル]-[(3S)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン	474	第2のピーク、80 mL/分の流量を使用して、65%液体CO ₂ 及び0.2% TEA含有35% MeOHの移動相による Chiral Tech OJ カラム (250×21 mm、5μm)

【0269】

【表 102】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
570		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタノン	445.2	第 1 のピーク: 80 mL/分の流量を使用して、60% 液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 40%MeOH の移動相による Chiral Tech AD カラム (250×21 mm、5μm)
571		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3R)-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタノン	445.2	第 2 のピーク: 80 mL/分の流量を使用して、60% 液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 40%MeOH の移動相による Chiral Tech AD カラム (250×21 mm、5μm)
572		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3R)-3-(5-ブromo-2-ピリジル)モルホリン-4-イル]メタノン	455	第 1 のピーク: 60 mL/分の流量を使用して、50% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 50% MeOH の移動相による Chiral Tech OJ カラム (250×21 mm、5μm)
573		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-(5-ブromo-2-ピリジル)モルホリン-4-イル]メタノン	455	第 2 のピーク: 60 mL/分の流量を使用して、50% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 50% MeOH の移動相による Chiral Tech OJ カラム (250×21 mm、5μm)
574		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(2R,5R)-2-メチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタノン	459.2	第 1 のピーク: 80 mL/分の流量を使用して、85% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 15% MeOH の移動相による Chiral Tech OD カラム (250×21 mm、5mm)

【0270】

10

20

30

40

50

【表 103】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
575		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(2S,5S)-2-メチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタノール	459.2	第2のピーク、80 mL/分の流量を使用して、85% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 15% MeOH の移動相による Chiral Tech OD カラム (250×21 mm、5mm)
576		6-[(3R)-4-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-カルボニル)モルホリン-3-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	402.2	第1のピーク、50 mL/分の流量を使用して、50% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 50% MeOH の移動相による Chiral Tech OJ カラム (250×21 mm、5mm)
577		6-[(3S)-4-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-カルボニル)モルホリン-3-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	402.2	第2のピーク、50 mL/分の流量を使用して、50% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 50% MeOH の移動相による Chiral Tech OJ カラム (250×21 mm、5mm)
578		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3R)-3-(3-クロロフェニル)モルホリン-4-イル]メタノール	410	第1のピーク、80 mL/分の流量を使用して、73% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 27% MeOH の移動相による Chiral Tech AD カラム (250×21 mm、5μm)
579		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-(3-クロロフェニル)モルホリン-4-イル]メタノール	410.1	第2のピーク、80 mL/分の流量を使用して、73% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 27% MeOH の移動相による Chiral Tech AD カラム (250×21 mm、5μm)

【0271】

10

20

30

40

50

【表 104】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
580		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3R)-3-(4-クロロフェニル)モルホリン-4-イル]メタン	410.2	第 1 のピーク、80 mL/分の流量を使用して、65% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 35% MeOH の移動相による Chiral Tech AD カラム (250×21 mm、5µm)
581		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)モルホリン-4-イル]メタン	410.2	第 2 のピーク、80 mL/分の流量を使用して、65% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 35% MeOH の移動相による Chiral Tech AD カラム (250×21 mm、5µm)
582		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S,5R)-3-メチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタン	459.2	第 1 のピーク、80 mL/分の流量を使用して、70% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 30% MeOH の移動相による Chiral Tech OJ カラム (250×21 mm、5µm)
583		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S,5S)-3-メチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタン	459.2	第 2 のピーク、80 mL/分の流量を使用して、70% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 30% MeOH の移動相による Chiral Tech OJ カラム (250×21 mm、5µm)
584		(4-アミノ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリニル]メタン	456.2	第 2 のピーク、80 mL/分の流量を使用して、65% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 35% MeOH の移動相による Chiral Technologies IC カラム (250×21 mm、5mm)。ピーク帰属は、35% MeOH と共に IC カラムによる SFC により決定した。

【0272】

10

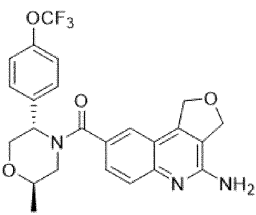
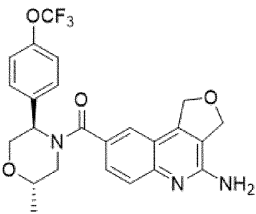
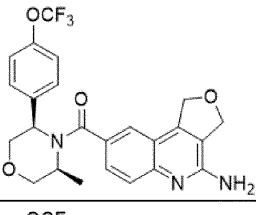
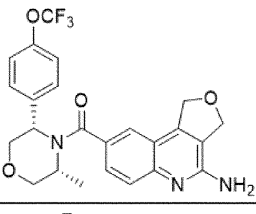
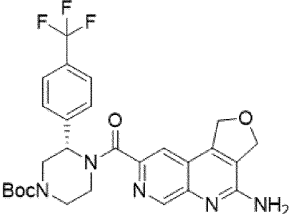
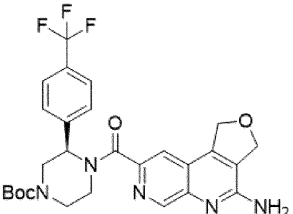
20

30

40

50

【表 105】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
585		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(2R,5S)-2-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン	473.9	第1のピーク、80 mL/分の流量を使用して、82% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 18% MeOH の移動相による Chiral Technologies AD カラム (250×21 mm、5mm)
586		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(2S,5R)-2-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン	473.9	第2のピーク、80 mL/分の流量を使用して、82% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 18% MeOH の移動相による Chiral Technologies AD カラム (250×21 mm、5mm)
587		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S,5R)-3-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン	473.9	第1のピーク、80 mL/分の流量を使用して、85% 液体 CO ₂ 及び 15% MeOH+TEA の移動相による Chiralpak AS-H カラム (250×21 mm、5µm)
588		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3R,5S)-3-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]モルホリン-4-イル]メタノン	473.9	第2のピーク、80 mL/分の流量を使用して、85% 液体 CO ₂ 及び 15% MeOH+TEA の移動相による Chiralpak AS-H カラム (250×21 mm、5µm)
589		tert-ブチル (3S)-4-(4-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート	544.2	第1のピーク、70% 液体 CO ₂ 及び 30% MeOH の移動相による Chiralcel OJ-H カラム
590		tert-ブチル (3R)-4-(4-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート	544.2	第2のピーク、70% 液体 CO ₂ 及び 30% MeOH の移動相による Chiralcel OJ-H カラム

【0273】

10

20

30

40

50

【表 106】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
591		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3R)-3-[6-(トリフルオロメトキシ)-3-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタノール	461.1	第1のピーク、60% 液体CO ₂ 及び 40% MeOH の移動相による Chiralcel OJ-H カラム
592		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[6-(トリフルオロメトキシ)-3-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタノール	461.1	第2のピーク、60% 液体CO ₂ 及び 40% MeOH の移動相による Chiralcel OJ-H カラム
593		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン-4-イル]モルホリン-4-イル)メタノール	446.1	第2のピーク、60% 液体CO ₂ 及び 0.5%DEA 含有 40%iPrOH の移動相による ChiralPak OD-H カラム
594		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((5S)-2,2-ジメチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジン-4-イル)モルホリン-4-イル)メタノール	473.3	第2のピーク、70% 液体CO ₂ 及び 30% MeOH の移動相による ChiralPak OD-H カラム
595		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-チオモルホリニル)メタノール又は(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3R)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-チオモルホリニル)メタノール	461.1	第2のピーク、60% 液体CO ₂ 及び 40% MeOH の移動相による ChiralPak IC カラム

【0274】

10

20

30

40

50

【表 107】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
596		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((2S)-2-(4-(トリフルオロメチ ル)フェニル)-1-ピペラジニル)メ タノン又は(4-アミノ-1,3-ジヒドロ フロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((2R)-2-(4-(トリフルオロメチ ル)フェニル)-1-ピペラジニル)メ タノン	444.1	第2のピーク、60% 液体 CO ₂ 及び 0.5%DEA 含有 40%MeOH の移動相によ る Lux C3 カラム
597		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)フェニル)-1,4-オキサゼパン -4-イル)メタノン又は(4-アミノ -1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフ チリジン-8-イル)((3R)-3-(4-(トリ フルオロメチル)フェニル)-1,4-オ キサゼパン-4-イル)メタノン	459.1	第2のピーク、60% 液体 CO ₂ 及び 40% MeOH の 移動相による Chiralpak IC カラム
598		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)-[(2R)-4,4-ジフルオロ-2-[4-(ト リフルオロメチル)フェニル]-1-ピ ペリジル]メタノン	479	第1のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 25% MeOH の移動 相による Chiral Technologies AS カラム (250×21 mm、5mm)
599		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)-[(2S)-4,4-ジフルオロ-2-[4-(ト リフルオロメチル)フェニル]-1-ピ ペリジル]メタノン	479	第2のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 25% MeOH の移動 相による Chiral Technologies AS カラム (250×21 mm、5mm)
600		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)-[(2R)-4,4-ジフルオロ-2-[4-(ト リフルオロメトキシ)フェニル]-1- ピペリジル]メタノン	495	第1のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、80% 液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 20%MeOH の移動 相による Chiral Technologies AS カラム (250×21 mm、5mm)

【0275】

10

20

30

40

50

【表 108】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
601		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)-[(2S)-4,4-ジフルオロ-2-[4-(ト リフルオロメトキシ)フェニル]-1- ピペリジル]メタンオン	495	第 2 のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、80% 液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 20%MeOH の移動 相による Chiral Technologies AS カラム (250×21 mm, 5mm)
602		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S)-3-(4-ブromo-2,6-ジフル オロフェニル)-4-モルホリニル)メ タンオン	491.00 及び 493.00	第 1 のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、85% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 15% MeOH の移動 相による Chiral Technologies OJ カラム (250×21 mm, 5mm)
603		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)((3S)-3-(4-(2,2,2- トリフルオロエチル)フェニル)-4- モルホリニル)メタンオン	458	第 1 のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、80% 液体 CO ₂ 及び 20% MeOH+TEA の移動相に よる Chiralcel AS-H カラ ム(250×21 mm, 5µm)
604		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロ エチル)フェニル)-4-モルホリニ ル)メタンオン	459	第 1 のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、80% 液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 20%MeOH の移動 相による Chiral Technologies AS カラム (250×21 mm, 5mm)
605		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c] キノリン-8-イル)-[(3R)-3-(6-メチ ル-3-ピリジル)モルホリン-4-イル] メタンオン	391.2	第 2 のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、70% 液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 30%MeOH の移動 相による Chiral Technologies OJ カラム (250×21 mm, 5mm)

【0276】

10

20

30

40

50

【表 109】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
606		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-(6-メチル-3-ピリジル)モルホリン-4-イル]メタンオン	391.2	第1のピーク、80 mL/分の流量を使用して、70%液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 30%MeOH の移動相による Chiral Technologies OJ カラム (250×21 mm、5mm)
607		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)-[(3S)-3-(6-メチル-3-ピリジル)モルホリン-4-イル]メタンオン	392.2	第1のピーク、80 mL/分の流量を使用して、70%液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 30%MeOH の移動相による Regis (S,S) Whelk-01 カラム(250×21 mm、5mm)
608		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)-[(3R)-3-(6-メチル-3-ピリジル)モルホリン-4-イル]メタンオン	392.2	第2のピーク、80 mL/分の流量を使用して、70%液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 30%MeOH の移動相による Regis (S,S) Whelk-01 カラム(250×21 mm、5mm)
609		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)-[(3S)-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]モルホリン-4-イル]メタンオン	445	第1のピーク、70 mL/分の流量を使用して、60%液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 40%MeOH の移動相による Chiral Technologies ID カラム (250×21 mm、5mm)。
610		(R)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)モルホリノ)メタンオン	445	第2のピーク、70 mL/分の流量を使用して、60%液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 40%MeOH の移動相による Chiral Technologies ID カラム (250×21 mm、5mm)。

【0277】

10

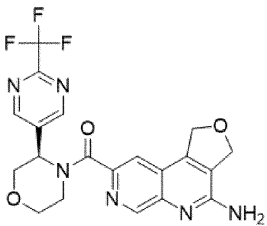
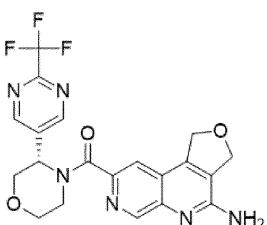
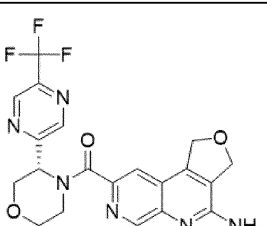
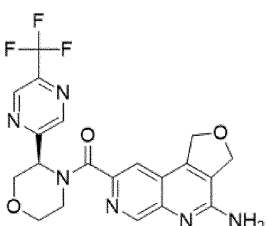
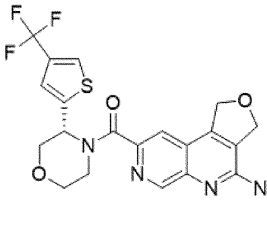
20

30

40

50

【表 1 1 0】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
611		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)-[(3R)-3-[2-(トリフルオロメチ ル)ピリミジン-5-イル]モルホリン -4-イル]メタンオン	447	第 2 のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、65% 液体 CO ₂ 及び 35% MeOH+TEA の移動相に よる ChromegaChiral CC4 カラム(250×21 mm、 5µm)及び Chiralcel OJ-H カラム(250×21 mm、 5µm)。
612		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)-[(3S)-3-[2-(トリフルオロメチ ル)ピリミジン-5-イル]モルホリン -4-イル]メタンオン	447	第 1 のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、65% 液体 CO ₂ 及び 35% MeOH+TEA の移動相に よる ChromegaChiral CC4 カラム(250×21 mm、 5µm)及び Chiralcel OJ-H カラム(250×21 mm、 5µm)。
613		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)-[(3S)-3-[5-(トリフルオロメチ ル)ピラジン-2-イル]モルホリン-4- イル]メタンオン	447	第 1 のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 25% MeOH の移動 相による Chiral Technologies OJ カラム (250×21 mm、5mm)。
614		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)-[(3R)-3-[5-(トリフルオロメチ ル)ピラジン-2-イル]モルホリン-4- イル]メタンオン	447	第 2 のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 25% MeOH の移動 相による Chiral Technologies OJ カラム (250×21 mm、5mm)。
615		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)-[(3R)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)-2-チオフェニル)-4-モルホリ ニル]メタンオン	451.2	第 1 のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、65% 液体 CO ₂ 及び 0.2% TEA 含有 35% MeOH の移動 相による Chiral Technologies OX カラム (250×21 mm、5mm)。

【 0 2 7 8 】

10

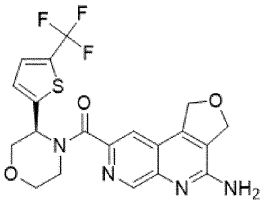
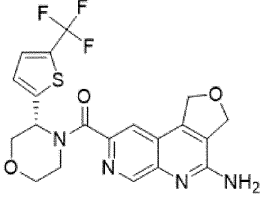
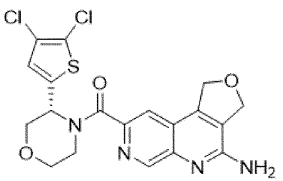
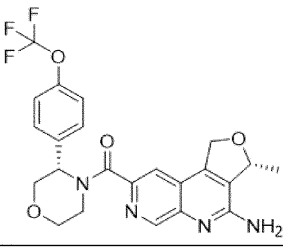
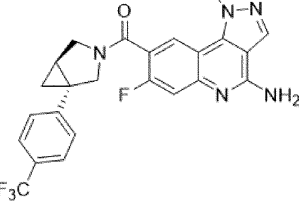
20

30

40

50

【表 1 1 1】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
616		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3S)-3-(5-(トリフルオロメチ ル)-2-チオフェニル)-4-モルホリ ニル)メタン	451.2	第 1 のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、70% 液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 30%MeOH の移動 相による Chiral Technologies IC カラム (250×21 mm, 5mm)
617		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R)-3-(5-(トリフルオロメチ ル)-2-チオフェニル)-4-モルホリ ニル)メタン	451.2	第 2 のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、70% 液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 30%MeOH の移動 相による Chiral Technologies IC カラム (250×21 mm, 5mm)
618		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ [3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イ ル)((3R)-3-(4,5-ジクロロ-2-チオ フェニル)-4-モルホリニル)メタ ン	451.4	第 1 のピーク、60 mL/分 の流量を使用して、60% 液体 CO ₂ 及び 0.2%TEA 含有 40%MeOH の移動 相による Chiral Technologies OJ カラム (250×21 mm, 5mm)
619		((3R)-4-アミノ-3-メチル-1,3-ジ ヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリ ジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフル オロメトキシ)フェニル)-4-モル ホリニル)メタン	474.8	第 2 のピーク、80 mL/分 の流量を使用して、80% 液体 CO ₂ 及び 20% MeOH+TEA の移動相に よる Chiralcel OJ-H カラム
620		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル -1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イ ル)((1S,5R)-1-(4-(トリフルオロメ チル)フェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル)メタン	470.2	第 1 のピーク、60 mL/分 の流量を使用して、75% 液体 CO ₂ 及び 0.1%ジエ チルアミン含有 25%メタ ノールの移動相により Chiralcel OJ、2×25 cm、5 ミクロンカラムを使用する SFC

【0 2 7 9】

10

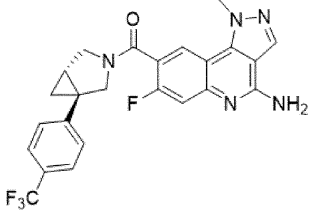
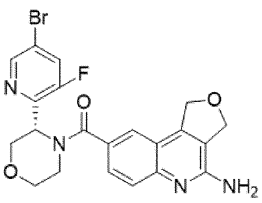
20

30

40

50

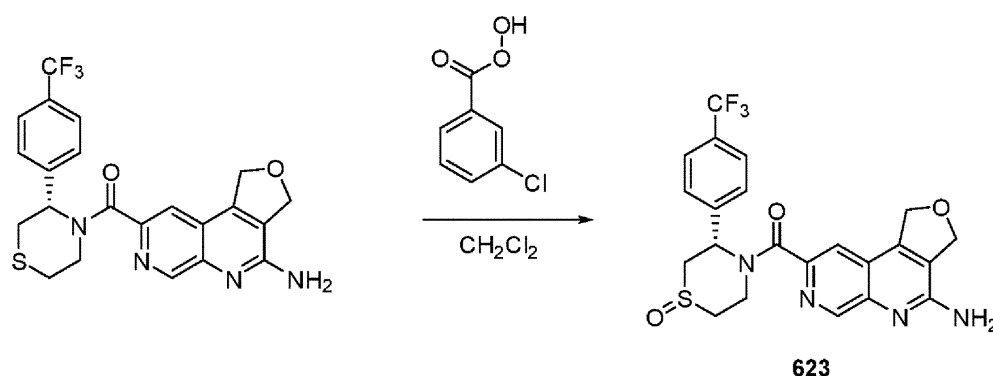
【表 1 1 2】

実施例	構造	名称	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC 条件
621		(4-アミノ-7-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-8-イル)((1R,5S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メタノン	470.2	第2のピーク、60 mL/分の流量を使用して、75%液体CO ₂ 及び0.1%ジエチルアミン含有25%メタノールの移動相により Chiralcel OJ、2×25 cm、5 ミクロンカラムを使用する SFC
622		(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)((3S)-3-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジニル)-4-モルホリニル)メタノン	473.00 及び 475.00	第2のピーク、80 mL/分の流量を使用して、75%液体CO ₂ 及び0.2% TEA 含有25% MeOH の移動相による Chiral Technologies OJ カラム (250×21 mm、5mm)

【0280】

実施例623：(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-1-オキシド-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオモルホリノ)メタノン。

【化36】



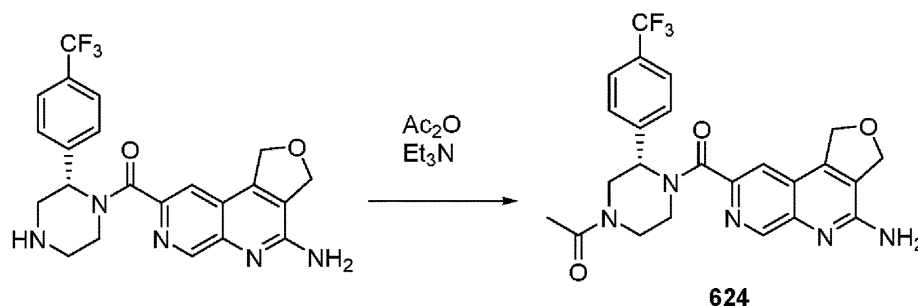
室温の1.5 mLのDCM中の(S)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-1-オキシド-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオモルホリノ)メタノン(30 mg、0.065 mmol)の溶液に、3-クロロロ過安息香酸(36.5 mg、0.163 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し(LCMSは、スルホンとスルホキシドの混合物が形成したことを示した)、次いで2.5 mLの0.5 N NaOHと25 mLのDCMとの間で分配した。有機相を分離し、濃縮した。残渣を、RP-HP LC(水中10~90% 0.1% TFA入りCH₃CN)により精製して、(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-1-オキシド-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオモルホリノ)メタノン2,2,2-トリフルオロ酢酸塩(2 mg、3.39 μmol、収率5.2%)を灰白色の固体として得た。m/z (ESI): 476.9 [M+H]⁺。¹⁹F NMR(メタノール-d₄, 376 MHz) δ -64.16 (s, 3F), -77.26 (s, 3F)。¹H NMR(メタノール-d₄, 400 MHz) δ 9.04 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (m, 4H), 6.34 (m, 1H), 5.56 (m, 2H)

), 5.23 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 5.4, 13.2 Hz, 1H), 3.45 (m, 3H), 3.13 (m, 2H).

【0281】

実施例624: (S)-1-(4-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン。

【化37】



0℃の1.5mLのDCM中の(S)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メタノン(50mg、0.113mmol)の溶液に、無水酢酸(13.81mg、0.135mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を加え、それに続いてトリエチルアミン(31.7μL、0.226mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を加えた。混合物を0℃で20分間攪拌し、それに続いて室温で10分間攪拌し、次いで1mLの0.5N NaOHと10mLのDCMとの間で分配した。有機相を1mLのブラインで洗浄し、濃縮し、残渣をRP-HPLC(水中10~90% 0.1%TFA入りCH₃CN)で精製して、(S)-1-(4-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-カルボニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンビス(2,2,2-トリフルオロ酢酸塩)(55mg、0.077mmol、収率68.4%)を茶色の固体として得た。m/z(ESI): 486.1 [M+H]⁺. ¹⁹F NMR(DMSO-d₆, 376MHz) δ -60.88(s, 3F), -74.63(s, 6F). ¹H-NMRは回転異性体の混合物(1/3比)であった。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.00(br s, 0.75H), 8.86(br s, 0.25H), 7.97(m, 2H), 7.78(m, 3H), 7.63(m, 2H), 5.86(br s, 0.75H), 5.64(br s, 0.25H), 5.42(br s, 1.5H), 5.37(br s, 0.5H), 5.09(br s, 2H), 3.8-4.0(m, 6H), 2.8-3.0(m, 2H), 1.96(br s, 3H).

【0282】

実施例625: (S)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタンチオン

10

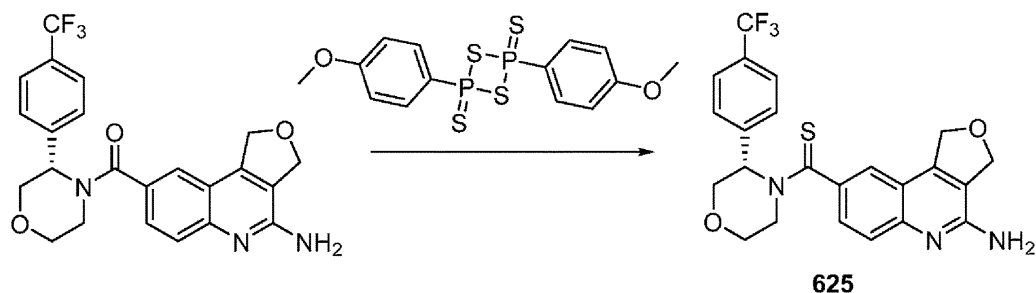
20

30

40

50

【化 3 8】



10

密封したガラスチューブ中の1mLのTHF中のローソン試薬(63.8mg、0.158mmol、Aldrich)と(S)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノン(70mg、0.158mmol)の混合物を、マイクロ波中で、95℃で6時間加熱した。粗製の混合物のRP-HPLC精製(水中10~90% 0.1% TFA入りCH₃CN)により、(S)-(4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]キノリン-8-イル)(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタンチオン2,2,2-トリフルオロ酢酸塩(69.7mg、0.122mmol、収率77%)を黄色の固体として得た。m/z (ESI): 460.3 [M+H]⁺。¹⁹F NMR (メタノール-d₄, 376MHz) δ -64.14 (s, 3F), -77.05 (s, 3F)。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.91 (m, 1H), 7.69-7.83 (m, 3H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 5.52 (br s, 2H), 5.20 (br s, 2H), 4.90-5.06 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.71 (m, 1H)。

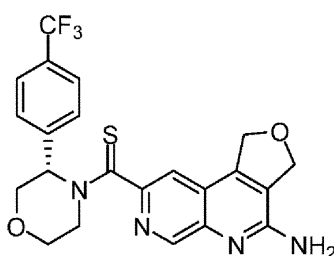
【0283】

20

実施例626: (4-アミノ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c][1,7]ナフチリジン-8-イル)((3S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-モルホリル)メタンチオン

30

【化 3 9】



実施例626を、実施例625に同一な方法で調製した。m/z (ESI): 461.10 [M+H]⁺。

40

【0284】

HCT116増殖活性

MTAPの発現喪失を有する細胞における本発明の化合物の選択的抗増殖活性を評価するために、両MTAPアレルを遺伝子的にノックアウトするように一方の細胞株を操作したHCT-116同質遺伝子的細胞株ペアを利用した。次いで、細胞生存率を、本発明の化合物による6日間の処理の後に、親HCT-116細胞株及びMTAPヌル細胞株の両方で評価した。MTAPヌル細胞株中の選択的抗増殖活性は、PRMT5のMTA協同性阻害及びMTAPの喪失を有する癌細胞の成長を阻害する能力を示す。

【0285】

50

HCT116 MTAPヌル及びWT細胞を、96ウェル組織培養プレート中で、RPMI 1640培地+10%ウシ胎児血清に播種した。プレートを、一晚37℃及び5%CO₂でインキュベートした。次いで、細胞を、1又は10μMの最高濃度、1:3段階希釈ステップを使用する化合物の8点又は9点段階希釈液及びDMSOのみの対照により処理した。細胞を、薬物の存在下で6日間インキュベートした。細胞生存率に対する作用を、CellTiter-Glo（登録商標）Luminescent Cell Viability Assay（Promega）により、製造業者の推奨に従って測定した。アッセイプレートを、EnVision（商標）Multilabel Readerで、Ultra-Sensitiveルミネセンスモジュールを使用して読み取った。IC₅₀値を、ヒル勾配を-1に、最高拘束（top constrain）を100%に固定して対称的なシグモイド用量-応答最小二乗フィットを使用してGraphPad Prism v 5.01により、又は用量反応曲線にフィットするために4パラメーターロジスティックモデルを使用するGeneData Screenerにより計算した。

【0286】

代わりに、化合物は、384ウェルプレートフォーマットによりアッセイすることができた。化合物は、10又は50μMの最高濃度、1:2段階希釈ステップを使用する化合物の22点段階希釈液及びDMSOのみの対照により、384ウェルプレートに予備スポットティングした。次いで、HCT116 MTAPヌル及びWT細胞を上記の通り播種し、6日後に、細胞生存率に対する作用をCellTiter-Glo（登録商標）Luminescent Cell Viability Assay（Promega）により測定した。アッセイプレートを上記の通り読み取り、IC₅₀値を、用量反応曲線にフィットするために4パラメーターロジスティックモデルを使用するGeneData Screenerにより計算した。報告されるIC₅₀は、曲線が対照の50%を通過する値を表す。

【0287】

【表113】

表12. HCT116-MTAPヌル及びWT細胞株増殖

実施例	HCT-116 MTAPヌル IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)	実施例	HCT-116 MTAPヌル IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
300	>1	>10	313	0.033	0.850
301	0.006	0.060	314	0.015	0.606
302	0.011	0.167	315	0.106	4.747
303	0.134	2.860	316	0.035	1.130
304	0.710	0.572	317	0.053	2.370
305	0.049	0.611	318	0.082	2.780
306	0.096	2.130	319	0.145	5.575
307	0.022	0.492	320	0.101	3.675
308	0.046	1.720	321	0.093	4.955
309	0.040	0.688	322	0.006	0.279
310	0.066	3.230	323	0.397	
311	0.148	6.740	324	0.186	
312	0.071	3.000	325	0.771	>10

【0288】

【表 1 1 4】

実施例	HCT-116 MTAPヌル IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
326	0.072	2.580
327	0.043	2.400
328	0.049	1.000
329	0.050	1.520
330	0.403	20.900
331	0.035	0.897
332	0.536	23.300
333	0.058	1.445
334	0.027	0.706
335	0.091	2.690
336	0.039	1.625
337	0.030	1.465
338	0.100	5.020
339	0.020	0.497
340	0.071	6.445
341	0.871	13.200
342	0.117	6.170
343	0.308	16.250
344	0.058	1.410
345	0.346	19.100
346	0.062	1.950
347	0.325	4.700
348	0.784	13.000
349	0.505	20.800
350	0.107	2.890
351	0.129	6.005
352	0.717	20.700
353	0.234	6.890
354	0.487	>10
355	4.060	>10
356	0.257	>10
357	0.175	9.390
358	0.313	14.000

実施例	HCT-116 MTAPヌル IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
359	0.022	0.765
360	1.050	
361	0.839	
362	3.410	>10
363	1.910	>10
364	3.480	>10
365	1.560	>10
366	0.363	
367	0.368	
368	0.457	2.030
369	0.340	15.400
370	0.030	2.020
371	0.022	0.707
372	0.023	0.613
373	0.442	7.820
374	0.161	9.890
375	0.003	0.058
376	0.029	1.220
377	0.037	1.106
378	0.015	0.190
379	0.927	>10
380	0.048	0.906
381	0.084	2.570
382	0.786	>10
383	0.437	13.900
384	0.023	1.680
385	0.151	5.830
386	0.344	5.020
387	0.193	7.250
388	0.838	32.750
389	0.052	1.610
390	0.165	6.360
391	0.073	3.390

10

20

30

40

【0 2 8 9】

50

【表 1 1 5】

実施例	HCT-116 MTAPヌル IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
392	0.216	>10
393	0.971	>50
394	0.624	36.400
395	0.303	8.240
396	0.866	13.300
397	0.380	32.000
398	0.609	13.150
399	0.197	13.050
400	0.159	6.995
401	0.677	17.550
402	0.833	13.300
403	0.765	0.673
404	0.872	9.760
405	0.181	2.700
406	0.155	5.640
407	0.416	4.210
408	0.118	6.360
409	0.029	1.670
410	0.015	0.444
411	0.008	0.352
412	0.725	20.800
413	0.022	0.413
414	0.056	2.800
415	0.073	3.340
416	0.033	0.867
417	0.017	0.523
418	0.010	0.243
419	0.023	0.548
420	0.012	0.338
421	0.914	>50
422	0.633	12.500
423	0.653	33.300
424	0.345	5.690

実施例	HCT-116 MTAPヌル IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
425	0.147	4.400
426	0.097	4.760
427	0.040	2.540
428	0.074	8.403
429	0.382	20.600
430	0.445	12.600
431	0.337	11.400
432	0.616	22.700
433	0.421	14.600
434	0.468	8.220
435	0.251	3.760
436	0.029	1.720
437	0.924	16.000
438	0.878	15.200
439	0.021	0.887
440	0.014	0.602
441	0.683	15.600
442	0.040	3.610
443	0.013	0.793
444	0.018	0.499
445	0.011	0.240
446	0.014	0.240
447	0.013	0.602
448	0.006	0.130
449	0.007	0.145
450	0.005	0.040
451	0.162	15.350
452	0.049	3.458
453	2.175	40.300
454	0.024	0.778
455	>1	>10
456	0.102	4.355
457	8.710	18.600

10

20

30

40

【0 2 9 0】

50

【表 1 1 6】

実施例	HCT-116 MTAPヌル IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
458	0.018	0.454
459	0.072	6.140
460	0.030	1.813
461	0.864	14.600
462	0.595	14.100
463	0.122	6.550
464	0.195	5.470
465	0.071	3.510
466	0.189	16.600
467	0.982	31.200
468	0.417	37.400
469	0.243	4.950
470	0.340	5.300
471	0.283	6.010
472	0.190	4.470
473	0.017	0.556
474	0.842	6.420
475	0.175	9.490
476	0.068	1.560
477	0.547	>50
478	0.031	1.950
479	0.577	18.900
480	0.092	1.750
481	0.107	4.330
482	>1	>10
483	>1	>10
484	0.656	>10
485	0.040	1.740
486	>1	>10
487	>1	>10
488	>1	7.490
489	>1	5.320
490	>1	4.800

実施例	HCT-116 MTAPヌル IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
491	0.108	4.385
492	0.764	0.318
493	>1	>10
494	0.352	13.985
495	0.502	
496	0.486	19.800
497	0.477	26.000
498	0.711	21.500
499	1.097	36.600
500	>1	>10
501	0.037	0.689
502	0.819	11.600
503	0.039	0.867
504	0.810	6.380
505	0.330	21.500
506	0.061	2.530
507	0.843	>10
508	0.603	6.610
509	0.325	10.600
510	0.043	1.580
511	0.043	1.130
512	>1	>10
513	0.380	>10
514	0.210	2.590
515	0.047	0.541
516	0.211	9.120
517	0.008	0.151
518	0.086	4.690
519	0.004	0.026
520	0.018	0.120
521	0.030	2.083
522	0.030	0.509
523	0.009	0.213

10

20

30

40

【0 2 9 1】

50

【表 1 1 7】

実施例	HCT-116 MTAP ヌル IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
524	0.031	1.240
525	0.019	0.372
526	0.006	0.120
527	0.027	0.503
528	0.029	1.210
529	0.018	0.502
530	0.004	0.060
531	0.013	0.215
532	0.019	0.400
533	0.045	2.480
534	0.044	2.610
535	0.064	3.163
536	0.019	0.646
537	0.055	2.503
538	0.282	13.300
539	0.027	1.270
540	0.019	0.579
541	0.056	5.330
542	0.235	12.500
543	0.018	1.860
544	0.024	1.010
545	0.031	1.430
546	0.013	0.198
547	0.396	3.850
548	0.269	8.110
549	0.558	21.500
550	0.073	3.147
551	0.006	0.150
552	0.013	0.369
553	0.513	32.450
554	0.028	1.100
555	0.041	1.230
556	0.039	3.580

実施例	HCT-116 MTAP ヌル IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
557	0.697	37.100
558	0.017	0.630
559	0.575	12.000
560	0.042	2.877
561	0.006	0.120
562	0.006	0.084
563	0.032	1.057
564	0.028	0.708
565	0.006	0.072
566	>10	>10
567	2.140	>10
568	0.036	1.790
569	>1	>10
570	0.221	8.765
571	>1	>10
572	>1	>10
573	0.241	>10
574	>1	>10
575	0.357	8.480
576	>1	>10
577	0.873	>10
578	>1	>10
579	0.182	7.570
580	>1	>10
581	0.183	6.570
582	>1	>10
583	0.017	0.616
584	0.236	11.700
585	>1	>10
586	0.082	2.915
587	>1	>10
588	0.014	0.466
589	5.100	>10

10

20

30

40

【0 2 9 2】

50

【表 1 1 8】

実施例	HCT-116 MTAPヌル IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
590	0.056	1.800
591	6.160	>10
592	0.145	8.900
593	0.936	>10
594	0.099	
595	0.138	8.01
596	0.580	>10
597	0.866	>10
598	0.807	>10
599	>10	>10
600	0.921	>10
601	>10	>10
602	0.149	10
603	0.420	10.2
604	0.087	7.27
605	>1	>10
606	1.030	>10
607	>1	>10
608	>1	>10

実施例	HCT-116 MTAPヌル IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
609	0.207	9.11
610	>1	>10
611	>1	>10
612	>1	>10
613	1.830	>10
614	>10	>10
615	0.241	3.46
616	3.240	>10
617	0.228	5.73
618	0.300	>10
619	0.049	1.98
620	0.634	4.23
621	0.175	4.41
622	0.239	7.945001
623	0.843	25.7
624	0.343	8.573333
625	0.882	7.26
626	0.394	12.9

10

20

【0 2 9 3】

本明細書で引用される全ての刊行物及び特許出願は、あたかもそれぞれの個々の刊行物又は特許出願が具体的且つ個別に参照により組み込まれるものとして示されたかのように、且つあたかもそれぞれの参照がその全体に完全に記載されたかのように、その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。上記の本発明を、理解を明確にする目的で図示及び実施例によってある程度詳細に説明してきたが、本発明の教示に照らして、添付の特許請求の範囲の趣旨又は範囲から逸脱することなく、それに対する特定の変更形態及び修正形態がなされ得ることは、当業者に容易に明らかであろう。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D	491/147 (2006.01)	C 0 7 D	491/147
C 0 7 D	471/14 (2006.01)	C 0 7 D	471/14 1 0 2
A 6 1 K	31/4741(2006.01)	A 6 1 K	31/4741
C 0 7 D	495/04 (2006.01)	C 0 7 D	495/04 1 0 5 A
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	C 0 7 D	471/14 1 0 1
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 6 Z
A 6 1 K	31/553 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 1 2
A 6 1 K	31/4745(2006.01)	A 6 1 K	31/541
		A 6 1 K	31/496
		A 6 1 K	31/553
		A 6 1 K	31/4745

3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジエン・センター・ドライブ

(72)発明者 バトラー, ジョン・アール

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジエン・センター・ドライブ

(72)発明者 グラッド, サンネ・オムホルト・シュローダー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジエン・センター・ドライブ

(72)発明者 ランマン, ブライアン・アラン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジエン・センター・ドライブ

(72)発明者 ロペス, パトリシア

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジエン・センター・ドライブ

(72)発明者 マンオーニ, フランチェスコ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジエン・センター・ドライブ

(72)発明者 ペタス, リビング・エイチ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジエン・センター・ドライブ

(72)発明者 サルベアリー, イアン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジエン・センター・ドライブ

(72)発明者 タマヨ, ヌリア・エイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジエン・センター・ドライブ

(72)発明者 ベステルゴード, ミッケル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジエン・センター・ドライブ

(72)発明者 ウィアーズ, ニコラス・アンソニー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジエン・センター・ドライブ

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献 国際公開第2 0 2 0 / 0 3 3 2 8 5 (WO, A 1)

国際公開第2 0 2 0 / 0 3 3 2 8 2 (WO, A 1)

国際公開第2 0 1 9 / 0 3 2 8 5 9 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)