

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7125385号

(P7125385)

(45)発行日 令和4年8月24日(2022.8.24)

(24)登録日 令和4年8月16日(2022.8.16)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04

1 1 3

C 0 7 D 471/08 (2006.01)

C 0 7 D 471/08

C 0 7 D 471/10 (2006.01)

C 0 7 D 471/10

請求項の数 17 (全186頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-507303(P2019-507303)

(86)(22)出願日 平成29年8月7日(2017.8.7)

(65)公表番号 特表2019-527718(P2019-527718

A)

(43)公表日 令和1年10月3日(2019.10.3)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/045671

(87)国際公開番号 WO2018/031434

(87)国際公開日 平成30年2月15日(2018.2.15)

審査請求日 令和2年8月3日(2020.8.3)

(31)優先権主張番号 62/371,917

(32)優先日 平成28年8月8日(2016.8.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(73)特許権者 591032596

メルク パテント ゲゼルシャフト ミット

ベシュレンクテル ハフツング

Merck Patent Gesell

schaft mit beschräe

nkter Haftung

ドイツ連邦共和国 デー - 6 4 2 9 3 ダ

ルムシュタット フランクフルター シュ

トラーセ 2 5 0

Frankfurter Str. 2 5

0, D - 6 4 2 9 3 Darmstad

t, Federal Republic

of Germany

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

最終頁に続く

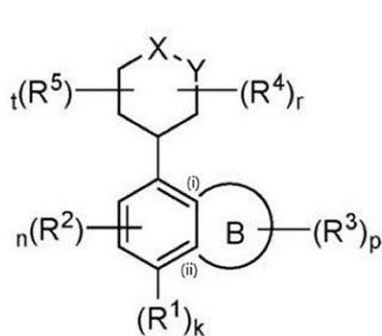
(54)【発明の名称】 T L R 7 / 8 アンタゴニストおよびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

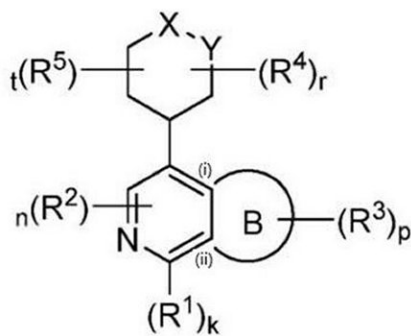
【請求項1】

式 I - a または I - b、

【化1】



I-a

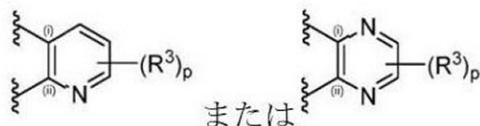


I-b

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

環 B ( - ( R 3 ) p ) は、

## 【化 2】



である；

R<sup>1</sup>は、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-F、-Cl、-OCH<sub>3</sub>、または-OCF<sub>3</sub>  
である；

各R<sup>2</sup>は、独立して、-H、-R、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-CN、また  
は-N(R)<sub>2</sub>である；

各R<sup>3</sup>は、独立して、-H、-R、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-CN、また  
は-N(R)<sub>2</sub>である；

Xは、C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>である；

Yは、C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>またはNR<sub>4</sub>である；

各R<sup>4</sup>は、独立して、-H、C<sub>1</sub>～6脂肪族、-C(O)R、-C(NH)NR<sub>2</sub>、-NRC(O)R、-N(R)<sub>2</sub>；または1～4個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環である；それら  
の各々は、任意に置換されている；

各R<sup>5</sup>は、独立して、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル、直鎖または分枝のペンチル、あるいは直鎖または分枝のヘキシルである；

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

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

kは、1である；

nは、0、1、または2である；

pは、0、1、または2である；

rは、0、1、または2である；および

tは、0、1、または2である、前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 2】

R<sup>2</sup>が、-Hまたは-Fである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 3】

R<sup>3</sup>が、-Hである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 4】

R<sup>5</sup>が、

## 【化 3】



10

20

30

40

50

である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5】

X が、 $\text{CH}_2$  である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

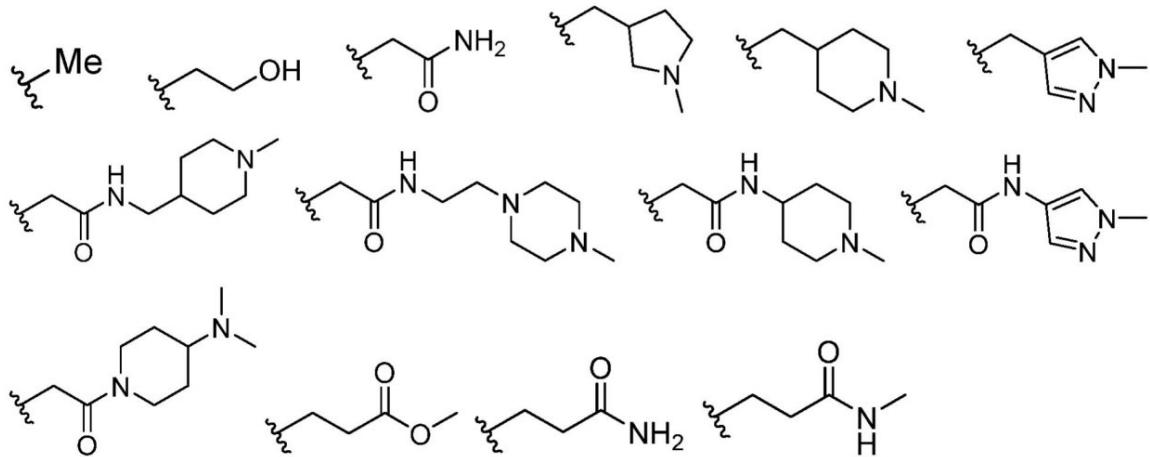
Y が、 $\text{CH}_2$  または  $\text{NR}^4$  である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7】

各  $\text{R}^4$  が、独立して、

【化 4】

10



20

30

40

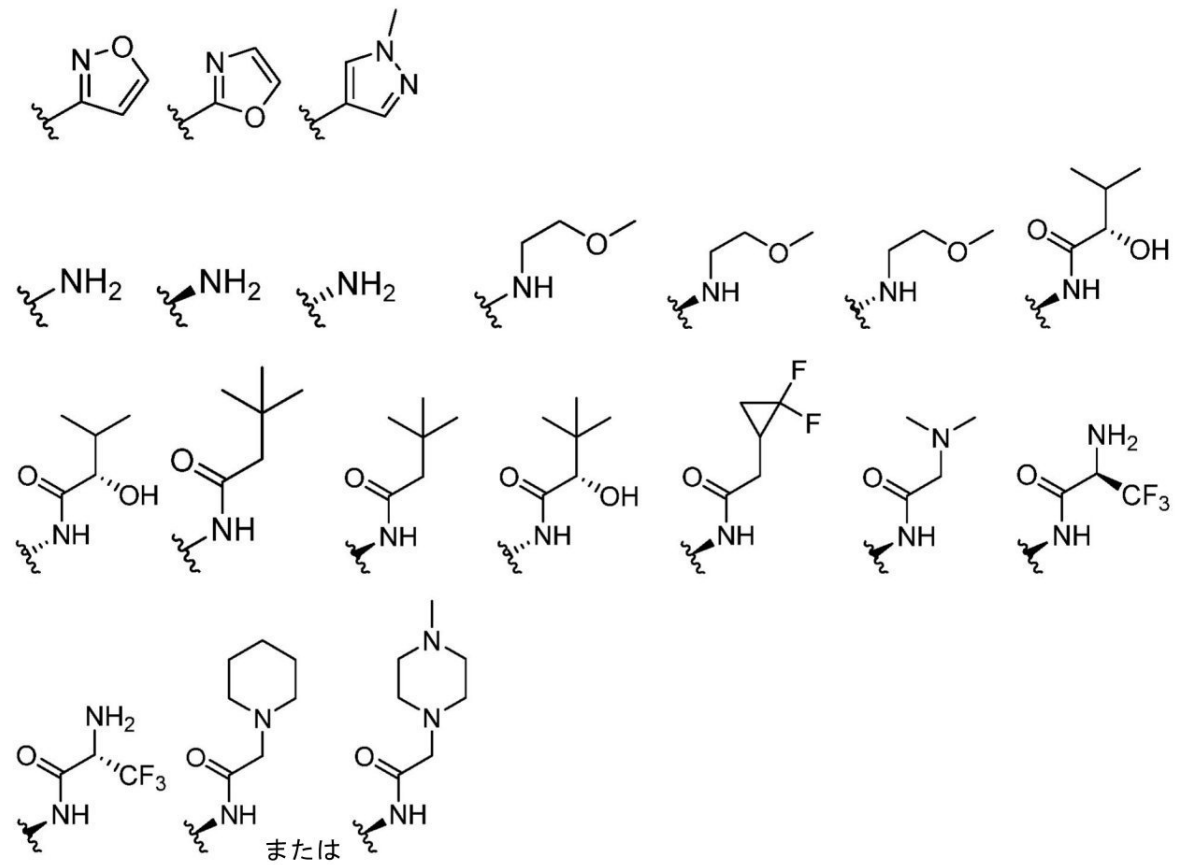
50

Chemical structures showing various amide derivatives, including cyclic amides, amides with trifluoromethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, and various nitrogen-containing substituents.

40



## 【化 6】



10

20

である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 8】

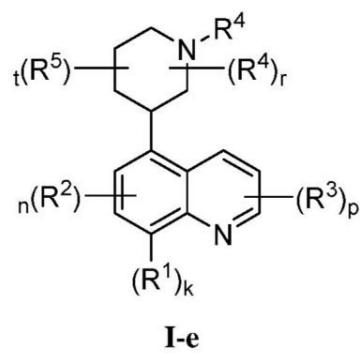
式 I - a で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 9】

式 I - e、I - f、I - h または I - j

30

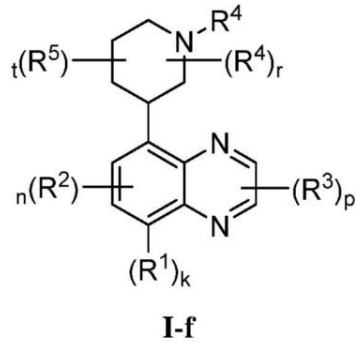
## 【化 7】



40

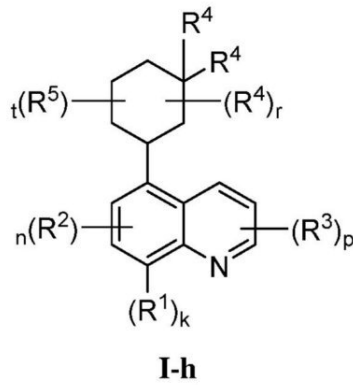
50

【化 8】



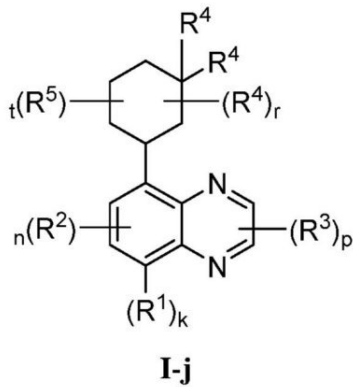
10

【化 9】



20

【化 10】



30

式中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $r$ 、および  $t$  は、請求項 1 に定義されているとおりである、

で表される請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 10】

式 I - b で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

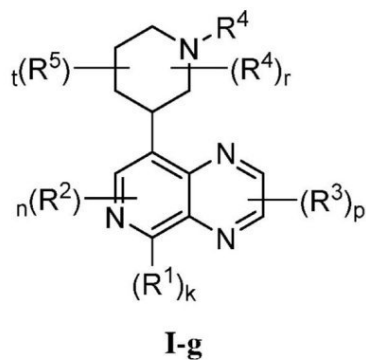
40

【請求項 11】

式 I - g

50

## 【化 1 1】



10

式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $r$ 、および  $t$  は、請求項 1 に定義されているとおりである、

で表される請求項 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 1 2】

以下からなる群から選択される化合物。

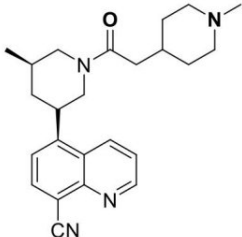
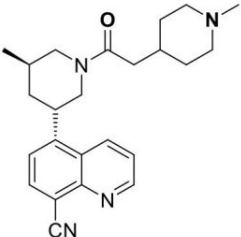
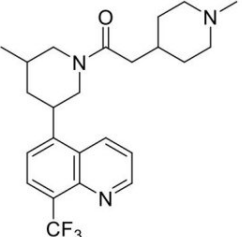
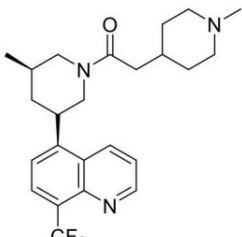
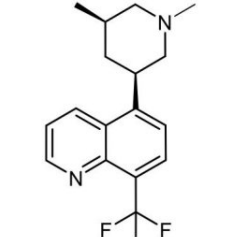
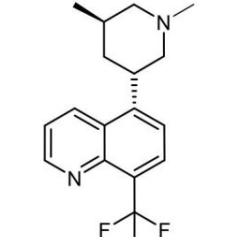
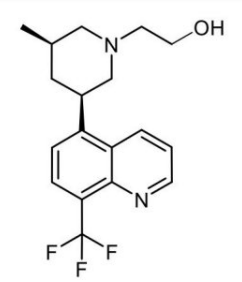
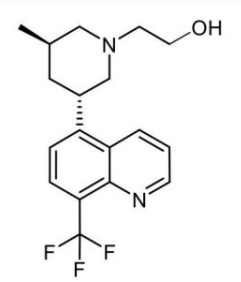
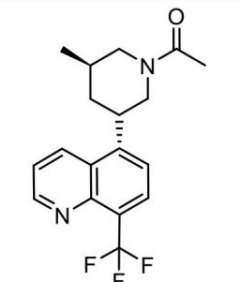
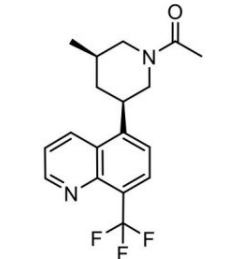
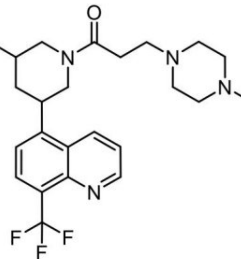
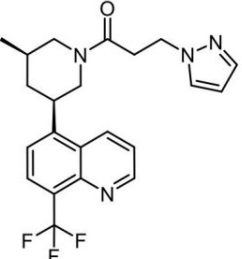
20

30

40

50

【表 1 - 1】

 <p>化合物1</p>	 <p>化合物2</p>	 <p>化合物3</p>
 <p>化合物4</p>	 <p>化合物5</p>	 <p>化合物6</p>
 <p>化合物7</p>	 <p>化合物8</p>	 <p>化合物9</p>
 <p>化合物10</p>	 <p>化合物11</p>	 <p>化合物12</p>

10

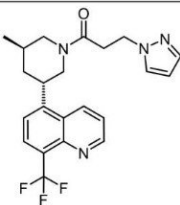
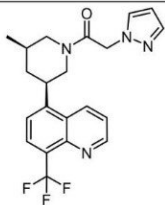
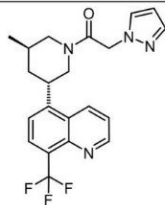
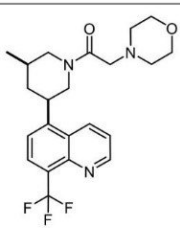
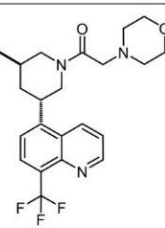
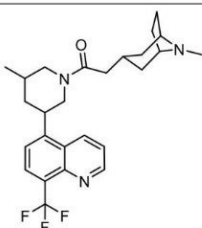
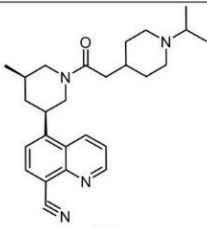
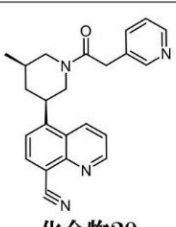
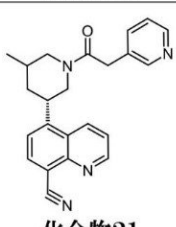
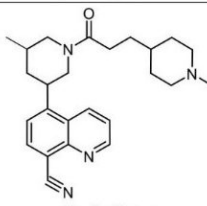
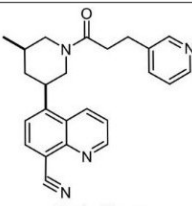
20

30

40

50

【表 1 - 2】

 <p>化合物13</p>	 <p>化合物14</p>	 <p>化合物15</p>
 <p>化合物16</p>	 <p>化合物17</p>	 <p>化合物18</p>
 <p>化合物19</p>	 <p>化合物20</p>	 <p>化合物21</p>
 <p>化合物23</p>	 <p>化合物24</p>	

10

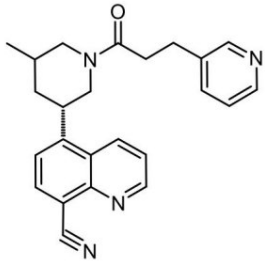
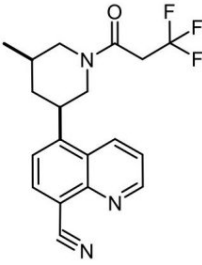
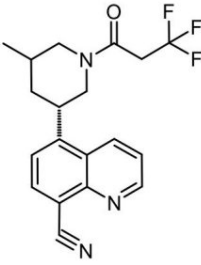
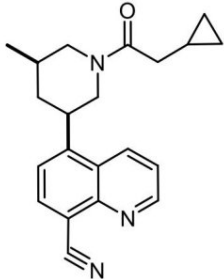
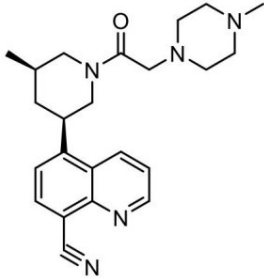
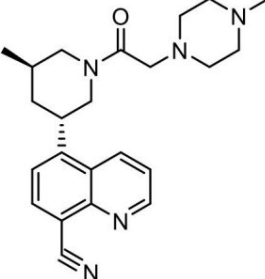
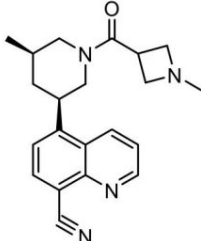
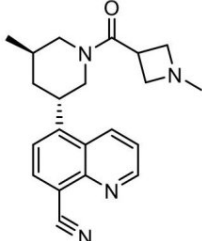
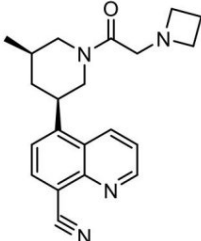
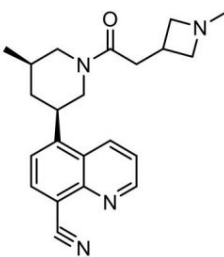
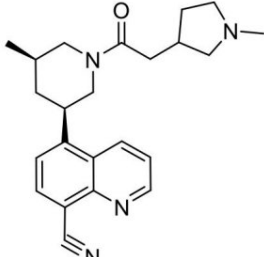
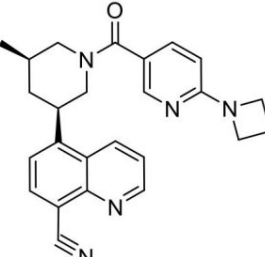
20

30

40

50

【表 1 - 3】

 <p>化合物25</p>	 <p>化合物26</p>	 <p>化合物27</p>
 <p>化合物28</p>	 <p>化合物29</p>	 <p>化合物30</p>
 <p>化合物31</p>	 <p>化合物32</p>	 <p>化合物33</p>
 <p>化合物34</p>	 <p>化合物35</p>	 <p>化合物36</p>

10

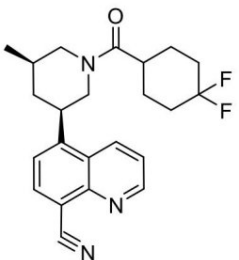
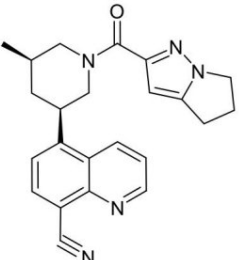
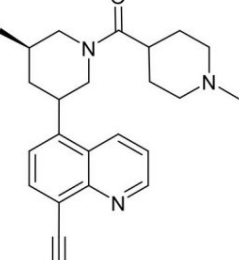
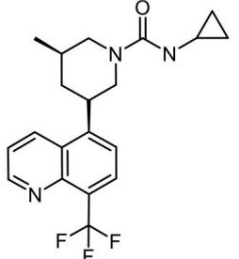
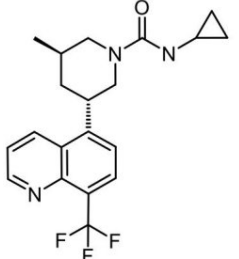
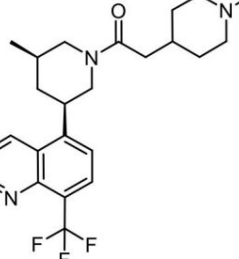
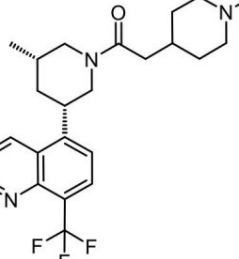
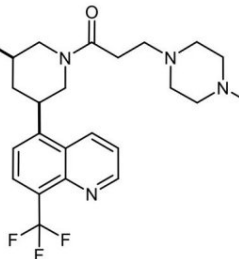
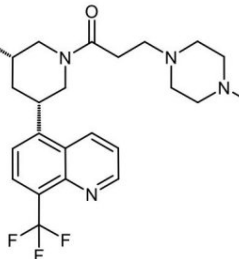
20

30

40

50

【表 1 - 4】

 <p>化合物37</p>	 <p>化合物38</p>	 <p>化合物39</p>
 <p>化合物40</p>	 <p>化合物41</p>	 <p>化合物42</p>
 <p>化合物43</p>	 <p>化合物44</p>	 <p>化合物45</p>

10

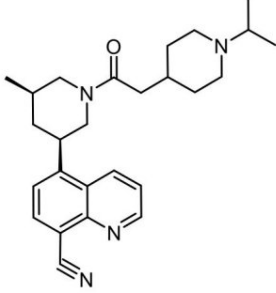
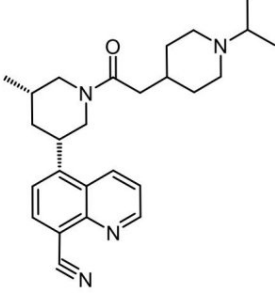
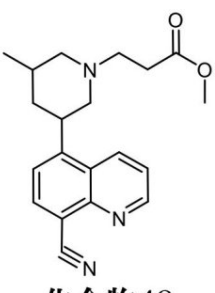
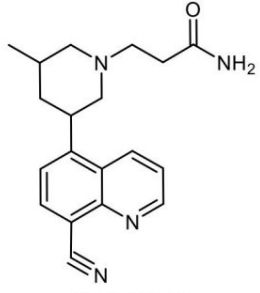
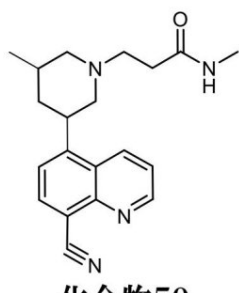
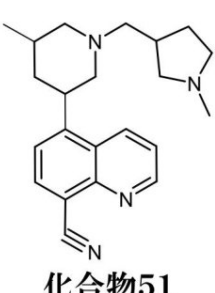
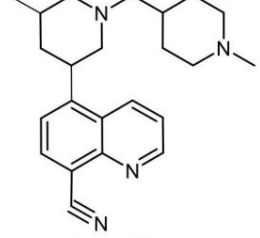
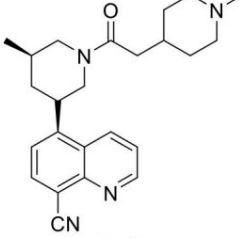
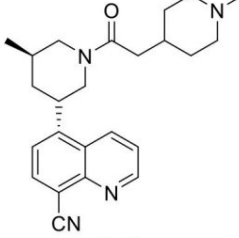
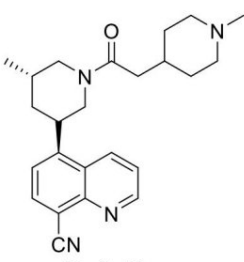
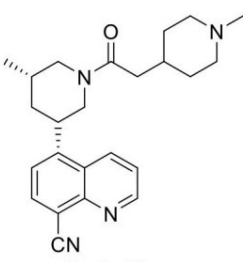
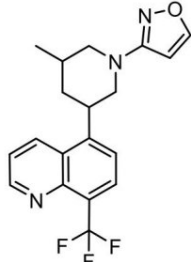
20

30

40

50

【表 1 - 5】

 <p>化合物46</p>	 <p>化合物47</p>	 <p>化合物48</p>
 <p>化合物49</p>	 <p>化合物50</p>	 <p>化合物51</p>
 <p>化合物52</p>	 <p>化合物53</p>	 <p>化合物54</p>
 <p>化合物55</p>	 <p>化合物56</p>	 <p>化合物57</p>

10

20

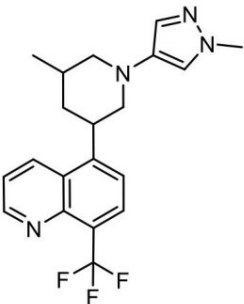
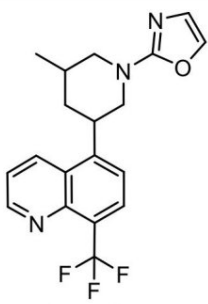
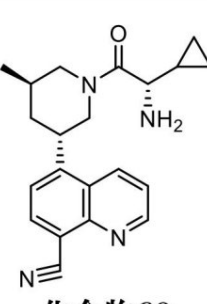
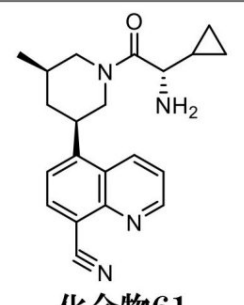
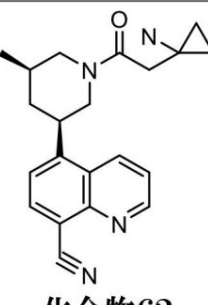
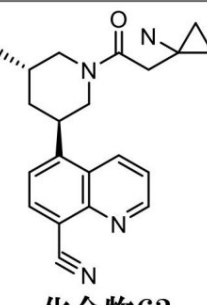
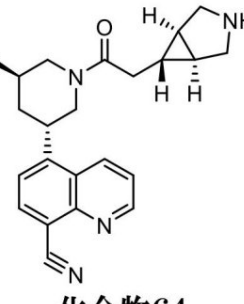
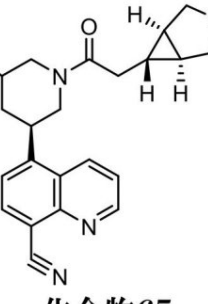
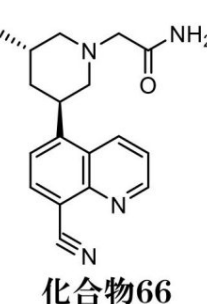
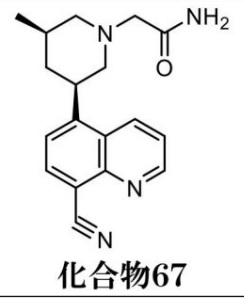
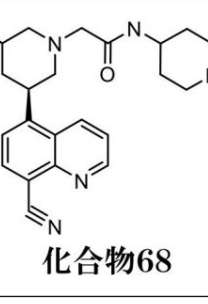
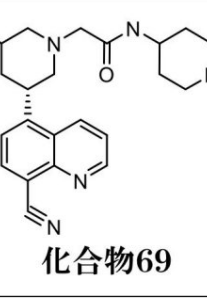
30

40

50



【表 1 - 6】

 <p>化合物58</p>	 <p>化合物59</p>	 <p>化合物60</p>
 <p>化合物61</p>	 <p>化合物62</p>	 <p>化合物63</p>
 <p>化合物64</p>	 <p>化合物65</p>	 <p>化合物66</p>
 <p>化合物67</p>	 <p>化合物68</p>	 <p>化合物69</p>

10

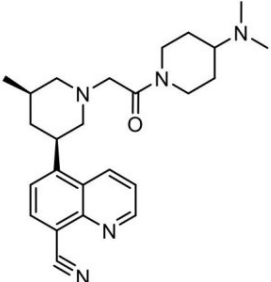
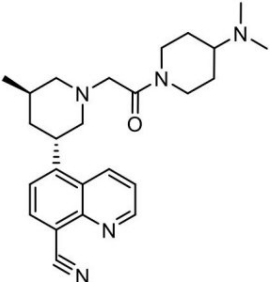
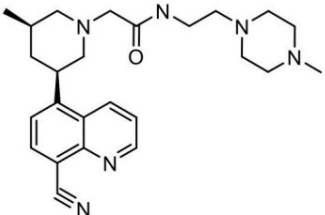
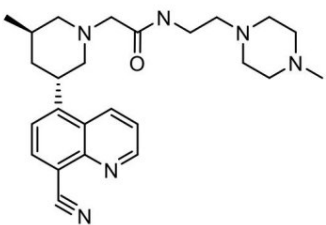
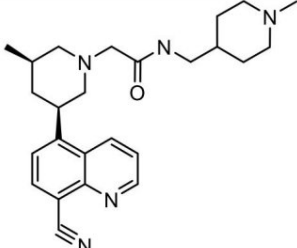
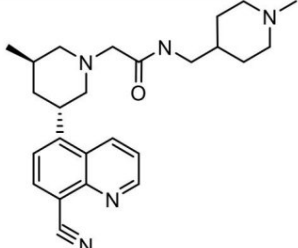
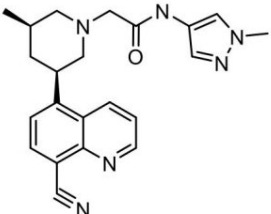
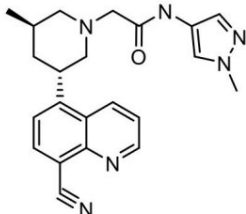
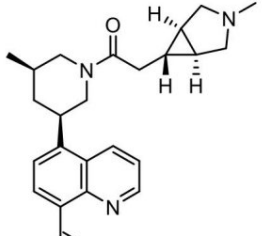
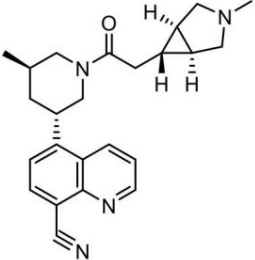
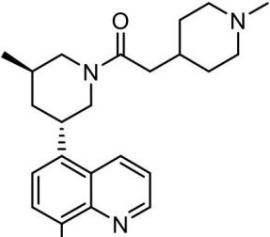
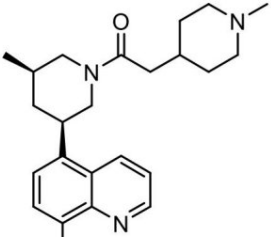
20

30

40

50

【表 1 - 7】

 <p>化合物70</p>	 <p>化合物71</p>	 <p>化合物72</p>
 <p>化合物73</p>	 <p>化合物74</p>	 <p>化合物75</p>
 <p>化合物76</p>	 <p>化合物77</p>	 <p>化合物78</p>
 <p>化合物79</p>	 <p>化合物80</p>	 <p>化合物81</p>

10

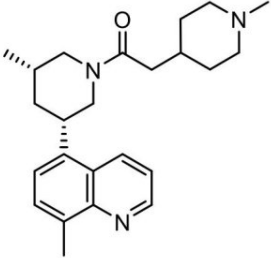
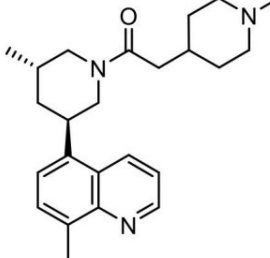
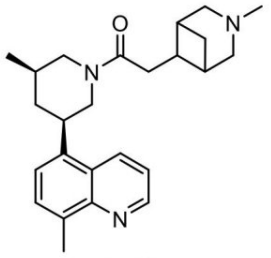
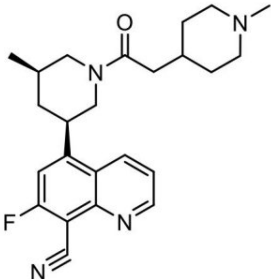
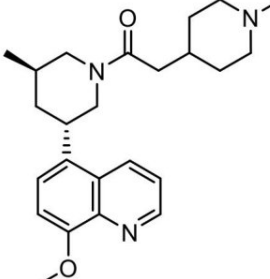
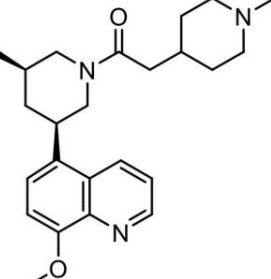
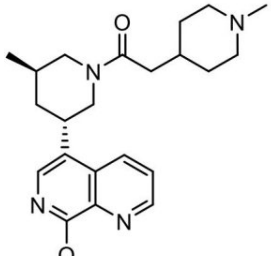
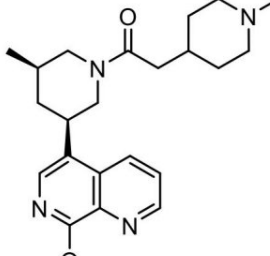
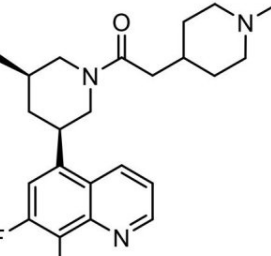
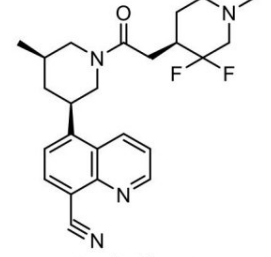
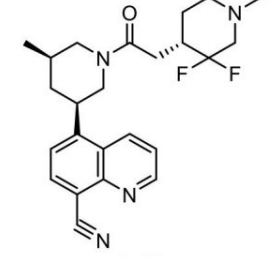
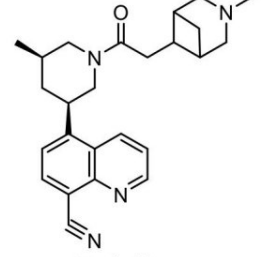
20

30

40

50

【表 1 - 8】

 <p>化合物82</p>	 <p>化合物83</p>	 <p>化合物84</p>
 <p>化合物85</p>	 <p>化合物86</p>	 <p>化合物87</p>
 <p>化合物88</p>	 <p>化合物89</p>	 <p>化合物90</p>
 <p>化合物91</p>	 <p>化合物92</p>	 <p>化合物93</p>

10

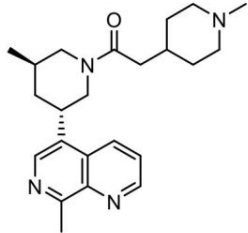
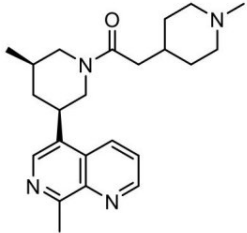
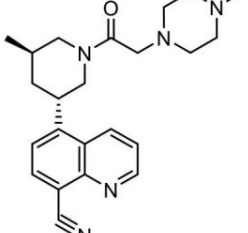
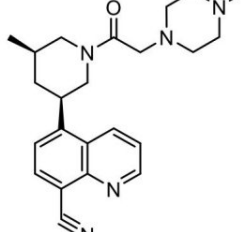
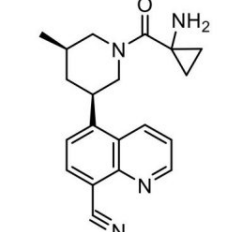
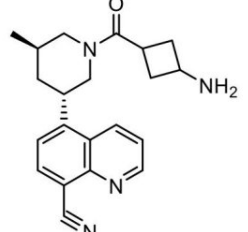
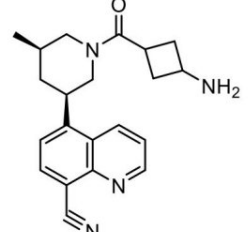
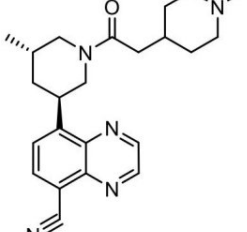
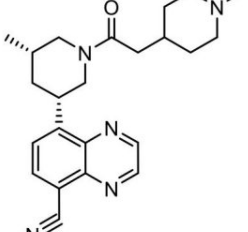
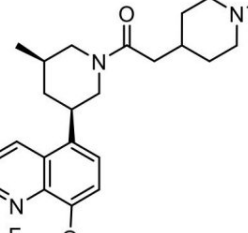
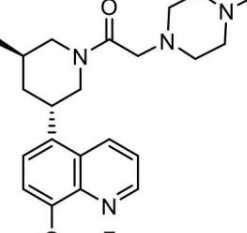
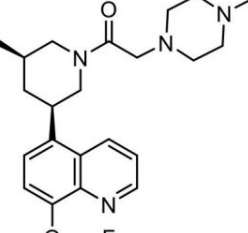
20

30

40

50

【表 1 - 9】

 <p>化合物94</p>	 <p>化合物95</p>	 <p>化合物96</p>
 <p>化合物97</p>	 <p>化合物98</p>	 <p>化合物99</p>
 <p>化合物100</p>	 <p>化合物101</p>	 <p>化合物102</p>
 <p>化合物103</p>	 <p>化合物104</p>	 <p>化合物105</p>

10

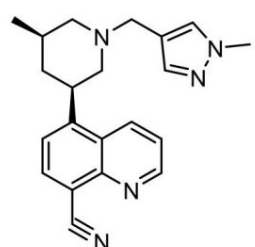
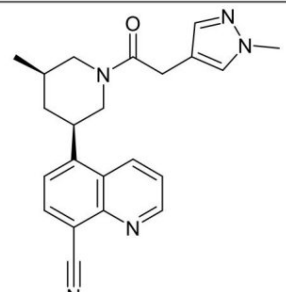
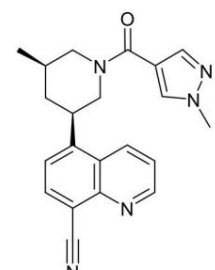
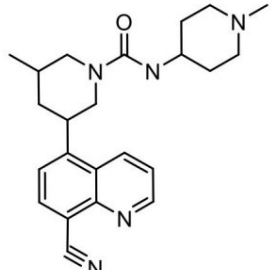
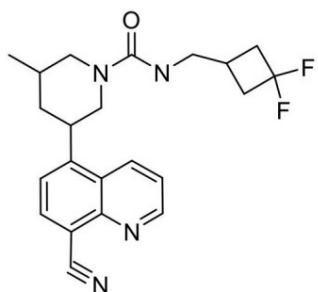
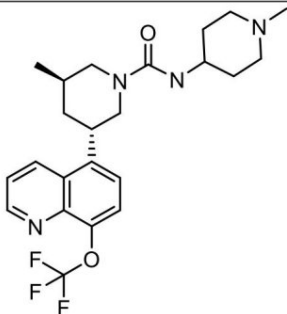
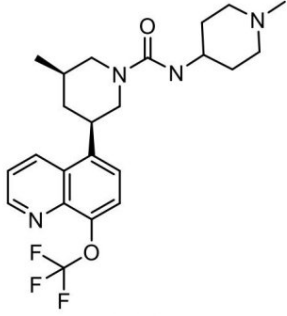
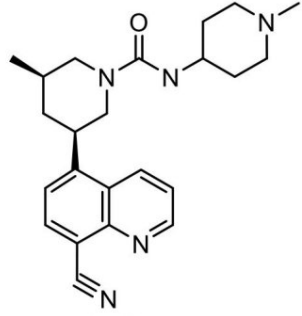
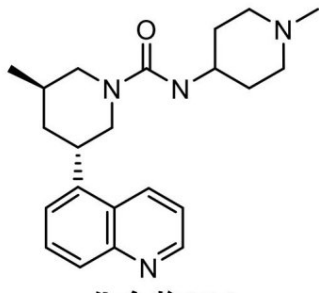
20

30

40

50

【表 1 - 10】

 <p>化合物106</p>	 <p>化合物107</p>	 <p>化合物108</p>
 <p>化合物109</p>	 <p>化合物110</p>	 <p>化合物111</p>
 <p>化合物112</p>	 <p>化合物113</p>	 <p>化合物114</p>

10

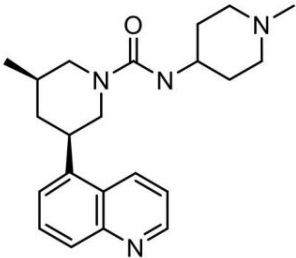
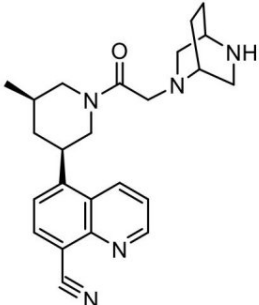
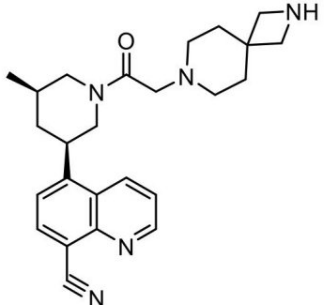
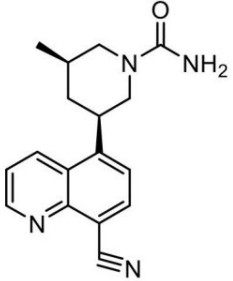
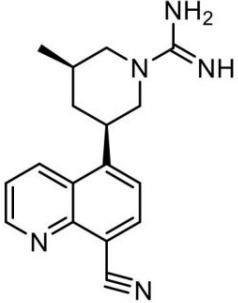
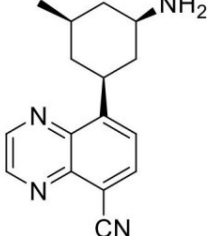
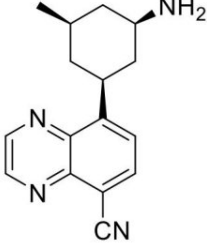
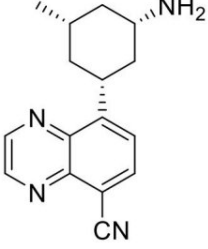
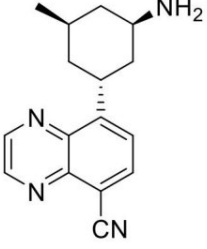
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

 <p>化合物115</p>	 <p>化合物116</p>	 <p>化合物117</p>
 <p>化合物118</p>	 <p>化合物119</p>	 <p>ラセミ化合物の 化合物120</p>
 <p>化合物121</p>	 <p>化合物122</p>	 <p>化合物123</p>

10

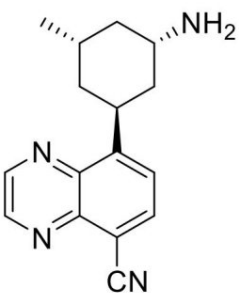
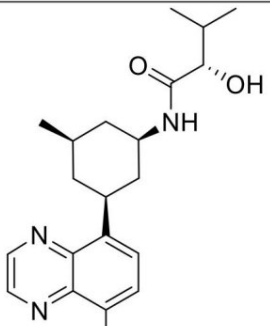
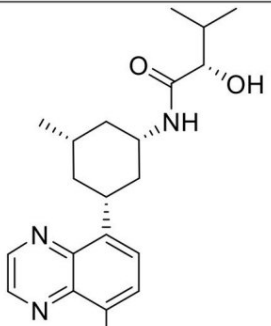
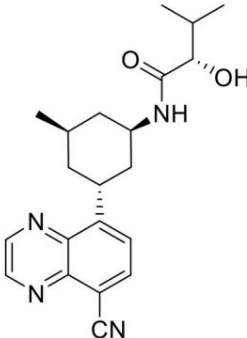
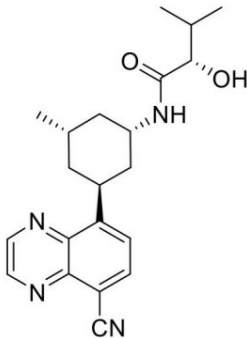
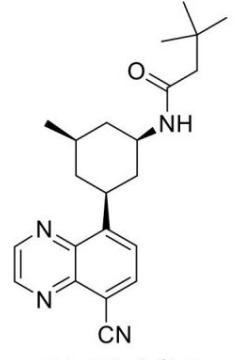
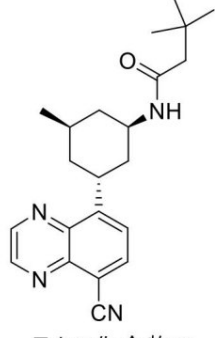
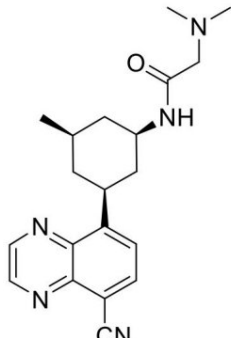
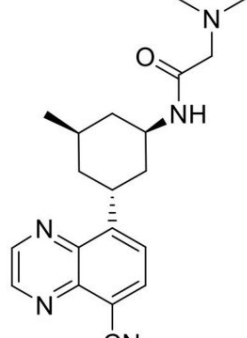
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

 <p>化合物124</p>	 <p>化合物125</p>	 <p>化合物126</p>
 <p>化合物127</p>	 <p>化合物128</p>	 <p>ラセミ化合物の 化合物129</p>
 <p>ラセミ化合物の 化合物130</p>	 <p>化合物131</p>	 <p>化合物132</p>

10

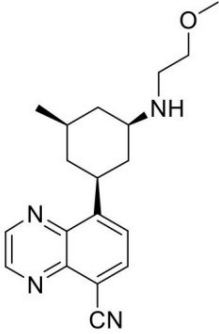
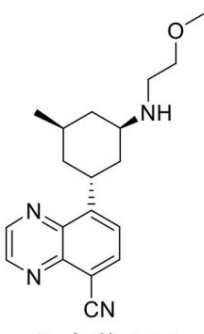
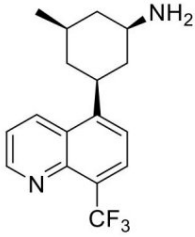
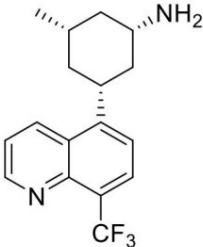
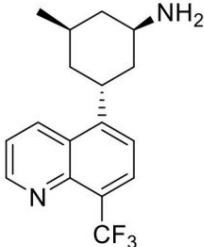
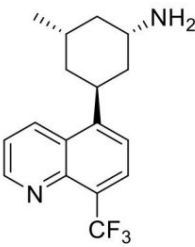
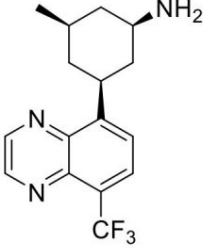
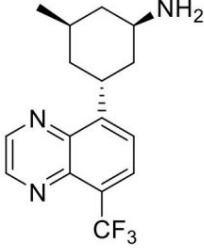
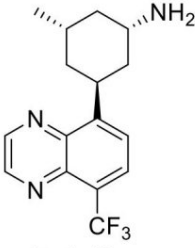
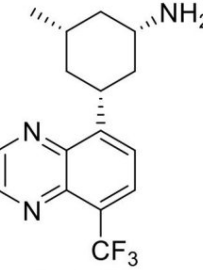
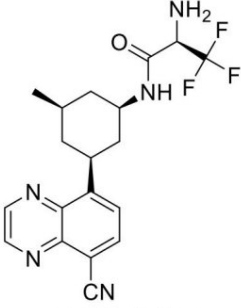
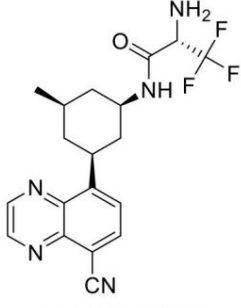
20

30

40

50

【表 1 - 13】

 <p>化合物133</p>	 <p>化合物134</p>	 <p>化合物135</p>
 <p>化合物136</p>	 <p>化合物137</p>	 <p>化合物138</p>
 <p>化合物139</p>	 <p>化合物140</p>	 <p>化合物141</p>
 <p>化合物142</p>	 <p>ラセミ化合物の 化合物143</p>	 <p>ラセミ化合物の 化合物144</p>

10

20

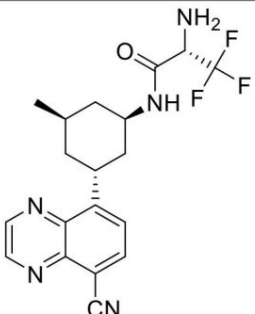
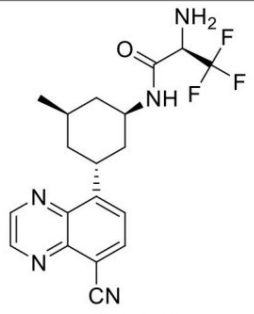
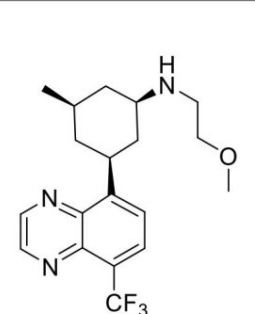
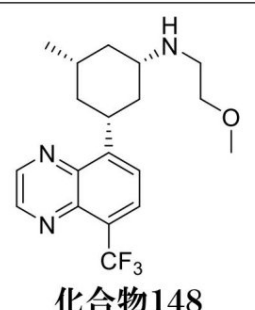
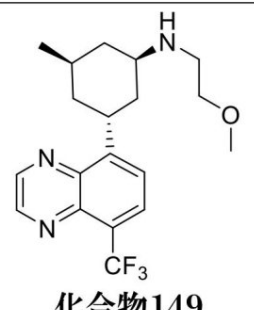
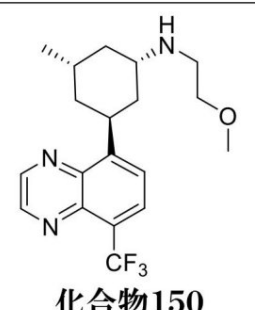
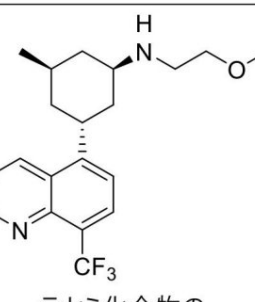
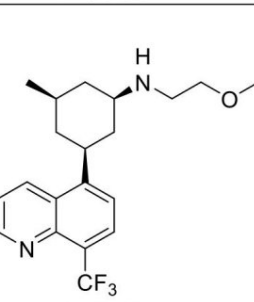
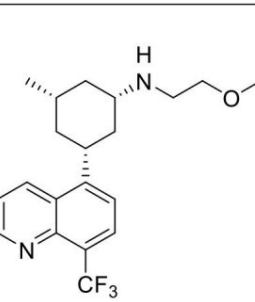
30

40

50



【表 1 - 1 4】

 <p>ラセミ化合物の <b>化合物145</b></p>	 <p>ラセミ化合物の <b>化合物146</b></p>	 <p><b>化合物147</b></p>
 <p><b>化合物148</b></p>	 <p><b>化合物149</b></p>	 <p><b>化合物150</b></p>
 <p>ラセミ化合物の <b>化合物151</b></p>	 <p><b>化合物152</b></p>	 <p><b>化合物153</b></p>

10

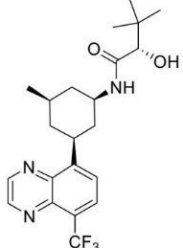
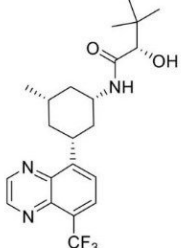
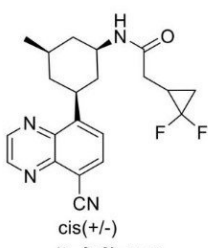
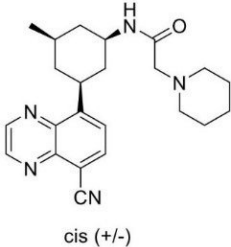
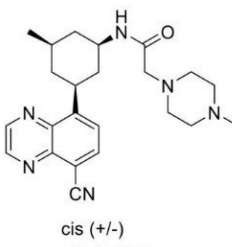
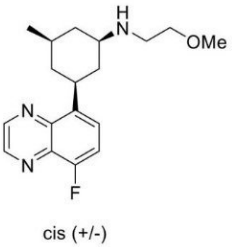
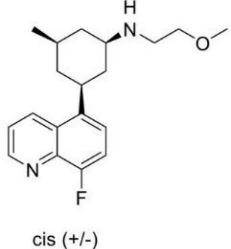
20

30

40

50

【表 1 - 15】

 <p>化合物154</p>	 <p>化合物155</p>	 <p>化合物156</p>
 <p>cis (+/-) 化合物157</p>	 <p>cis (+/-) 化合物158</p>	 <p>cis (+/-) 化合物159</p>
 <p>cis (+/-) および化合物160</p>		

10

20

## 【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、および薬学的に許容し得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む、医薬組成物。

## 【請求項 14】

患者におけるまたは生体試料における TLR7 / 8 (またはその突然変異体) 活性を阻害するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む、前記医薬組成物。

## 【請求項 15】

TLR7 / 8 媒介障害の処置のための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む、前記医薬組成物。

## 【請求項 16】

障害が、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強直性脊椎炎、骨粗鬆症、全身性硬化症、多発性硬化症、乾癬、I 型糖尿病、II 型糖尿病、炎症性腸疾患 (クローン病および潰瘍性大腸炎)、高 IgD 血症および周期熱症候群、クリオピリン関連周期性症候群、シュニッツラー症候群、全身性若年性特発性関節炎、成人発症スチル病、痛風、偽痛風、SAPHO 症候群、キャッスルマン病、敗血症、脳卒中、アテローム性動脈硬化、セリアック病、DIRA (IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症)、アルツハイマー病、パーキンソン病、およびがんから選択される、請求項 15 に記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 17】

がんを処置するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む、前記医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

50

## 【 0 0 0 1 】

## 関連出願

本出願は、2016年8月8日に出願された米国仮出願第62/371,917号の利益を主張するものである。前記仮出願の内容は、その全体を参照することにより組み込まれる。

## 【 0 0 0 2 】

## 本発明の技術分野

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

## 【 背景技術 】

10

## 【 0 0 0 3 】

## 本発明の背景

異なる特異性をもつ10種の受容体の遺伝子ファミリーを目下含むトール様受容体 (TLR) は、細胞の病原体パターン認識系の一部であるが、これは、様々な感染症 (細菌、ウイルス、真菌類) に対して防御するために進化してきた。TLRの活性化によって、サイトカイン応答、例としてインターフェロンの放出および特異的免疫細胞の活性化を伴う前記応答に繋がる。組織において選択されたTLRの機能発現は、極めて異なるものである。受容体の一部は、TLR4 (E. coliリポ多糖LPSによって刺激される(stimulated)) など、細胞表面に、例として上皮細胞上に、位置しているか、またはTLR3、7、8および9は、特異的免疫細胞中、エンドソーム膜に位置している。後者はすべて、核酸によって活性化されるが、様々なタイプの核酸を認識する。実例として、TLR9は、CpG配列を含有する一本鎖DNAによって活性化され、TLR7および8は、一本鎖RNAによって活性化され、TLR3は、二本鎖RNAによって活性化される。

20

## 【 0 0 0 4 】

TLRは、様々な自己免疫および炎症性疾患に関係しており、全身性エリテマトーデスの発症機序における役割がTLR7によって果たされるのが最も明白な例としてある (Barrat and Coffman, Immunol Rev, 223:271-283, 2008)。加えて、TLR8多形は、リウマチ性関節炎に関連する (Enevold et al., J Rheumatol, 37:905-10, 2010)。TLR7、TLR8およびTLR9の様々なインヒビターが記載されてきたが、さらなるTLRインヒビターが所望されている。とりわけ、TLR7、TLR8およびTLR9の1種以上のための阻害性モチーフを有するポリヌクレオチドが、対象 (例として、自己免疫疾患または炎症性障害を有する患者) における免疫応答を厳密に阻害するのに必要とされている。

30

## 【 0 0 0 5 】

TLR7、8または9のアゴニストによって誘導される強力な免疫活性化をがんの処置のために利用するという大奮闘(strong efforts)が、ここ数年、世界的な試みとして続いている。しかしながら、がん免疫治療は、失敗という長い歴史を経験してきた。だが近年、がん免疫監視と、それによる免疫細胞サブセットの機能とに対する知識が、劇的に向上した。TLR7またはTLR9のアゴニストは、がん単独治療または併用治療のため、またはワクチンアジュバントとして、臨床開発中である。がん免疫治療のためのTLRアゴニストアプローチは、例としてサイトカイン、インターフェロンまたは単価ワクチン接種を使用するこれまでの奮闘とは異なる。TLRアゴニストを媒介する免疫活性化は、特異的免疫細胞 (主として樹状細胞およびB細胞、続いて他の細胞) を介し多面的であり、前記免疫活性化によって自然免疫応答および適応免疫応答がもたらされる。その上、1種のインターフェロンのみならず、むしろ多くの異なるアイソフォームが一斉に誘導され、I型 (アルファ、ベータ) のみならず、II型 (ガンマ、NK細胞) もまた (間接的に) 誘導される。

40

## 【 発明の概要 】

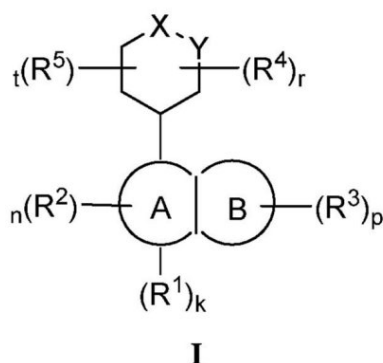
## 【 0 0 0 6 】

## 本発明の概要

50

一側面において、本発明は、式 ( I ) :

【化 1】



10

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

【0007】

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

20

【0008】

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

【0009】

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

【0010】

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

30

【発明を実施するための形態】

【0011】

ある態様の詳細な記載

#### 1. 本発明の化合物の一般記載

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

【0012】

#### 2. 化合物および定義

40

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

【0013】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書に使用されるとき、完全に飽和してい

50

るか、または1以上の不飽和単位を含有する、直鎖(straight-chain) (すなわち、非分枝) または分枝の、置換または非置換の炭化水素鎖、あるいは完全に飽和しているか、または1以上の不飽和単位を含有する、単環式炭化水素または二環式炭化水素を意味するが、これらは、芳香族ではなく(また本明細書中、「炭素環」、「脂環」または「シクロアルキル」とも言及される)、当該分子のその他の部分(the rest of the molecule)に対して単一の付着点を有する。そのように特定されない限り、脂肪族基は、1~6個の脂肪族炭素原子を包含する。いくつかの態様において、脂肪族基は、1~5個の脂肪族炭素原子を包含する。他の態様において、脂肪族基は、1~4個の脂肪族炭素原子を包含する。なおかつ他の態様において、脂肪族基は、1~3個の脂肪族炭素原子を包含し、さらに他の態様において、脂肪族基は、1~2個の脂肪族炭素原子を包含する。いくつかの態様において、「脂環式」(または「炭素環」または「シクロアルキル」) は、完全に飽和しているか、または1以上の不飽和単位を包含する単環式C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>炭化水素を指すが、これは、芳香族ではなく、当該分子のその他の部分に対して単一の付着点を有する。例示の脂肪族基は、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニルなどの、線状の(linear)または分枝の、置換または非置換のC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルキニル基およびそれらのハイブリッドである。

【0014】

用語「低級アルキル」は、C<sub>1</sub>~4直鎖または分枝のアルキル基を指す。例示の低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。

【0015】

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

【0016】

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

【0017】

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

【0018】

本明細書に使用されるとき、用語「二価のC<sub>1</sub>~8(またはC<sub>1</sub>~6)飽和または不飽和の、直鎖状の(straight)または分枝の、炭化水素鎖」は、本明細書に定義されるとおり直鎖または分枝の、二価のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、およびアルキニレン鎖を指す。

【0019】

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

【0020】

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

【0021】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0022】

10

20

30

40

50

単独で使用されるか、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリーロキシアルキル」中に見られるより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、総勢 5 ~ 14 個の環員(ring members)を有する単環式および二環式の環系を指すが、ここで前記系中少なくとも 1 個の環は、芳香族であり、およびここで前記系中各環は、3 ~ 7 個の環員を包含する。用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用される。本発明のある態様において、「アリール」は、芳香族環系を指す。例示のアリール基は、フェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラシル等であるが、これらは任意に、1 以上の置換基を包含する。用語「アリール」の範囲内に包含されるのにはまた、それが本明細書に使用されるとき、芳香族環が、インダニル、フタルイミジル、ナフチミジル(naphthimidyl)、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチル等の、1 以上の非芳香族環と縮合されているところの基もある。

10

#### 【0023】

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

20

30

#### 【0024】

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

40

#### 【0025】

ヘテロ環が、そのペンダント基にヘテロ原子または炭素原子にて付着され得、安定した

50

構造体をもたらし、環原子のいずれも任意に置換されている。かかる飽和または部分不飽和のヘテロ環式ラジカルの例は、限定せずに、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニルピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルを包含する。用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「ヘテロ環基」、「ヘテロ環部分」、および「ヘテロ環式ラジカル」は、本明細書中交換可能に使用され、これらはまた、ヘテロシクリル環が、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルなどの、1以上のアリール、ヘテロアリール、または脂環と縮合されているところの基をも包含するが、ここでラジカルまたは付着点は、ヘテロシクリル環上にある。ヘテロシクリル基は任意に、単 - または二環式である。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルによって置換されているアルキル基を指すが、ここでアルキル部分およびヘテロシクリル部分は、独立して、任意に置換されている。

10

#### 【0026】

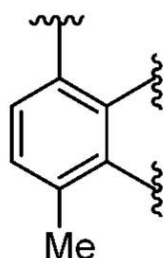
本明細書に使用されるとき、用語「部分的に不飽和」は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を包含する環部分を指す。用語「部分的に不飽和(の)」は、複数部位の不飽和を有する環を網羅することを意図するが、本明細書に定義されたとおりのアリール部分またはヘテロアリール部分を包含することは意図しない。

#### 【0027】

20

縮合環は、本明細書に記載のとおり、各環；環Aおよび環Bについての態様によって記載されている。一緒に、環Aおよび環Bは、価数が許す範囲で(as allowed by valence)縮合ヘテロアリール環を形成する(例として、環Aが、

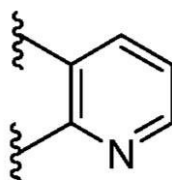
#### 【化2】



30

であって、環Bが、

#### 【化3】

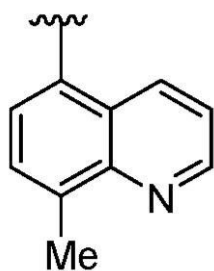


40

であるとき、環Aおよび環Bは、そのとき一緒に、

50

【化 4】



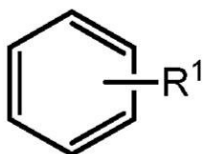
10

である)。

【0028】

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

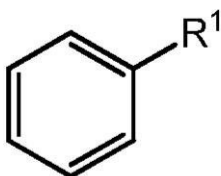
【化 5】



20

は、少なくとも

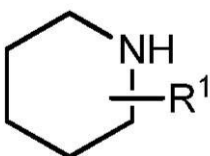
【化 6】



30

を指す；および

【化 7】



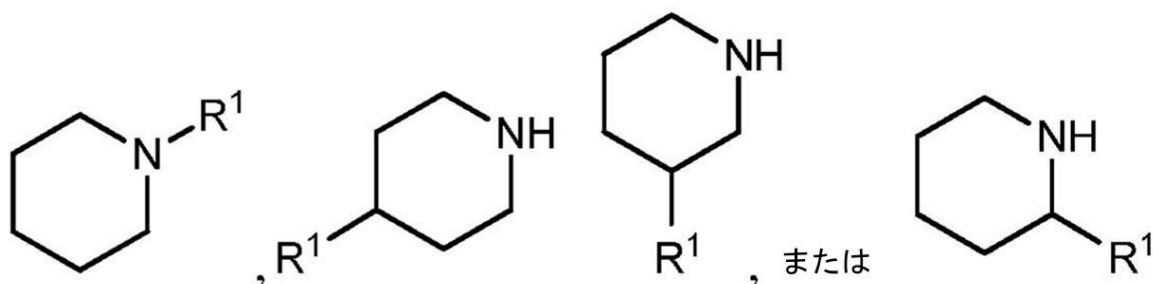
40

は、少なくとも

50



## 【化 8】



10

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

## 【0029】

20

「任意に置換されている」基の置換可能な炭素原子上の好適な一価の置換基は、独立して、重水素；ハロゲン； $-(CH_2)_0 \sim 4 R^\circ$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_0 \sim 4 R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 SR^\circ$ ； $R^\circ$  で任意に置換される、 $-(CH_2)_0 \sim 4 Ph$ ； $R^\circ$  で任意に置換される、 $-(CH_2)_0 \sim 4 O(CH_2)_0 \sim 1 Ph$ ； $R^\circ$  で任意に置換される、 $-CH=CHPh$ ； $R^\circ$  で任意に置換される、 $-(CH_2)_0 \sim 4 O(CH_2)_0 \sim 1$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_0 \sim 4 SR^\circ$ 、 $SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 4 OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； $SiR^\circ_3$ ； $-(C_{1 \sim 4} \text{直鎖または分枝のアルキレン})O-N(R^\circ)_2$ ；または $-(C_{1 \sim 4} \text{直鎖または分枝のアルキレン})C(O)O-N(R^\circ)_2$ であるが、ここで、各  $R^\circ$  は、下に定義されるとおり任意に置換されており、および各  $R^\circ$  は、独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$  脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0 \sim 1 Ph$ 、 $-CH_2-(5 \sim 6 \text{員のヘテロアリール環})$ 、または飽和の、部分的に不飽和の、もしくはアリーの 5 ~ 6 員環(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する)であるか、あるいは、上の定義にも関わらず、 $R^\circ$  のうち独立に存在する 2 個は、それらの介在原子(単数または複数)と一緒にあって、飽和の、部分的に不飽和の、もしくはアリーの 3

30

40

50

～ 12 員の単環または二環（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を有する）を形成するが、これらは、下に定義されるとおり、任意に置換されている。

#### 【0030】

R<sup>o</sup>（または、R<sup>o</sup>のうち独立した存在の2個がそれらの介在原子と一緒にすることによって形成された環）上の好適な一価の置換基は、独立して、重水素、ハロゲン、- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～2R<sup>I</sup>、- (ハロR<sup>I</sup>)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～2OH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～2OR<sup>I</sup>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～2CH(OR<sup>I</sup>)<sub>2</sub>；- O(ハロR<sup>I</sup>)、- CN、- N<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～2C(O)R<sup>I</sup>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～2C(O)OH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～2C(O)OR<sup>I</sup>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～2SR<sup>I</sup>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～2SH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～2NH<sub>2</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～2NHR<sup>I</sup>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～2NR<sup>I</sup><sub>2</sub>、- NO<sub>2</sub>、- SiR<sup>I</sup><sub>3</sub>、- OSiR<sup>I</sup><sub>3</sub>、- C(O)SR<sup>I</sup>、- (C<sub>1</sub>～4直鎖または分枝のアルキレン)C(O)OR<sup>I</sup>、または- SSR<sup>I</sup>であるが、ここで、各R<sup>I</sup>は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1個以上のハロゲンでしか置換されておらず、および各R<sup>I</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～4脂肪族、- CH<sub>2</sub>Ph、- O(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～1Ph、あるいは5～6員の飽和の、部分的に不飽和の、またはアリールの環（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する）から選択される。R<sup>o</sup>の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基は、= Oおよび= Sを包含する。

10

#### 【0031】

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

20

30

#### 【0032】

R<sup>\*</sup>の脂肪族基上の好適な置換基は、ハロゲン、- R<sup>I</sup>、- (ハロR<sup>I</sup>)、- OH、- OR<sup>I</sup>、- O(ハロR<sup>I</sup>)、- CN、- C(O)OH、- C(O)OR<sup>I</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>I</sup>、- NR<sup>I</sup><sub>2</sub>、または- NO<sub>2</sub>を包含するが、ここで、各R<sup>I</sup>は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1個以上のハロゲンでしか置換されておらず、および各R<sup>I</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～4脂肪族、- CH<sub>2</sub>Ph、- O(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～1Ph、あるいは5～6員の飽和の、部分的に不飽和の、またはアリールの環（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する）である。

#### 【0033】

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

40

50

## 【 0 0 3 4 】

R<sup>†</sup>の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、- R<sup>I</sup>、- (ハロ R<sup>I</sup>)、- OH、- OR<sup>I</sup>、- O (ハロ R<sup>I</sup>)、- CN、- C (O) OH、- C (O) OR<sup>I</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>I</sup>、- NR<sup>I</sup><sub>2</sub>、または- NO<sub>2</sub>であるが、ここで、各 R<sup>I</sup>は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1個以上のハロゲンでしか置換されておらず、および各 R<sup>I</sup>は、独立して、C<sub>1</sub> ~ 4 脂肪族、- CH<sub>2</sub> Ph、- O (CH<sub>2</sub>)<sub>0 ~ 1</sub> Ph、あるいは5 ~ 6 員の飽和の、部分的に不飽和の、またはアリールの環 (独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する) である。

## 【 0 0 3 5 】

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

- F、- Cl、- Br、- I、重水素、
- OH、保護されたヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、チオオキソ、
- NO<sub>2</sub>、- CN、CF<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>、
- NH<sub>2</sub>、保護されたアミノ、- NHアルキル、- NHアルケニル、- NHアルキニル、
- NHシクロアルキル、- NH-アリール、- NH-ヘテロアリール、- NH-ヘテロ環式、- ジアルキルアミノ、- ジアリールアミノ、- ジヘテロアリールアミノ、
- O-アルキル、- O-アルケニル、- O-アルキニル、- O-シクロアルキル、- O-アリール、- O-ヘテロアリール、- O-ヘテロ環式、
- C (O)-アルキル、- C (O)-アルケニル、- C (O)-アルキニル、- C (O)-カルボシクリル、- C (O)-アリール、- C (O)-ヘテロアリール、- C (O)-ヘテロシクリル、
- CONH<sub>2</sub>、- CONH-アルキル、- CONH-アルケニル、- CONH-アルキニル、- CONH-カルボシクリル、- CONH-アリール、- CONH-ヘテロアリール、- CONH-ヘテロシクリル、
- OCO<sub>2</sub>-アルキル、- OCO<sub>2</sub>-アルケニル、- OCO<sub>2</sub>-アルキニル、- OCO<sub>2</sub>-カルボシクリル、- OCO<sub>2</sub>-アリール、- OCO<sub>2</sub>-ヘテロアリール、- OCO<sub>2</sub>-ヘテロシクリル、- OCONH<sub>2</sub>、- OCONH-アルキル、- OCONH-アルケニル、- OCONH-アルキニル、- OCONH-カルボシクリル、- OCONH-アリール、- OCONH-ヘテロアリール、- OCONH-ヘテロシクリル、
- NHC (O)-アルキル、- NHC (O)-アルケニル、- NHC (O)-アルキニル、- NHC (O)-カルボシクリル、- NHC (O)-アリール、- NHC (O)-ヘテロアリール、- NHC (O)-ヘテロシクリル、- NHCO<sub>2</sub>-アルキル、- NHCO<sub>2</sub>-アルケニル、- NHCO<sub>2</sub>-アルキニル、- NHCO<sub>2</sub>-カルボシクリル、- NHCO<sub>2</sub>-アリール、- NHCO<sub>2</sub>-ヘテロアリール、- NHCO<sub>2</sub>-ヘテロシクリル、- NHHC (O)NH<sub>2</sub>、- NHHC (O)NH-アルキル、- NHHC (O)NH-アルケニル、- NHHC (O)NH-アルケニル、- NHHC (O)NH-カルボシクリル、- NHHC (O)NH-アリール、- NHHC (O)NH-ヘテロアリール、- NHHC (O)NH-ヘテロシクリル、NHHC (S)NH<sub>2</sub>、- NHHC (S)NH-アルキル、- NHHC (S)NH-アルケニル、- NHHC (S)NH-アルキニル、- NHHC (S)NH-カルボシクリル、- NHHC (S)NH-アリール、- NHHC (S)NH-ヘテロアリール、- NHHC (S)NH-ヘテロシクリル、- NHHC (NH)NH<sub>2</sub>、- NHHC (NH)NH-アルキル、- NHHC (NH)NH-アルケニル、- NHHC (NH)NH-アルケニル、- NHHC (NH)NH-カルボシクリル、- NHHC (NH)NH-アリール、- NHHC (NH)NH-ヘテロアリール、- NHHC (NH)NH-ヘテロシクリル、- NHHC (NH)-アルキ

10

20

30

40

50

ル、-NHC(NH)-アルケニル、-NHC(NH)-アルケニル、-NHC(NH)-  
 -カルボシクリル、-NHC(NH)-アリール、-NHC(NH)-ヘテロアリール、  
 -NHC(NH)-ヘテロシクリル、  
 -C(NH)NH-アルキル、-C(NH)NH-アルケニル、-C(NH)NH-アル  
 キニル、-C(NH)NH-カルボシクリル、-C(NH)NH-アリール、-C(NH)  
 NH-ヘテロアリール、-C(NH)NH-ヘテロシクリル、  
 -S(O)-アルキル、-S(O)-アルケニル、-S(O)-アルキニル、-S(O)  
 )-カルボシクリル、-S(O)-アリール、-S(O)-ヘテロアリール、-S(O)  
 -ヘテロシクリル-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH-アルキル、-SO<sub>2</sub>NH-アルケニル  
 、-SO<sub>2</sub>NH-アルキニル、-SO<sub>2</sub>NH-カルボシクリル、-SO<sub>2</sub>NH-アリール  
 、-SO<sub>2</sub>NH-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>NH-ヘテロシクリル、  
 -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-アルキル、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-アルケニル、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-アルキニル、-  
 NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-カルボシクリル、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-アリール、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-ヘテロアリール  
 、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-ヘテロシクリル、  
 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
 -モノ-、ジ-、またはトリ-アルキルシリル、  
 -アルキル、-アルケニル、-アルキニル、-アリール、-アリールアルキル、-ヘテロ  
 アリール、-ヘテロアリールアルキル、-ヘテロシクロアルキル、-シクロアルキル、-  
 炭素環式、-ヘテロ環式、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、-メトキシメトキ  
 シ、-メトキシエトキシ、-SH、-S-アルキル、-S-アルケニル、-S-アルキニル  
 、-S-カルボシクリル、-S-アリール、-S-ヘテロアリール、-S-ヘテロシク  
 リル、またはメチルチオメチル。

#### 【0036】

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

#### 【0037】

適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびN  
 + (C<sub>1</sub>~4アルキル)<sub>4</sub>の塩を包含する。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類  
 金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を包含する。  
 薬学的に許容し得るさらなる塩は、適切であるとき、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン

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

【0038】

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

10

【0039】

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

【0040】

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

20

30

40

【0041】

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

50

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

#### 【0042】

治療剤を発見および開発したとき、当業者は、所望のin vitro特性を保持しつつ薬物動態パラメータを最適化することができる薬物動態プロファイルが劣る多くの化合物が、酸化的代謝を受けやすいと推測することは合理的である。目下入手可能なin vitro肝ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過についての貴重な情報を提供するが、これによって次に、かかる酸化的代謝に対する耐性を通して安定性が改善された式Iで表される重水素化化合物の合理的設計が可能になる。式Iで表される化合物の薬物動態プロファイルの有意な改善は、それによって得られ、in vivoでの半減期( $t_{1/2}$ )、最大治療効果での濃度( $C_{max}$ )、用量応答曲線下面積(AUC)、およびFにおける増大の観点；および低減されたクリアランス、用量および材料費の観点から、定量的に表現され得る。

10

#### 【0043】

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

20

#### 【0044】

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

30

#### 【0045】

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

40

#### 【0046】

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

#### 【0047】

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

50

を指す。

【 0 0 4 8 】

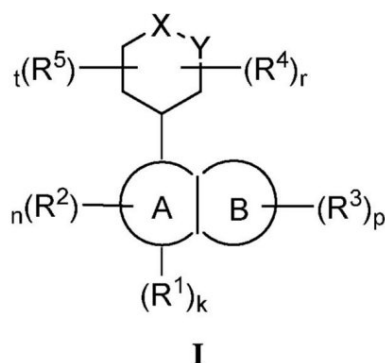
本明細書の異型のいずれの定義における化学基のリストの列挙は、いずれか単一の基またはリストにある基の組み合わせとしてのその異型の定義を包含する。本明細書の異型のための態様の列挙は、いずれか単一の態様としてまたはいずれか他の態様またはそれらの部分と組み合わせたその態様を包含する。

【 0 0 4 9 】

### 3. 例示化合物の記載

一側面によると、本発明は、式 I、

【化 9】



で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中：

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

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

R<sup>1</sup> は、- H、- CH<sub>3</sub>、- CF<sub>3</sub>、- CN、- F、- Cl、- OCH<sub>3</sub>、または - OCF<sub>3</sub> である；

各 R<sup>2</sup> は、独立して、- H、- R、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>R、- SOR、- C(O)R、- CO<sub>2</sub>R、- C(O)N(R)<sub>2</sub>、- NRC(O)R、- NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、- NRSO<sub>2</sub>R、または - N(R)<sub>2</sub> である；

各 R<sup>3</sup> は、独立して、- H、- R、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>R、- SOR、- C(O)R、- CO<sub>2</sub>R、- C(O)N(R)<sub>2</sub>、- NRC(O)R、- NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、- NRSO<sub>2</sub>R、または - N(R)<sub>2</sub> である；

X は、C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、O、NR<sup>4</sup>、S、S(R<sup>4</sup>)、または S(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> である；

Y は、C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、O、NR<sup>4</sup>、S、S(R<sup>4</sup>)、または S(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> である；

各 R<sup>4</sup> は、独立して、- H、- R、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>R、- SOR、- C(O)R、- CO<sub>2</sub>R、- C(O)N(R)<sub>2</sub>、- C(NH)R、- C(NH)NR<sub>2</sub>、- NRC(O)R、- NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、- NRSO<sub>2</sub>R、または - N(R)<sub>2</sub> である；

各 R<sup>5</sup> は、独立して、- H、- R、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>R、- SOR、- C(O)R、- CO<sub>2</sub>R、- C(O)N(R)<sub>2</sub>、- NRC(O)R、- NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、- NRSO<sub>2</sub>R、または - N(R)<sub>2</sub> である；

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

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

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

kは、1または2である;

nは、0、1、または2である;

pは、0、1、または2である;

rは、0、1、または2である;ならびに

tは、0、1、または2である。

10

【0050】

ある態様において、R<sup>1</sup>は、-Hである。

【0051】

ある態様において、R<sup>1</sup>は、-CH<sub>3</sub>である。

【0052】

ある態様において、R<sup>1</sup>は、-CF<sub>3</sub>である。

【0053】

ある態様において、R<sup>1</sup>は、-CNである。

20

【0054】

ある態様において、R<sup>1</sup>は、-Fである。

【0055】

ある態様において、R<sup>1</sup>は、-Clである。

【0056】

ある態様において、R<sup>1</sup>は、-OCH<sub>3</sub>である。

【0057】

ある態様において、R<sup>1</sup>は、-OCF<sub>3</sub>である。

【0058】

ある態様において、環Aは、フェニル、または1～4個のヘテロ原子(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される)を有する5～6員の単環式ヘテロアリールである。

30

【0059】

ある態様において、環Aは、フェニル、または1～4個のヘテロ原子(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される)を有する6員の単環式ヘテロアリールである。

【0060】

ある態様において、環Aは、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

【0061】

ある態様において、環Aは、フェニルまたはピリジルである。

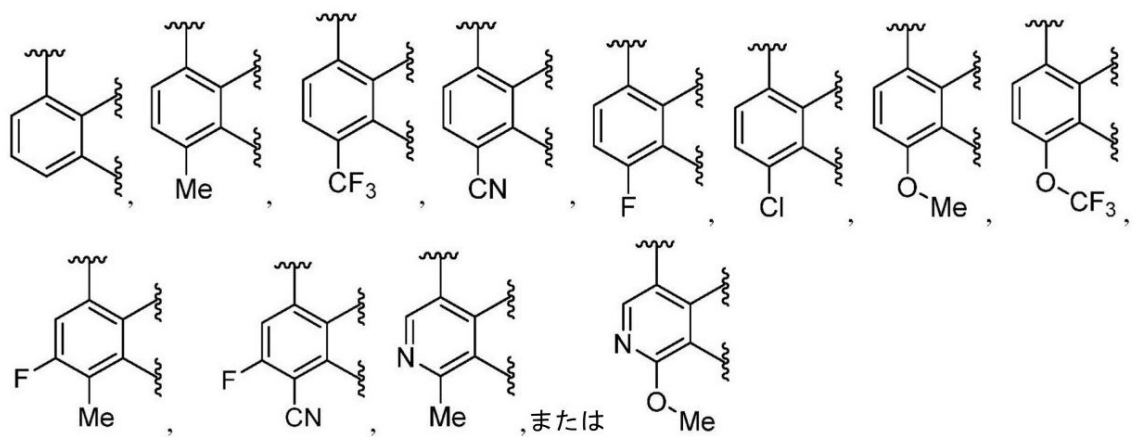
【0062】

ある態様において、環Aは、

40



【化 1 0】

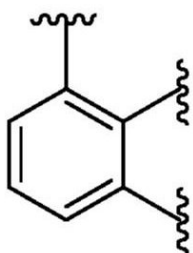


10

【 0 0 6 3】

ある態様において、環 A は、

【化 1 1】



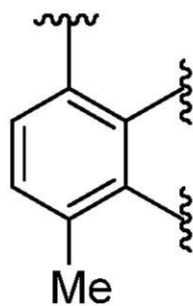
20

である。

【 0 0 6 4】

ある態様において、環 A は、

【化 1 2】



30

である。

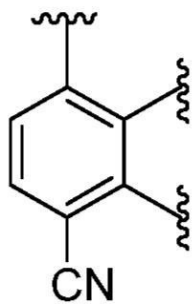
【 0 0 6 5】

ある態様において、環 A は、

40

50

【化 1 3】



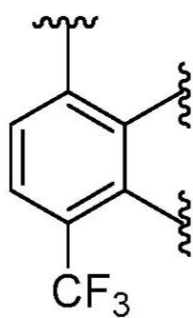
10

である。

【 0 0 6 6】

ある態様において、環 A は、

【化 1 4】



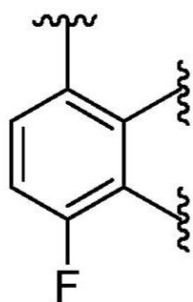
20

である。

【 0 0 6 7】

ある態様において、環 A は、

【化 1 5】



30

である。

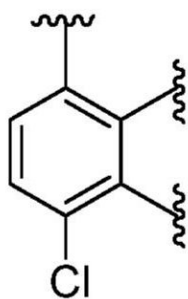
【 0 0 6 8】

ある態様において、環 A は、

40

50

【化 1 6】



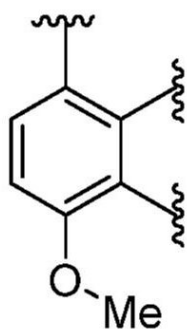
10

である。

【 0 0 6 9】

ある態様において、環 A は、

【化 1 7】



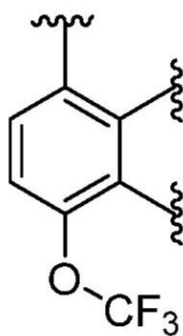
20

である。

【 0 0 7 0】

ある態様において、環 A は、

【化 1 8】



30

である。

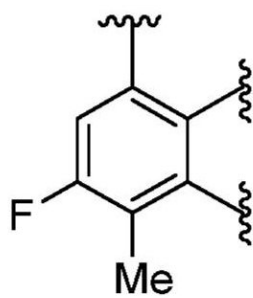
【 0 0 7 1】

ある態様において、環 A は、

40

50

【化 1 9】



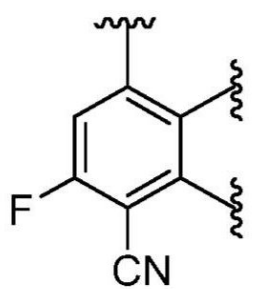
10

である。

【 0 0 7 2】

ある態様において、環 A は、

【化 2 0】



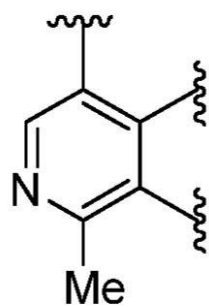
20

である。

【 0 0 7 3】

ある態様において、環 A は、

【化 2 1】



30

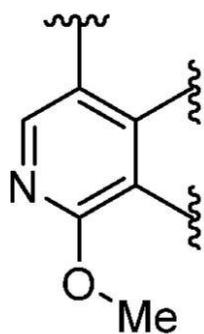
である。

【 0 0 7 4】

ある態様において、環 A は、

40

## 【化 2 2】



10

である。

## 【0075】

ある態様において、環 B は、1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアルである。

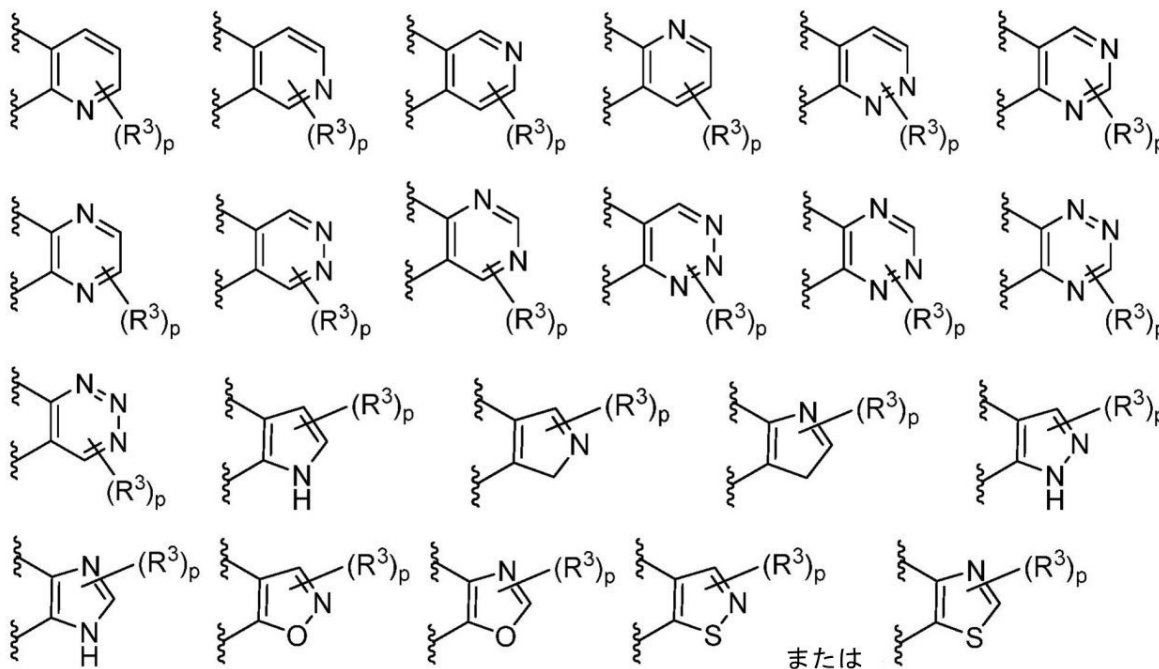
## 【0076】

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

## 【0077】

ある態様において、環 B は、

## 【化 2 3】



30

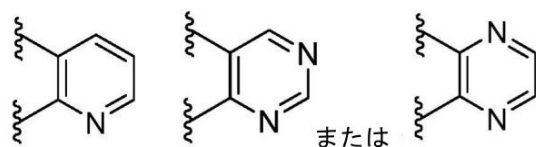
40

である。

## 【0078】

ある態様において、環 B は、

## 【化 2 4】



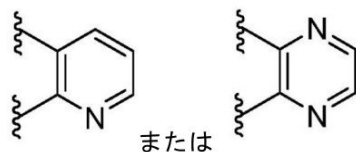
50

である。

【 0 0 7 9 】

ある態様において、環 B は、

【 化 2 5 】



である。

【 0 0 8 0 】

ある態様において、各 R<sup>2</sup> は、独立して、- H である。

【 0 0 8 1 】

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

【 0 0 8 2 】

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

【 0 0 8 3 】

ある態様において、各 R<sup>2</sup> は、独立して、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクタニル、[ 3 . 3 . 0 ] ビシクロオクタニル、[ 4 . 3 . 0 ] ビシクロノナニル、[ 4 . 4 . 0 ] ビシクロデカニル、[ 2 . 2 . 2 ] ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ [ 2, 3 - b ] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリルである；- 1, 2, 5 オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリ

10

20

30

40

50

ル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、またはキサントニルである；それらの各々は、任意に置換されている。

【0084】

ある態様において、各  $R^2$  は、独立して、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-SR、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R、-SOR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、-NRSO<sub>2</sub>R、または-N(R)<sub>2</sub>である。

10

【0085】

ある態様において、各  $R^2$  は、独立して、Fである。

【0086】

ある態様において、各  $R^3$  は、独立して、-Hである。

【0087】

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

20

【0088】

ある態様において、各  $R^3$  は、独立して、メチル、エチル、エチル、プロピル、i - プロピル、ブチル、s - ブチル、t - ブチル、直鎖または分枝のペンチル、あるいは直鎖または分枝のヘキシルである；それらの各々は、任意に置換されているである。

【0089】

ある態様において、各  $R^3$  は、独立して、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクタチル、[3.3.0]ビシクロオクタニル、[4.3.0]ビシクロノナニル、[4.4.0]ビシクロデカニル、[2.2.2]ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズisオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H - インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリルである；-1, 2, 5 オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリニル、2H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、

30

40

50

1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、またはキサントニルである；それらの各々は、任意に置換されている。

【0090】

ある態様において、各  $R^3$  は、独立して、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>R、- SOR、- C(O)R、- CO<sub>2</sub>R、- C(O)N(R)<sub>2</sub>、- NRC(O)R、- NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、- NRSO<sub>2</sub>R、または - N(R)<sub>2</sub> である。

10

【0091】

ある態様において、X は、C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> である。ある態様において、X は、CH<sub>2</sub> である。

【0092】

ある態様において、Y は、C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> または NR<sup>4</sup> である。ある態様において、Y は、CH<sub>2</sub> である。ある態様において、Y は、NR<sup>4</sup> である。

【0093】

ある態様において、各  $R^4$  は、独立して、- H である。

【0094】

ある態様において、各  $R^4$  は、独立して、C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>R、- SOR、- C(O)R、- CO<sub>2</sub>R、- C(O)N(R)<sub>2</sub>、- C(NH)R、- C(NH)NR<sub>2</sub>、- NRC(O)R、- NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、- NRSO<sub>2</sub>R、- N(R)<sub>2</sub>；または 1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環である。

20

【0095】

ある態様において、各  $R^4$  は、独立して、- H、C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族、- OR、- C(O)R、- CO<sub>2</sub>R、- C(O)N(R)<sub>2</sub>、- C(NH)R、- C(NH)NR<sub>2</sub>、- NRC(O)R、- NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、- NRSO<sub>2</sub>R、- N(R)<sub>2</sub>；または 1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環である；それらの各々は、任意に置換されている。

30

【0096】

ある態様において、各  $R^4$  は、独立して、C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族、- C(O)R、- C(NH)NR<sub>2</sub>、- NRC(O)R、- N(R)<sub>2</sub>；または 1 ~ 4 個のヘテロ原子（独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される）を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環である；それらの各々は、任意に置換されている。

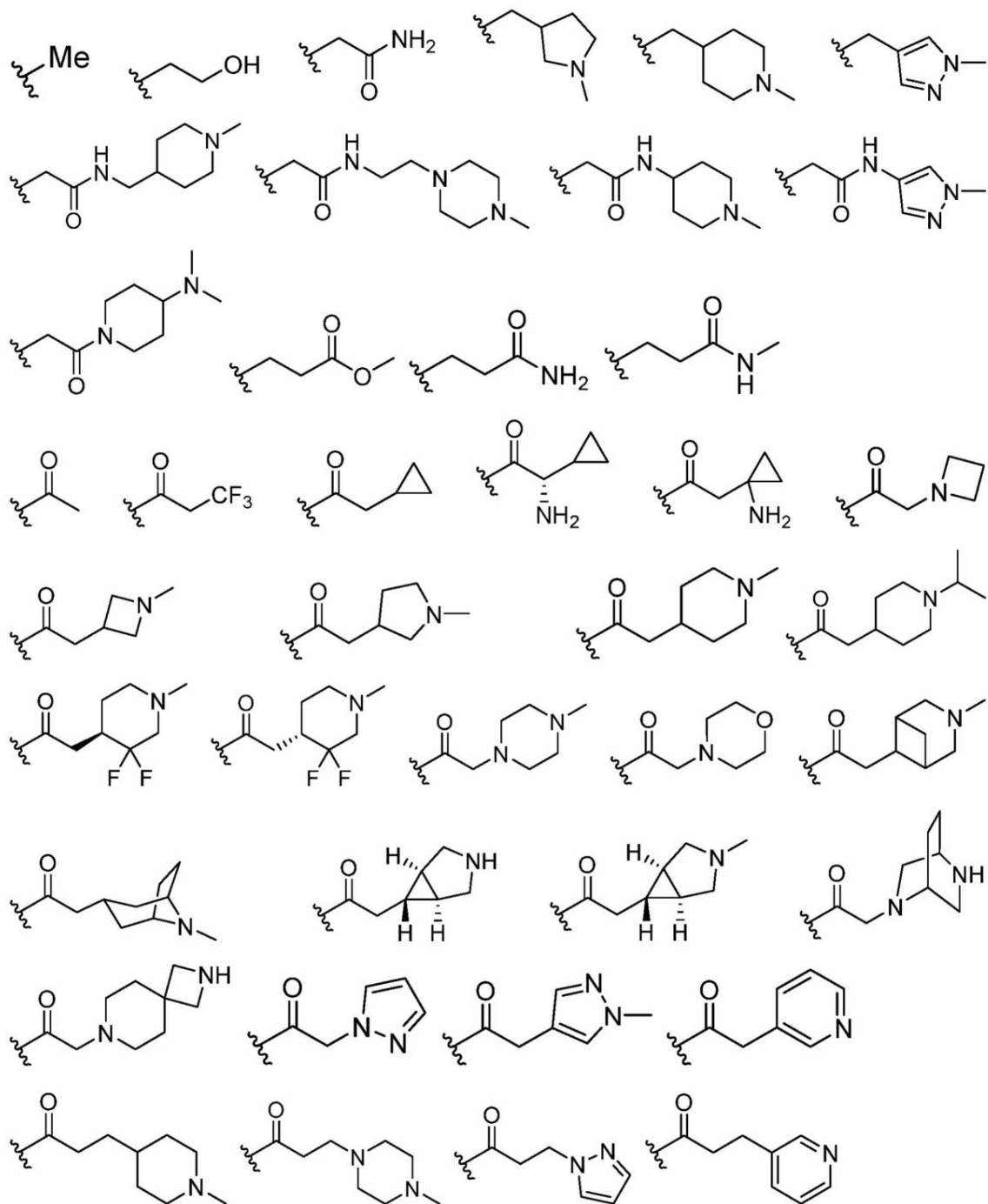
【0097】

ある態様において、各  $R^4$  は、独立して

40



【化 2 6】



10

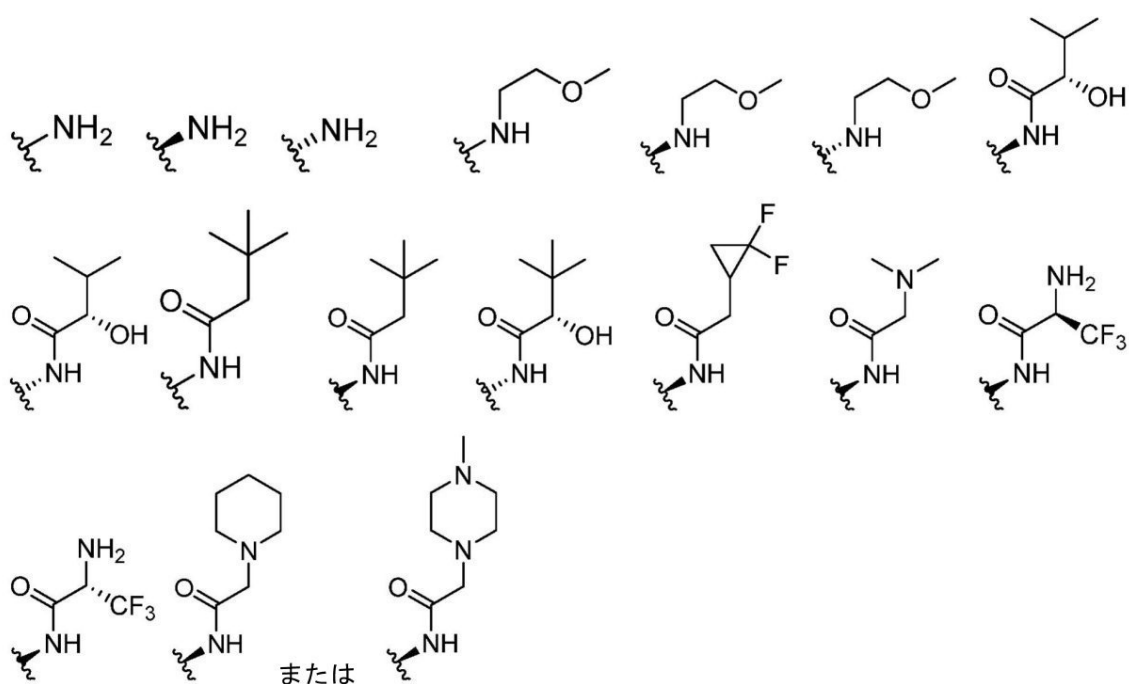
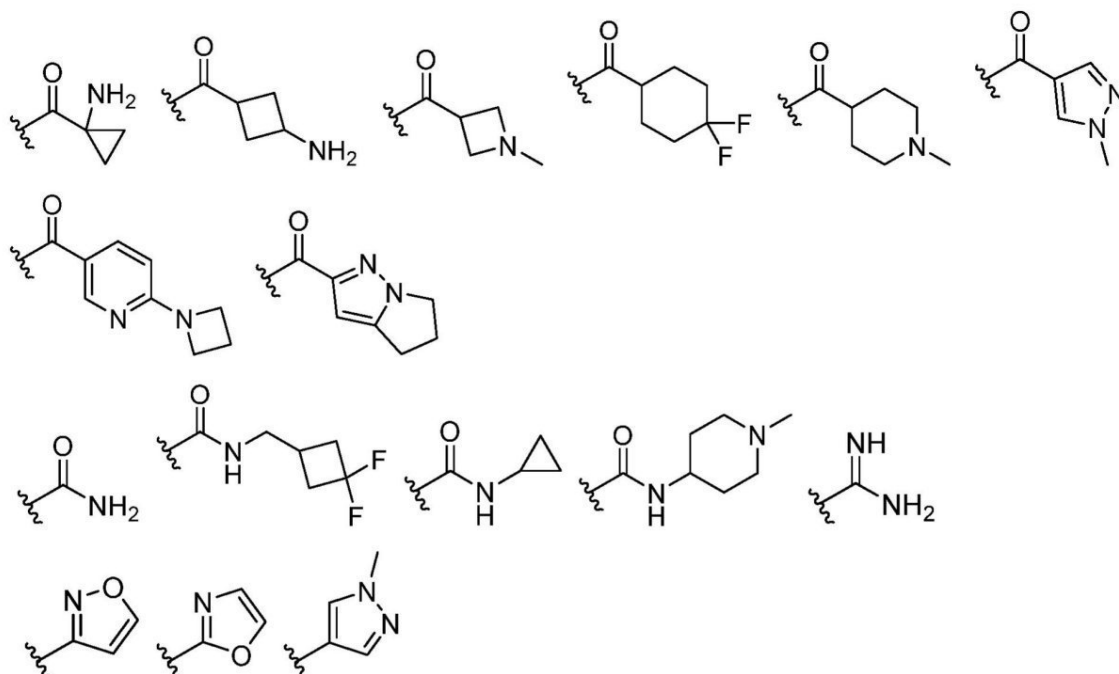
20

30

40

50

【化 2 7】



【 0 0 9 8 】

ある態様において、各  $R^5$  は、独立して、 $-H$  である。

【 0 0 9 9 】

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

【 0 1 0 0 】

ある態様において、各 R<sup>5</sup> は、独立して、メチル、エチル、エチル、プロピル、i - プロピル、ブチル、s - ブチル、t - ブチル、直鎖または分枝のペンチル、あるいは直鎖または分枝のヘキシルである；それらの各々は、任意に置換されている。

【 0 1 0 1 】

ある態様において、各  $R^5$  は、独立して

【 化 2 8 】



である。

【 0 1 0 2 】

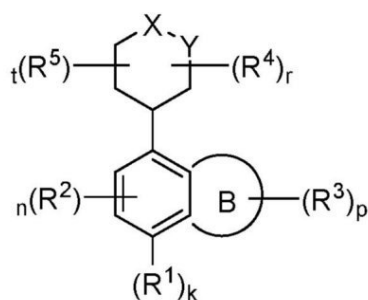
ある態様において、 $X$ 、 $Y$ 、環  $A$ 、環  $B$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $r$ 、および  $t$  の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

10

【 0 1 0 3 】

ある態様において、本発明は、式  $I - a$ 、

【 化 2 9 】



20

**I-a**

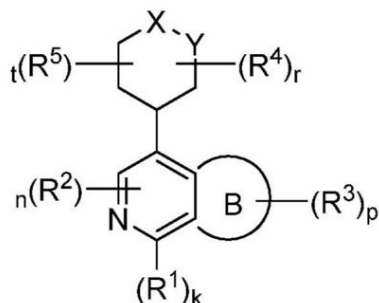
で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中  $X$ 、 $Y$ 、環  $B$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $r$ 、および  $t$  の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

30

【 0 1 0 4 】

ある態様において、本発明は、式  $I - b$ 、

【 化 3 0 】



40

**I-b**

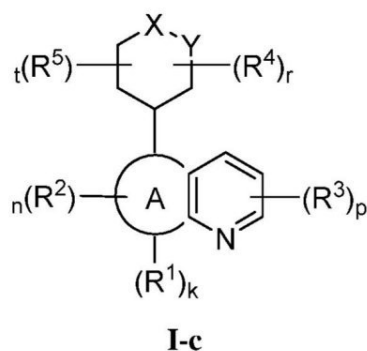
で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中  $X$ 、 $Y$ 、環  $B$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $r$ 、および  $t$  の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

【 0 1 0 5 】

ある態様において、本発明は、式  $I - c$ 、

50

## 【化 3 1】



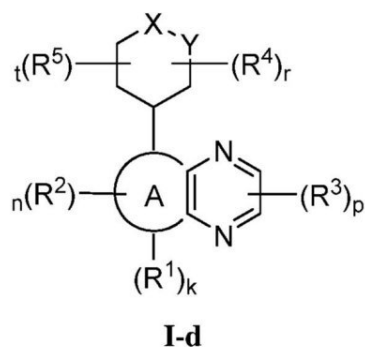
10

で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中X、Y、環B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、k、n、p、r、およびtの各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独または組み合わせて記載されている。

## 【0106】

ある態様において、本発明は、式I-d、

## 【化 3 2】



20

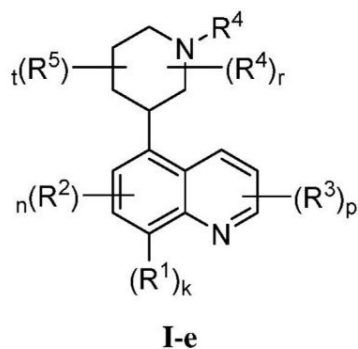
で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中X、Y、環B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、k、n、p、r、およびtの各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独または組み合わせて記載されている。

30

## 【0107】

ある態様において、本発明は、式I-e、

## 【化 3 3】



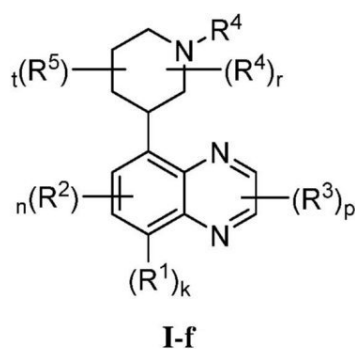
40

で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、k、n、p、r、およびtの各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独または組み合わせて記載されている。

## 【0108】

50

ある態様において、本発明は、式 I - f、  
【化 3 4】

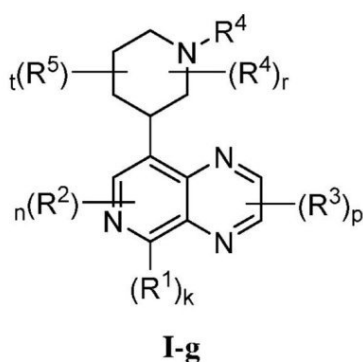


10

で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $r$ 、および  $t$  の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

【0109】

ある態様において、本発明は、式 I - g、  
【化 3 5】

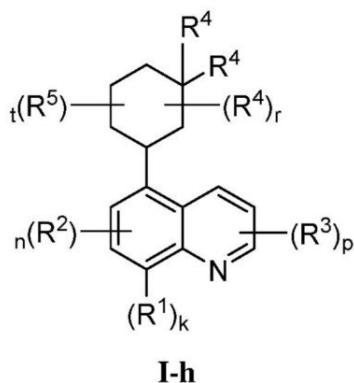


20

で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $r$ 、および  $t$  の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

【0110】

ある態様において、本発明は、式 I - h、  
【化 3 6】



30

40

で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $r$ 、および  $t$  の各々は、上に定義されているとおりであっ

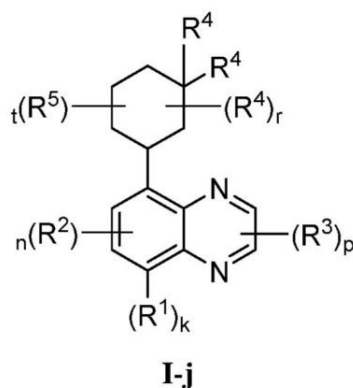
50

て、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

【 0 1 1 1 】

ある態様において、本発明は、式 I - j、

【 化 3 7 】



で表される化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を提供するが、式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $r$ 、および  $t$  の各々は、上に定義されているとおりであって、本明細書の上の態様、クラスおよびサブクラスにおいて、単独でまたは組み合わせて記載されている。

【 0 1 1 2 】

ある態様において、本発明は、表 1 から選択される化合物を提供する：

表 1

10

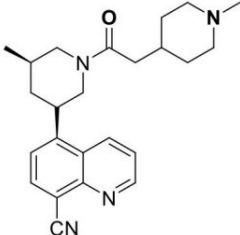
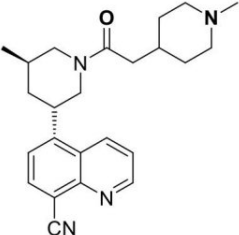
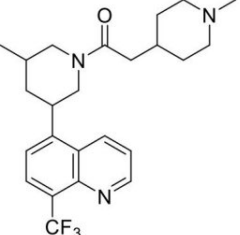
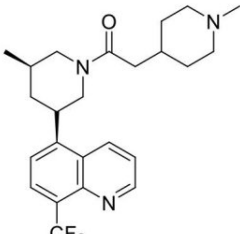
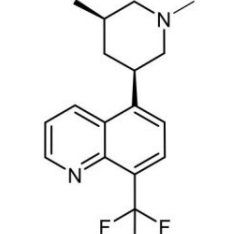
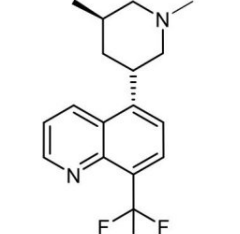
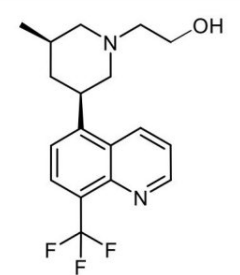
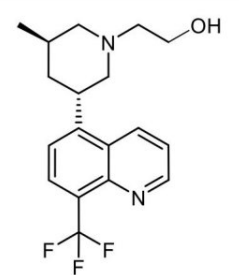
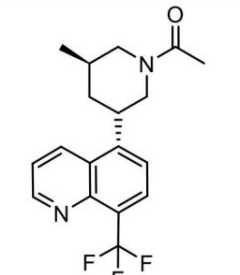
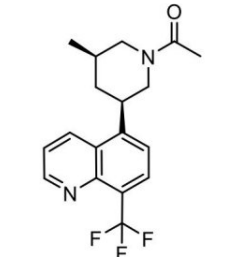
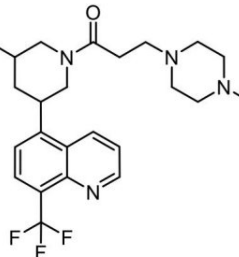
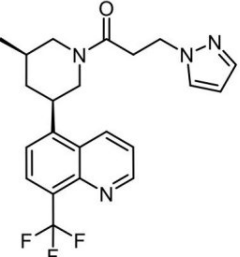
20

30

40

50

【表 1 - 1】

 <p>化合物1</p>	 <p>化合物2</p>	 <p>化合物3</p>
 <p>化合物4</p>	 <p>化合物5</p>	 <p>化合物6</p>
 <p>化合物7</p>	 <p>化合物8</p>	 <p>化合物9</p>
 <p>化合物10</p>	 <p>化合物11</p>	 <p>化合物12</p>

10

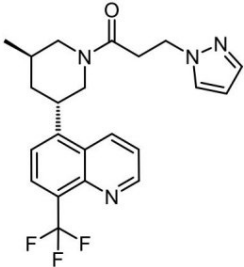
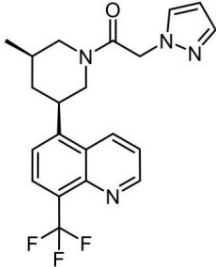
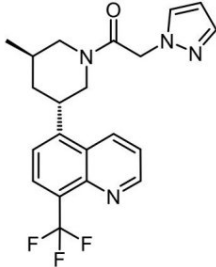
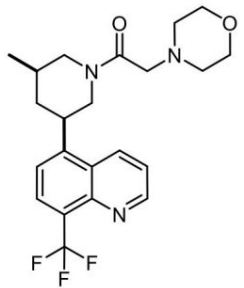
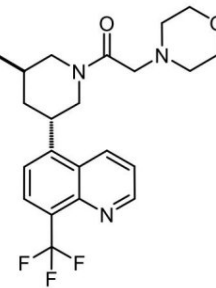
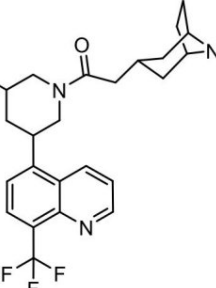
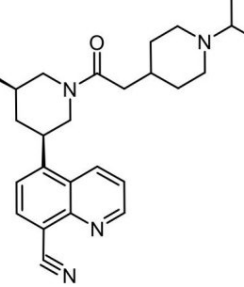
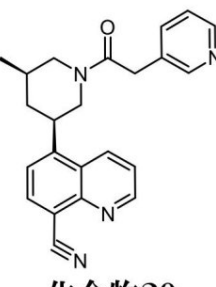
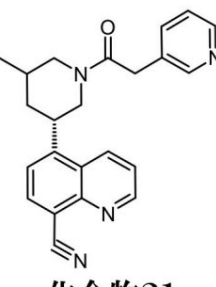
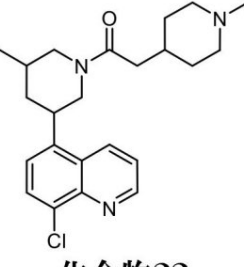
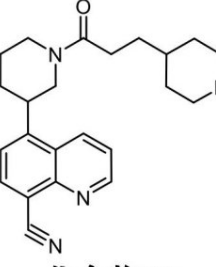
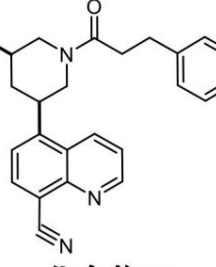
20

30

40

50

【表 1 - 2】

 <p>化合物13</p>	 <p>化合物14</p>	 <p>化合物15</p>
 <p>化合物16</p>	 <p>化合物17</p>	 <p>化合物18</p>
 <p>化合物19</p>	 <p>化合物20</p>	 <p>化合物21</p>
 <p>化合物22</p>	 <p>化合物23</p>	 <p>化合物24</p>

10

20

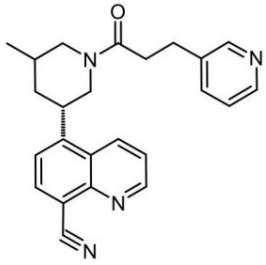
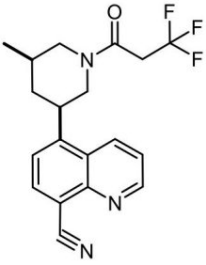
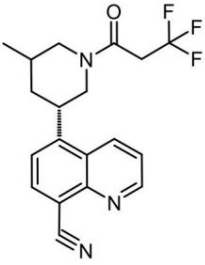
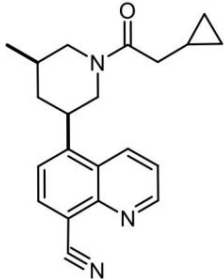
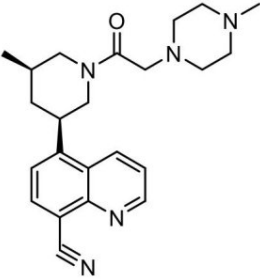
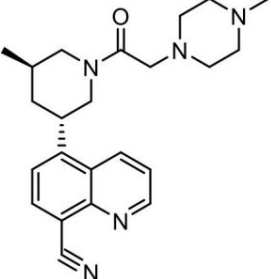
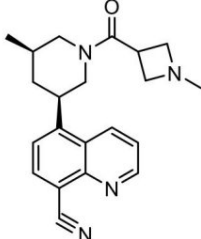
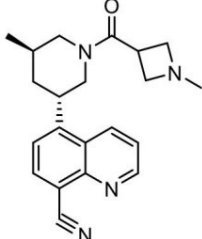
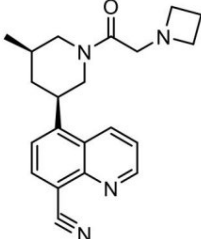
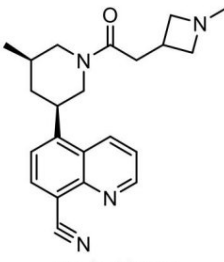
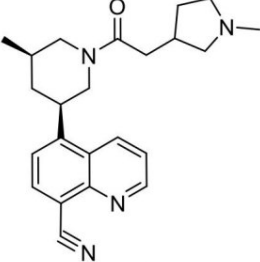
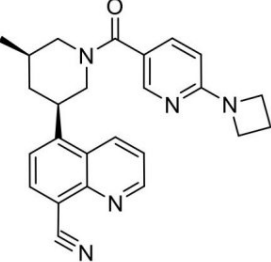
30

40

50



【表 1 - 3】

 <p>化合物25</p>	 <p>化合物26</p>	 <p>化合物27</p>
 <p>化合物28</p>	 <p>化合物29</p>	 <p>化合物30</p>
 <p>化合物31</p>	 <p>化合物32</p>	 <p>化合物33</p>
 <p>化合物34</p>	 <p>化合物35</p>	 <p>化合物36</p>

10

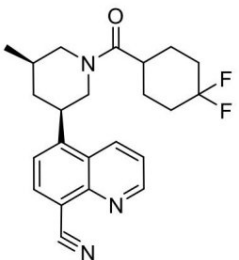
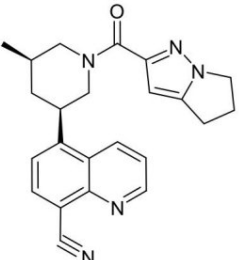
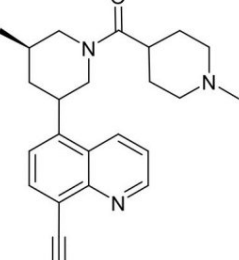
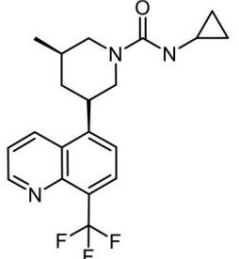
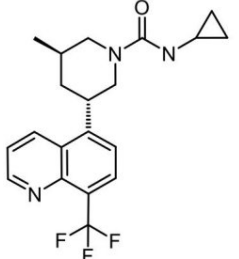
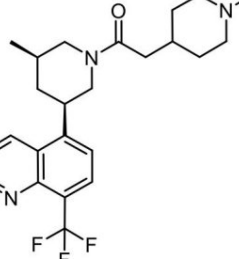
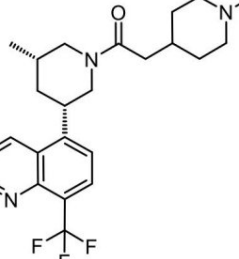
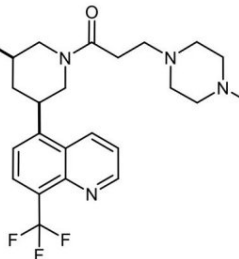
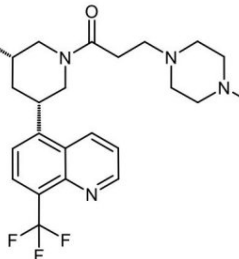
20

30

40

50

【表 1 - 4】

 <p>化合物37</p>	 <p>化合物38</p>	 <p>化合物39</p>
 <p>化合物40</p>	 <p>化合物41</p>	 <p>化合物42</p>
 <p>化合物43</p>	 <p>化合物44</p>	 <p>化合物45</p>

10

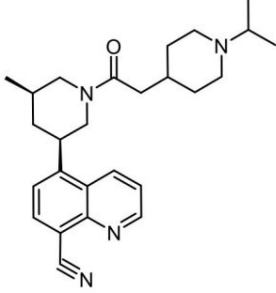
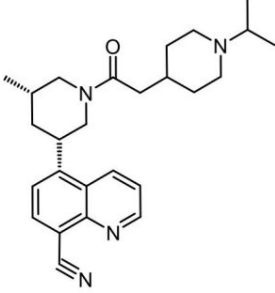
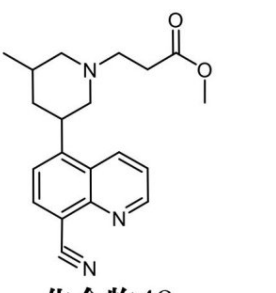
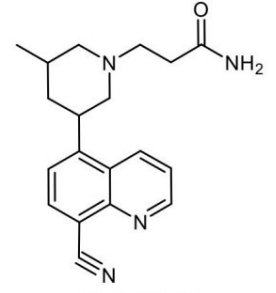
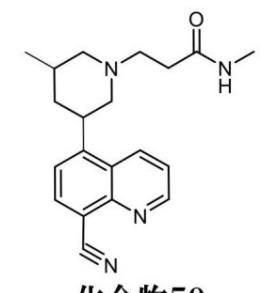
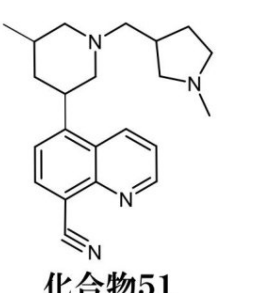
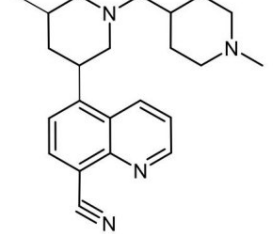
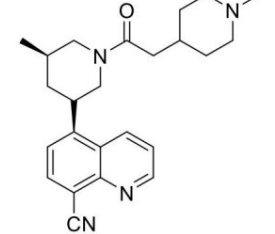
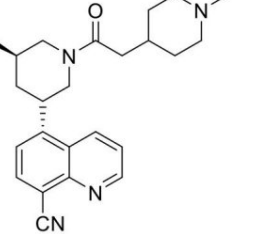
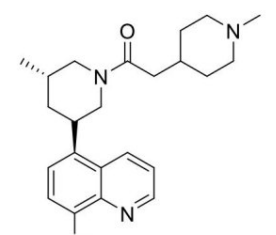
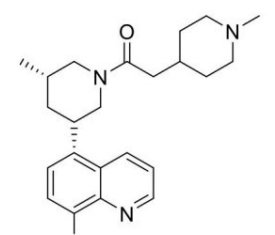
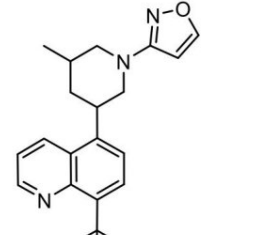
20

30

40

50

【表 1 - 5】

 <p>化合物46</p>	 <p>化合物47</p>	 <p>化合物48</p>
 <p>化合物49</p>	 <p>化合物50</p>	 <p>化合物51</p>
 <p>化合物52</p>	 <p>化合物53</p>	 <p>化合物54</p>
 <p>化合物55</p>	 <p>化合物56</p>	 <p>化合物57</p>

10

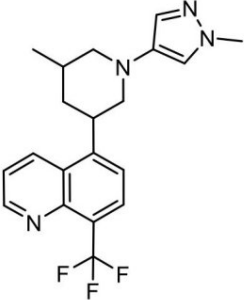
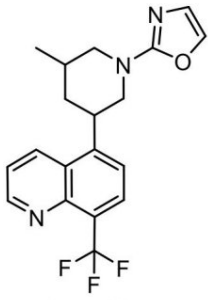
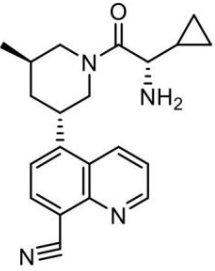
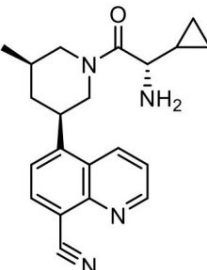
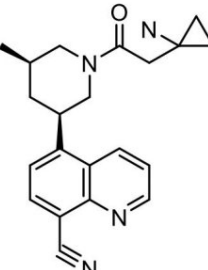
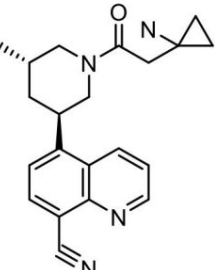
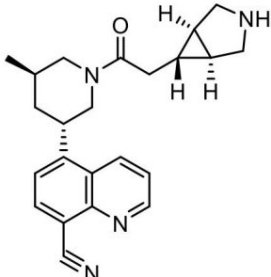
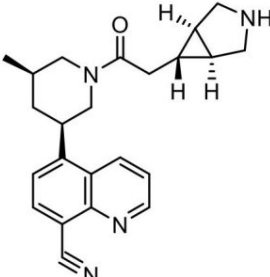
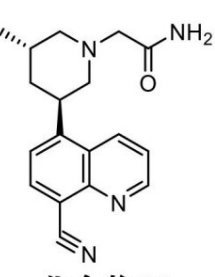
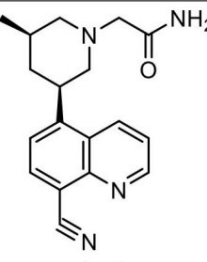
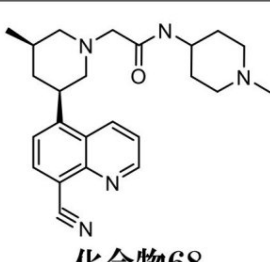
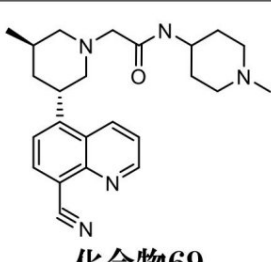
20

30

40

50

【表 1 - 6】

 <p>化合物58</p>	 <p>化合物59</p>	 <p>化合物60</p>
 <p>化合物61</p>	 <p>化合物62</p>	 <p>化合物63</p>
 <p>化合物64</p>	 <p>化合物65</p>	 <p>化合物66</p>
 <p>化合物67</p>	 <p>化合物68</p>	 <p>化合物69</p>

10

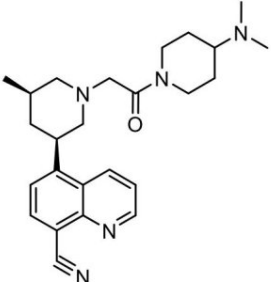
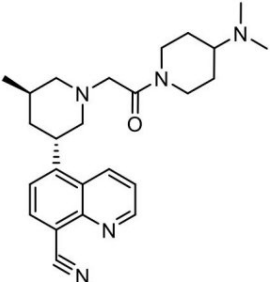
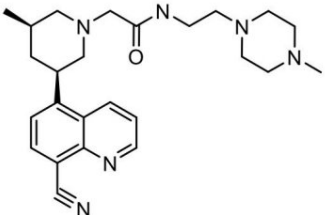
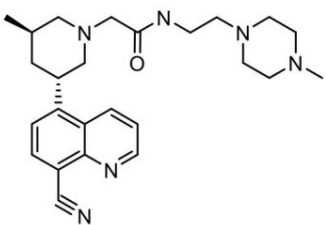
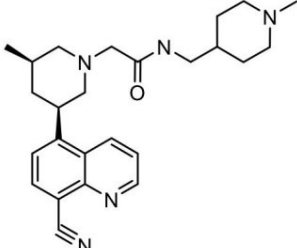
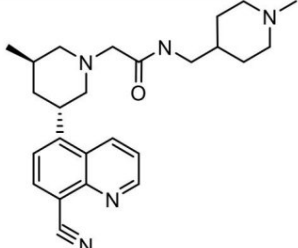
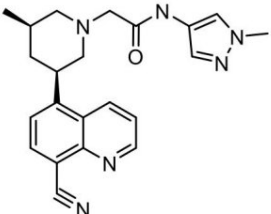
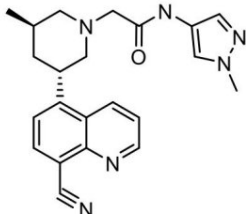
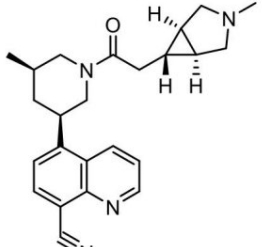
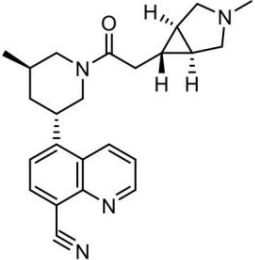
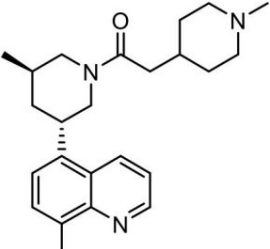
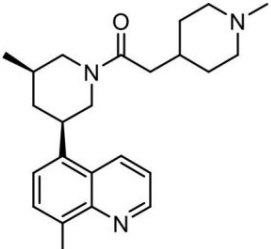
20

30

40

50

【表 1 - 7】

 <p>化合物70</p>	 <p>化合物71</p>	 <p>化合物72</p>
 <p>化合物73</p>	 <p>化合物74</p>	 <p>化合物75</p>
 <p>化合物76</p>	 <p>化合物77</p>	 <p>化合物78</p>
 <p>化合物79</p>	 <p>化合物80</p>	 <p>化合物81</p>

10

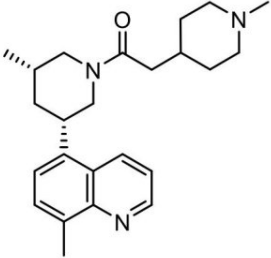
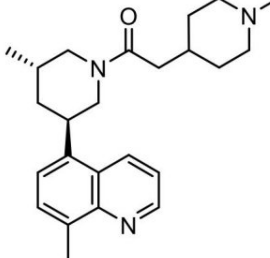
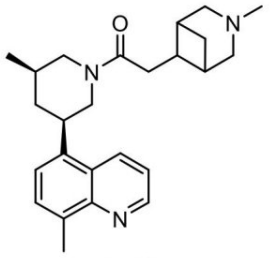
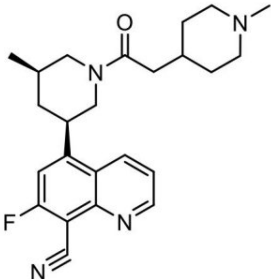
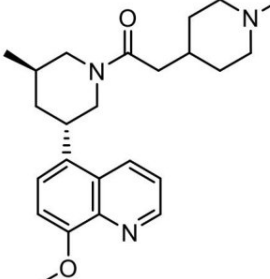
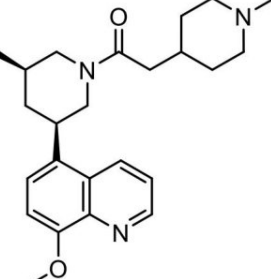
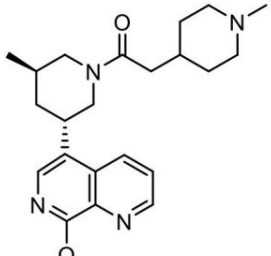
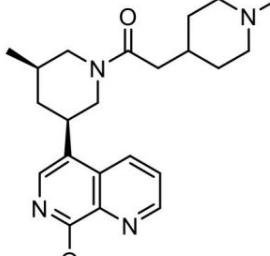
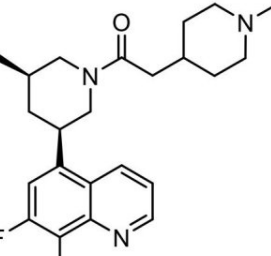
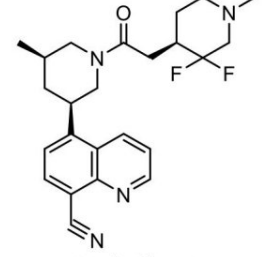
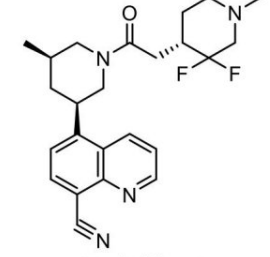
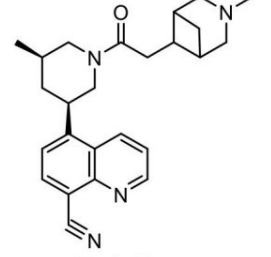
20

30

40

50

【表 1 - 8】

 <p>化合物82</p>	 <p>化合物83</p>	 <p>化合物84</p>
 <p>化合物85</p>	 <p>化合物86</p>	 <p>化合物87</p>
 <p>化合物88</p>	 <p>化合物89</p>	 <p>化合物90</p>
 <p>化合物91</p>	 <p>化合物92</p>	 <p>化合物93</p>

10

20

30

40

50

10

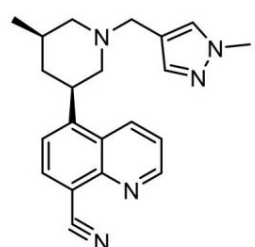
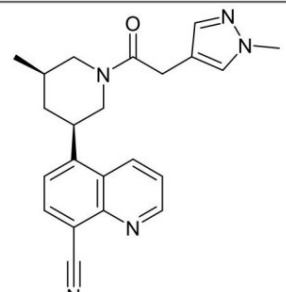
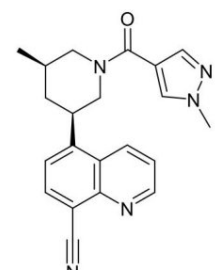
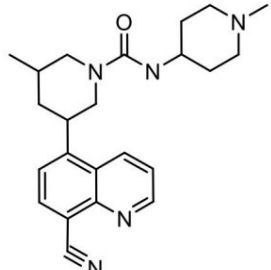
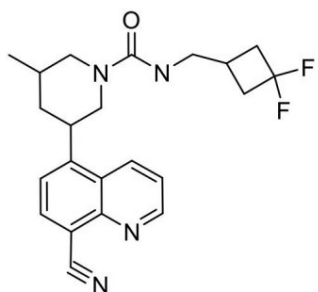
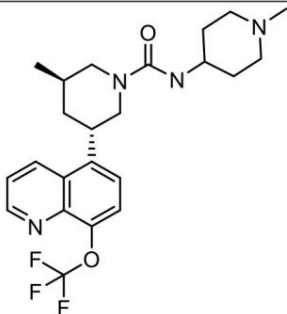
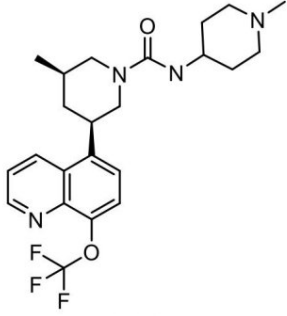
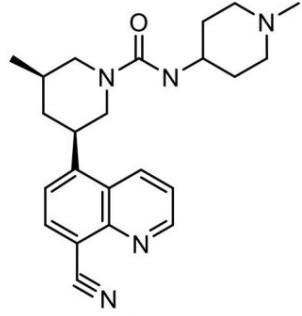
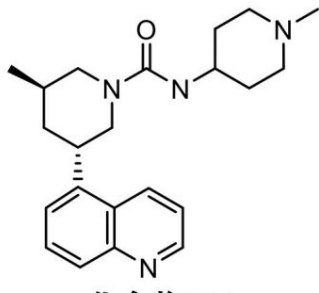


30

40

50

【表 1 - 10】

 <p>化合物106</p>	 <p>化合物107</p>	 <p>化合物108</p>
 <p>化合物109</p>	 <p>化合物110</p>	 <p>化合物111</p>
 <p>化合物112</p>	 <p>化合物113</p>	 <p>化合物114</p>

10

20

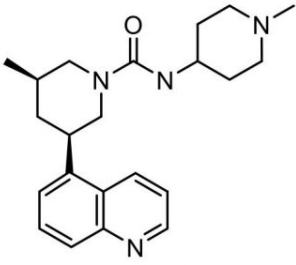
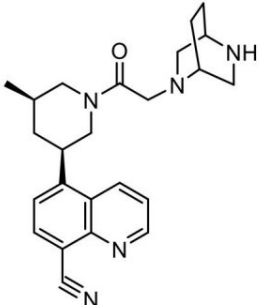
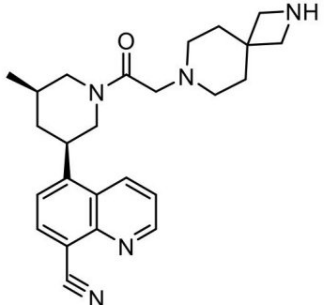
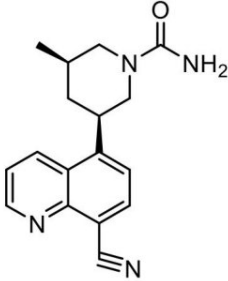
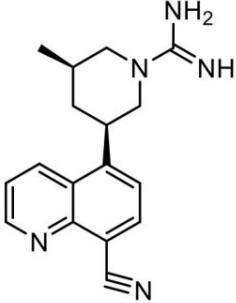
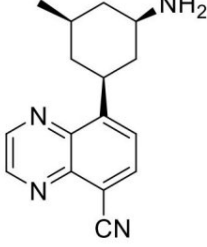
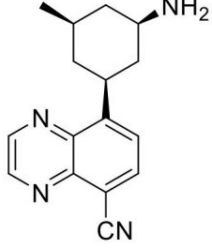
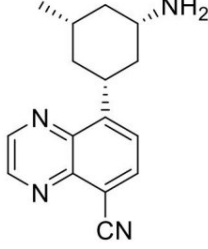
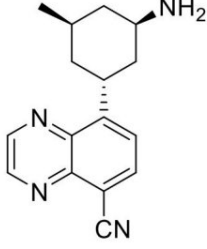
30

40

50



【表 1 - 1 1】

 <p>化合物115</p>	 <p>化合物116</p>	 <p>化合物117</p>
 <p>化合物118</p>	 <p>化合物119</p>	 <p>ラセミ化合物の 化合物120</p>
 <p>化合物121</p>	 <p>化合物122</p>	 <p>化合物123</p>

10

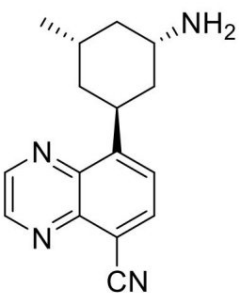
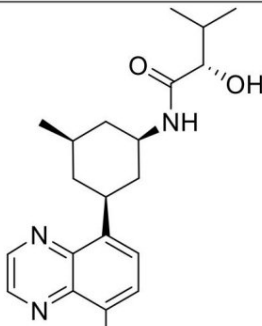
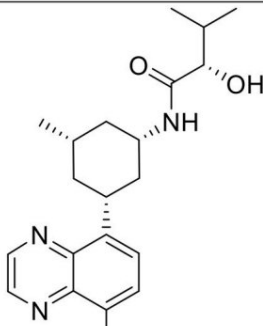
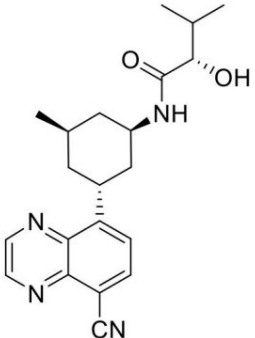
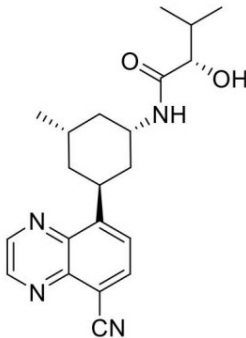
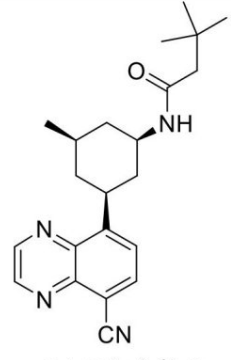
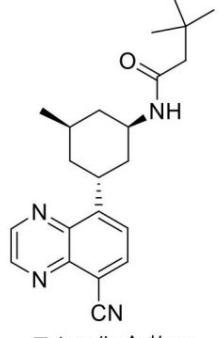
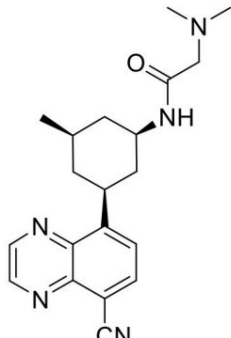
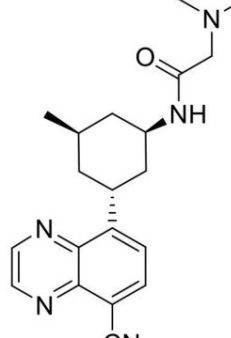
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

 <p>化合物124</p>	 <p>化合物125</p>	 <p>化合物126</p>
 <p>化合物127</p>	 <p>化合物128</p>	 <p>ラセミ化合物の 化合物129</p>
 <p>ラセミ化合物の 化合物130</p>	 <p>化合物131</p>	 <p>化合物132</p>

10

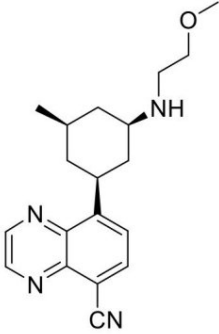
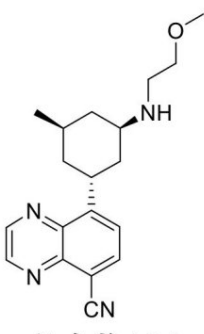
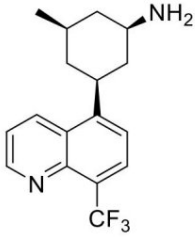
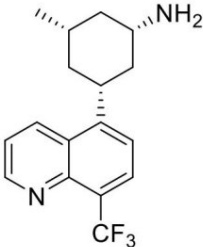
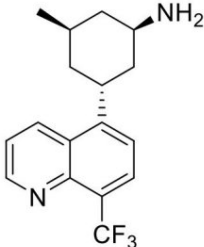
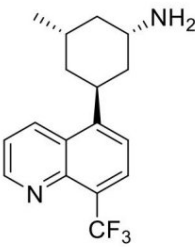
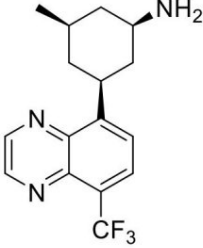
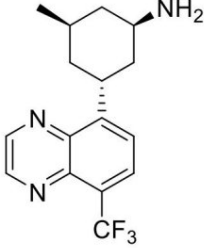
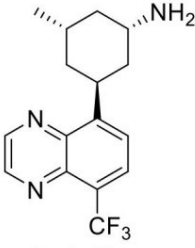
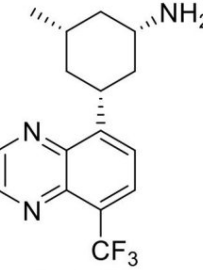
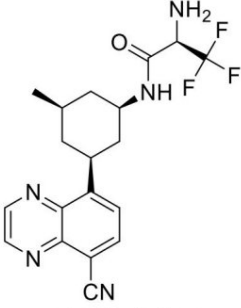
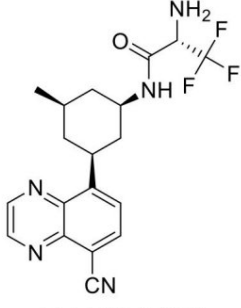
20

30

40

50

【表 1 - 13】

 <p>化合物133</p>	 <p>化合物134</p>	 <p>化合物135</p>
 <p>化合物136</p>	 <p>化合物137</p>	 <p>化合物138</p>
 <p>化合物139</p>	 <p>化合物140</p>	 <p>化合物141</p>
 <p>化合物142</p>	 <p>ラセミ化合物の 化合物143</p>	 <p>ラセミ化合物の 化合物144</p>

10

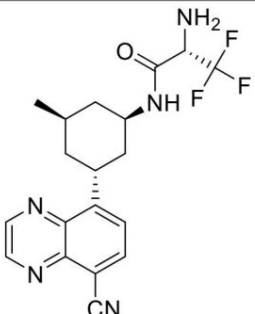
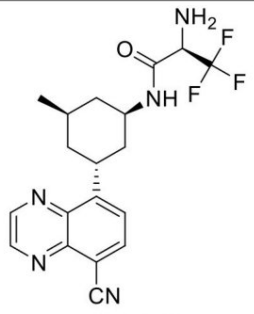
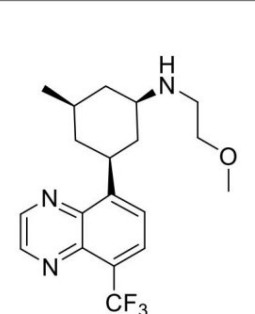
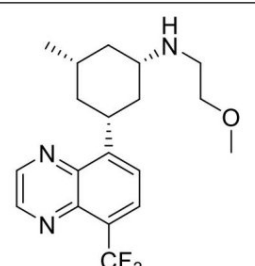
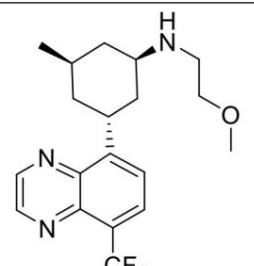
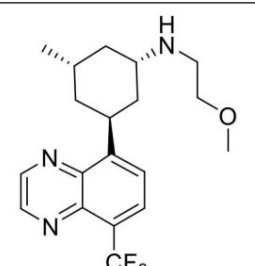
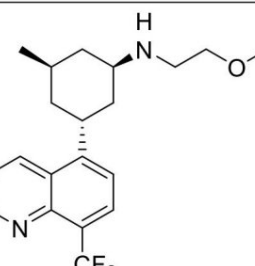
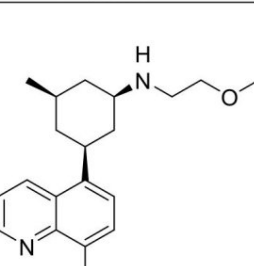
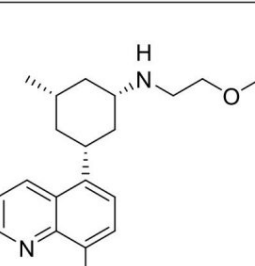
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

 <p>ラセミ化合物の <b>化合物145</b></p>	 <p>ラセミ化合物の <b>化合物146</b></p>	 <p><b>化合物147</b></p>
 <p><b>化合物148</b></p>	 <p><b>化合物149</b></p>	 <p><b>化合物150</b></p>
 <p>ラセミ化合物の <b>化合物151</b></p>	 <p><b>化合物152</b></p>	 <p><b>化合物153</b></p>

10

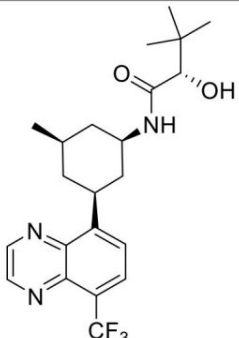
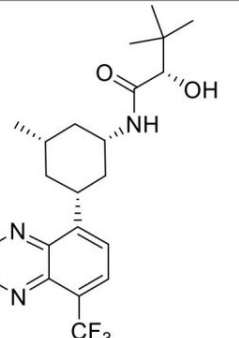
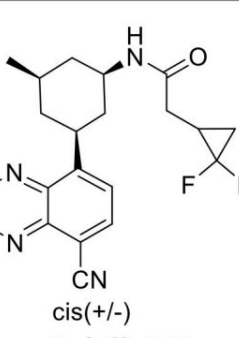
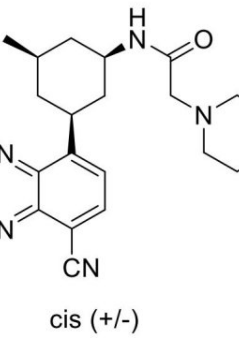
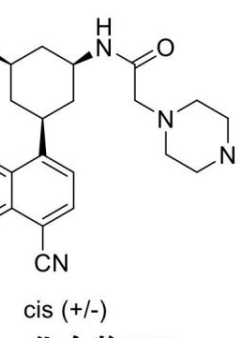
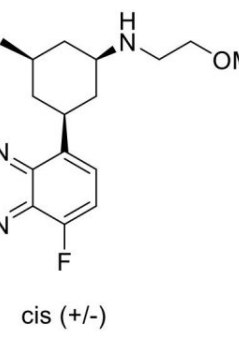
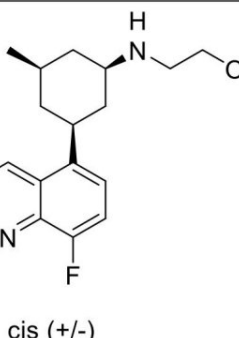
20

30

40

50

【表 1 - 15】

 <p>化合物154</p>	 <p>化合物155</p>	 <p>cis(+/-) 化合物156</p>
 <p>cis (+/-) 化合物157</p>	 <p>cis (+/-) 化合物158</p>	 <p>cis (+/-) 化合物159</p>
 <p>cis (+/-) 化合物160</p>		

## 【0113】

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

## 【0114】

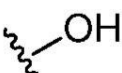
様々な構造の描写は、付着された基、ラジカル、電荷、または対イオンがないヘテロ原子を示していることがある。当業者は、かかる描写が、ヘテロ原子が水素へ付着されていることを指し示すことを意図していることに気付いている。(例として、

## 【化38】



は、

## 【化39】



であると理解される)。

## 【 0 1 1 5 】

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

## 【 0 1 1 6 】

4. 使用、製剤化および投与

## 薬学的に許容し得る組成物

他の態様によると、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る誘導体、および薬学的に許容し得る担体、アジュバント、またはビヒクルを含む組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、生体試料においてまたは患者において、T L R 7 / 8 またはその突然変異体を測定可能な程度に阻害するのに有効であるような量である。ある態様において、本発明の組成物中の化合物の量は、生体試料においてまたは患者において、T L R 7 / 8 またはその突然変異体を測定可能な程度に阻害するのに有効であるような量である。ある態様において、本発明の組成物は、かかる組成物を必要とする患者への投与のために製剤化されている。

10

## 【 0 1 1 7 】

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

## 【 0 1 1 8 】

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

20

## 【 0 1 1 9 】

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

30

## 【 0 1 2 0 】

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

40

## 【 0 1 2 1 】

50

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

10

#### 【0122】

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

20

#### 【0123】

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

#### 【0124】

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

30

#### 【0125】

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

#### 【0126】

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

40

#### 【0127】

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

50

## 【 0 1 2 8 】

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

## 【 0 1 2 9 】

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

10

## 【 0 1 3 0 】

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

## 【 0 1 3 1 】

化合物および薬学的に許容し得る組成物の使用

本発明はさらにまた、T L R 7 / 8 関連障害を患う対象を処置するための方法に関し、前記方法は、式 I および関連式で表される化合物の有効量を該対象へ投与することを含む。

20

## 【 0 1 3 2 】

本発明の化合物は、T L R 7 活性化に応答するがんのための抗がん剤として有用である。ある態様において、がんは、乳房、膀胱、骨、脳、中枢および末梢神経系、結腸(colon)、内分泌腺、食道、子宮内膜、生殖細胞、頭頸部、腎臓(kidney)、肝臓、肺、喉頭および下咽頭、中皮腫、肉腫、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、腎臓部(renal)、小腸、軟組織、精巣、胃、皮膚、尿管、膣および外陰部のがん；遺伝性がん、網膜芽細胞腫およびウィルムス腫瘍；白血病、リンパ腫、非ホジキン病、慢性および急性の骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、ホジキン病、多発性骨髄腫およびT細胞リンパ腫；骨髄異形成症候群、形質細胞新生物、腫瘍随伴症候群、未知の原発部位のがんおよびA I D S 関連悪性腫瘍を包含するが、これらに限定されない。

30

## 【 0 1 3 3 】

ある態様において、本発明の化合物は、皮膚または腎臓のがんを処置するために使用される。T L R 7 の活性化に対する所定のがんの感度は、これらに限定されないが、原発性または転移性の腫瘍細胞量(tumor load)の減少(微縮小、部分縮小または完全縮小)の測定、血液像の変更、変更されたホルモンまたはサイトカインの血中濃度、腫瘍細胞量のさらなる増大の阻害、患者における疾患の安定化、疾患に関係のあるバイオマーカーまたは代用マーカーの査定、患者の延長された全生存期間(prolonged overall survival)、患者の疾患進行への延長された時間、患者の進行のない延長された生存期間、患者の疾患のない延長された生存期間、患者の改善された生活の質、または疾患の共存症のモジュレーション(例えば、これらに限定されないが、疼痛、悪液質、モビリゼーション、入院、変更された血液像、減量、創傷治癒、発熱)によって査定され得る。

40

## 【 0 1 3 4 】

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

## 【 0 1 3 5 】

本明細書に提供されるのは、本明細書に記載のとおり化合物を使用して、有効量のT L R 7 および/またはT L R 8 のインヒビター(例として、T L R インヒビター)を個体へ投与することを含む、個体の免疫応答を阻害する方法である。いくつかの変形(variatio

50



ns)において、T L R インヒビターは、T L R 7 依存性の免疫応答を阻害する。いくつかの変形において、T L R インヒビターは、T L R 8 依存性の免疫応答を阻害する。いくつかの変形において、T L R インヒビターは、T L R 7 依存性およびT L R 8 依存性の免疫応答を阻害する。いくつかの変形において、T L R インヒビターは、T L R 7 依存性の、T L R 8 依存性の、および別のT L R 依存性の免疫応答を阻害する。そのように注記されない限り、用語T L R インヒビターは、本明細書に開示のT L R インヒビターのいずれか1種を指す。いくつかの好ましい態様において、個体は、ヒト患者である。

#### 【0136】

免疫調節の方法は、本開示によって提供され、免疫応答を包含するがこれに限定されない免疫応答を抑制および/または阻害するものを包含する。本開示はまた、自己免疫に関連する症状を包含するがこれに限定されない不要な免疫活性化に関連する症状を回復させるための方法をも提供する。本明細書に記載の方法による免疫抑制および/または阻害は、免疫応答の不要な活性化に関連する障害を患う個体を包含する個体に対して実践されてもよい。本開示はまた、T L R 7 および/またはT L R 8 に誘導される応答を(例として、in vitroまたはin vivoで)阻害するための方法をも提供する。いくつかの変形において、細胞は、免疫応答に寄与する細胞からの応答を阻害するのに有効な量でT L R インヒビターに接触させられる。

#### 【0137】

T L R 7 および/またはT L R 8 の阻害は、サイトカインに応答する様々な疾患または障害を処置および/または予防するのに有用である。T L R 7 および/またはT L R 8 インヒビターが処置として使用されてもよい状態は、自己免疫疾患および炎症性障害を包含するが、これらに限定されない。本明細書に提供されるのは、有効量のT L R 7 および/またはT L R 8 のインヒビターを個体へ投与することを含む、個体における疾患または障害を処置または予防する方法である。さらに提供されるのは、有効量のT L R 7 および/またはT L R 8 のインヒビターを疾患または障害を有する個体へ投与することを含む、疾患または障害に関連する症状を回復させるための方法である。疾患または障害の発症を予防または遅延させるための方法もまた、本明細書に提供されるが、前記方法は、T L R 7 および/またはT L R 8 のうち1種以上のインヒビターの有効量を、疾患または障害を有する個体へ投与することを含む。ある態様において、インヒビターは、本明細書に記載のとおり化合物である。

#### 【0138】

本明細書に提供されるのは、個体における免疫応答を阻害する方法であって、前記方法は、個体における免疫応答を阻害するのに有効な量で、本明細書に開示のとおり少なくとも1種のT L R インヒビターを、個体へ投与することを含む。いくつかの変形において、免疫応答は、自己免疫疾患に関連する。さらなる側面において、ここで免疫応答を阻害することは、自己免疫疾患の1以上の症状を回復させる。なおもさらなる側面において、ここで免疫応答を阻害することは、自己免疫疾患を処置する。いっそうさらなる側面において、ここで免疫応答を阻害することは、自己免疫疾患の発症を予防または遅延する。いくつかの変形において、T L R インヒビターは、T L R 7 依存性の免疫応答を阻害する。いくつかの変形において、T L R インヒビターは、T L R 8 依存性の免疫応答を阻害する。いくつかの変形において、T L R インヒビターは、T L R 7 依存性およびT L R 8 依存性の免疫応答を阻害する。いくつかの側面において、少なくとも1種のT L R インヒビターは、個体における免疫応答を阻害するのに有効な量で投与される。

#### 【0139】

本明細書に提供されるのにはまた、有効量のT L R 7 および/またはT L R 8 インヒビターを個体へ投与することを含む、個体における自己免疫疾患を処置または予防する方法もある。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、関節痛、抗核抗体陽性、頬部発疹、または円板状発疹(discoid rash)によって特徴付けられる。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、皮膚、筋組織、および/または結合組織に関連する。いくつかの態様において、自己免疫疾患は、個体において、皮膚、筋組織、および/または結合組織の症状が

らは分からない。いくつかの態様において、自己免疫疾患は、全身性である。自己免疫疾患は、限定せずに、リウマチ性関節炎（RA）、自己免疫性膵炎（AIP）、全身性エリテマトーデス（SLE）、I型糖尿病(diabetes mellitus)、多発性硬化症（MS）、抗リン脂質症候群（APS）、硬化性胆管炎、全身型の(systemic onset)関節炎、過敏性腸疾患（IBD）、強皮症、シェーグレン病、白斑、多発筋炎、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、クローン病および潰瘍性大腸炎を包含する炎症性腸疾患、自己免疫性肝炎、下垂体機能低下症、移植片対宿主病（GVHD）、自己免疫性皮膚疾患、ブドウ膜炎、悪性貧血、および副甲状腺機能低下症を包含する。自己免疫疾患はまたは、限定せずに、多発性血管炎重複症候群、川崎病、サルコイドーシス、糸球体腎炎、および寒冷症をも包含してもよい。

10

**【0140】**

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

**【0141】**

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

**【0142】**

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

20

**【0143】**

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

30

40

50

## 【 0 1 4 4 】

本明細書に提供されるのは、個体における免疫応答を阻害する方法であって、前記方法は、本明細書に開示のとおり少なくとも1種のTLRインヒビターを、個体における免疫応答を阻害するのに有効な量で個体へ投与することを含む。いくつかの変形において、免疫応答は、慢性の病原体刺激(stimulation)に関連する。いくつかの変形において、免疫応答は、HIVによる感染に関連する。さらなる側面において、ここで免疫応答を阻害することは、HIVによる感染に起因するウイルス性の疾患または障害のうち1以上の症状を回復させる。なおさらなる側面において、ここで免疫応答を阻害することは、HIVによる感染に起因するウイルス性の疾患または障害を処置する。いっそうさらなる側面において、ここで免疫応答を阻害することは、HIVによる感染に起因するウイルス性の疾患または障害の発症を予防または遅延する。本明細書に提供される他の変形は、HIVにさらされたかまたは感染された個体の免疫阻害治療に関する。HIVにさらされたかまたは感染された個体へのTLRインヒビターの投与は、HIVに誘導されるサイトカイン生成の抑制をもたらす。いくつかの側面において、少なくとも1種のTLRインヒビターは、HIVにさらされたかまたは感染された個体において、HIVに誘導されるサイトカイン生成を抑制するのに有効な量で投与される。

10

## 【 0 1 4 5 】

本明細書に提供されるのは、個体におけるTLR7および/またはTLR8依存性の免疫応答を阻害するための方法であって、前記方法は、TLRインヒビターを、個体における免疫応答を阻害するのに有効な量で個体へ投与することを含む。いくつかの変形において、免疫応答は、自己免疫疾患に関連する。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、リウマチ性関節炎である。いくつかの側面において、TLRインヒビターは、リウマチ性関節炎の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、多発性硬化症である。いくつかの側面において、TLRインヒビターは、多発性硬化症の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、ループスである。いくつかの側面において、TLRインヒビターは、ループスの1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、膵炎である。いくつかの側面において、TLRインヒビターは、膵炎の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの側面において、自己免疫疾患は、糖尿病である。いくつかの側面において、TLRインヒビターは、糖尿病の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの側面において、疾患は、シェーグレン疾患である。いくつかの側面において、TLRインヒビターは、シェーグレン疾患の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの変形において、免疫応答は、炎症性障害に関連する。いくつかの側面において、TLRインヒビターは、炎症性障害の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの変形において、免疫応答は、慢性の病原体刺激に関連する。いくつかの側面において、TLRインヒビターは、慢性の病原体刺激の1以上の症状を抑制するのに有効である。いくつかの変形において、免疫応答は、HIVでの感染に起因するウイルス性疾患に関連する。いくつかの側面において、TLRインヒビターは、HIVでの感染に起因するウイルス性疾患の1以上の症状を抑制するのに有効である。いずれかの変形において、TLRインヒビターは、TLR7、TLR8、およびTLR9のうち1種以上のための阻害性モチーフを含むポリヌクレオチドである。

20

30

40

## 【 0 1 4 6 】

個体へのTLRインヒビターの投与を伴う方法のいずれかのいくつかの態様において(例として、免疫応答を阻害するか、自己免疫疾患または炎症性障害を処置するか、または予防する方法等)、TLRインヒビターは、治療的に許容し得る安全性プロファイルを有する。TLRインヒビターは、例えば、肝臓、腎臓、膵臓、または他の器官の許容し得る程度に低い(もしあれば)毒性を包含する治療的に許容し得る組織学的プロファイルを有する。時折、ポリヌクレオチドは、肝臓、腎臓および膵臓などのある器官に対する毒性と関連する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、予測しないかつ有利な安全性プロファイルを有する。いくつかの態様において、安全性プロファイルは、毒性、組織

50

学的プロファイル、および/または壊死（例として、肝臓、腎臓および/または心臓）の評価を包含する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、治療的に許容し得るレベルの毒性を有する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、他のTLRインヒビターと比較して低減されたレベルの毒性を有する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、処置された個体の当初の体重と比較して、体重の治療的に許容し得る低減を誘導する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、総体重において5%、7.5%、10%、12.5、または15%未満の低減を誘導する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、治療的に許容し得る組織学プロファイルを有する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、例えば、参照TLRインヒビターと比較して、より良好な（例として、より低い重症度スコア）組織学プロファイルを有する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、例えば、肝臓、腎臓および/または心臓の評価の際、より良好な（例として、より低い重症度スコア）組織学プロファイルを有する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、治療的に許容し得る壊死スコアを有する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、例えば、参照TLRインヒビターと比較して、低減された壊死および/またはより良好な（例として、より低い）壊死スコアを有する。いくつかの態様において、TLRインヒビターは、例えば、参照TLRインヒビターと比較して、低減された腎細胞および/または肝細胞の壊死スコア、および/またはより良好な腎細胞および/または肝細胞の壊死スコアを有する。

10

**【0147】**

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

20

**【0148】**

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

30

**【0149】**

様々な態様において、式(I)および関連式で表される化合物は、約5μM未満、好ましくは約1μM未満、さらにより好ましくは約0.100μM未満のTLR7/8へ結合するためのIC<sub>50</sub>を呈する。

40

**【0150】**

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

**【0151】**

宿主または患者は、いずれの哺乳動物種、例えば霊長類種、具体的にはヒト；マウス、

50

ラットおよびハムスターを包含する、齧歯動物；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコ等にも属し得る。動物モデルは、実験的調査の対象となるものであって、ヒト疾患の処置のためのモデルを提供する。

【 0 1 5 2 】

シグナル伝達経路の同定のため、および様々なシグナル伝達経路間の相互作用の検出のため、様々な科学者が、好適なモデルまたはモデル系、例えば細胞培養モデルおよびトランスジェニック動物のモデルを開発してきた。シグナル伝達カスケードのあるステージの決定のため、相互作用する化合物は、シグナルをモジュレートするために利用され得る。本発明による化合物はまた、動物および／または細胞培養モデルにおいて、あるいは本出願に言及される臨床疾患において、T L R 7 / 8 依存性のシグナル伝達経路を試験するための試薬としても使用され得る。

10

【 0 1 5 3 】

その上、予防的または治療的処置および／またはモニタリングのための医薬の生産のための式( I )に従う化合物およびその誘導体の使用に関する本明細書の次の教示は、T L R 7 / 8 活性の阻害のための化合物の使用に対して制限なく、有効(valid)かつ適用可能であると考えられる。

【 0 1 5 4 】

本発明はまた、T L R 7 / 8 活性によって引き起こされるか、媒介されるか、および／または伝播される疾患の予防的または治療的処置および／またはモニタリングのための、式( I )に従う化合物および／またはこれらの生理学的に許容し得る塩の使用にも関する。さらにまた、本発明は、T L R 7 / 8 活性によって引き起こされるか、媒介されるか、および／または伝播される疾患の予防的または治療的処置および／またはモニタリングのための医薬の生産のための、式( I )に従う化合物および／またはこれらの生理学的に許容し得る塩の使用に関する。ある態様において、本発明は、T L R 7 / 8 媒介障害の予防的または治療的処置のための医薬の生産のための、式 I に従う化合物またはその生理学的に許容し得る塩の使用を提供する。

20

【 0 1 5 5 】

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

30

【 0 1 5 6 】

本発明に従う式( I )で表される化合物は、疾患の発病前またはその後に、1回または数回投与されることで、治療として作用し得る。本発明に関する使用の先述の化合物および医薬品は、治療的処置のために具体的に使用される。治療的に関係する効果は、障害の1以上の症状をある程度緩和するか、あるいは疾患または病理学的状態に関連するかまたはその原因となる1以上の生理学的または生化学的パラメータを、部分的にまたは完全に、正常に戻す。モニタリングは、例として、応答をブーストして疾患の病原体および／または症状を完全になくすために、化合物が区別できる間隔で投与されるという条件で、ある種の処置と考えられる。同一の化合物または異なる化合物のいずれかが、適用され得る。本発明の方法はまた、障害を発症する可能性を低減するためにも、またはT L R 7 / 8 活性に関連する障害の発生を前もって予防するためさえも、またはその生じて継続する症状を処置するために、使用され得る。

40

【 0 1 5 7 】

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

【 0 1 5 8 】

50

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

【 0 1 5 9 】

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

10

【 0 1 6 0 】

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

【 0 1 6 1 】

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

20

【 0 1 6 2 】

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

30

40

【 0 1 6 3 】

いくつかの態様において、コルチコステロイドは、1 日あたり約 0 . 0 0 1 m g ~ 1 m g、0 . 5 m g ~ 1 m g、1 m g ~ 2 m g、2 m g ~ 2 0 m g、2 0 m g ~ 4 0 m g、4

50

0 ~ 80 mg、80 ~ 120 mg、120 mg ~ 200 mg、200 mg ~ 500 mg、または500 mg ~ 1000 mgの間のいずれかで投与される。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、1日あたり約0.1 mg/kg ~ 0.5 mg/kg、0.5 mg/kg ~ 1 mg/kg、1 mg/kg ~ 2 mg/kg、2 mg/kg ~ 5 mg/kg、5 mg/kg ~ 10 mg/kg、10 mg/kg ~ 15 mg/kg、15 mg/kg ~ 20 mg/kg、20 mg/kg ~ 25 mg/kg、25 mg/kg ~ 35 mg/kg、または35 mg/kg ~ 50 mg/kgの間のいずれかで投与される。

#### 【0164】

いくつかの態様において、併用治療において使用されるTLRインヒビターは、送達されるTLRインヒビターの量で与えられるが、例えば、約0.1 ~ 10 mg/kg、0.5 ~ 10 mg/kg、1 ~ 10 mg/kg、0.1 ~ 20 mg/kg、0.1 ~ 20 mg/kg、または1 ~ 20 mg/kgであってもよい。

#### 【0165】

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

#### 【0166】

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

#### 【0167】

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

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

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

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

ボレロキシンなど；

微小管修飾因子：カバジタキセル、ドセタキセル、エリブリン、イクサベピロン、パクリタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ビンフルニン；フォスプレタブリン、テセタキセル(tesetaxel)など；

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

10

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

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

20

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

小分子キナーゼインヒビター：クリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ボスチニブ、ゲフィチニブ、アキシチニブ；アフアチニブ、アリセルチブ、ダブラフェニブ、ダコミチニブ、ディナシクリブ、ドビチニブ、エンザスタウリン、ニンテダニブ、レンバチニブ、リニファニブ、リンシチニブ、マシチニブ、ミドスタウリン、モテサニブ、ネラチニブ、オランチニブ、ペリフォシン、ポナチニブ、ラドチニブ、リゴサチブ、ティピファニブ、チバンチニブ、チボザニブ、トラメチニブ、ピマセルチブ、プリバニブアラニナート、セジラニブ、アパチニブ<sup>4</sup>、カボザンチニブS - マラート<sup>1,3</sup>、イブルチニブ<sup>1,3</sup>、イコチニブ<sup>4</sup>、ブパルリシブ<sup>2</sup>、シパチニブ(cipatinib)<sup>4</sup>、コピメチニブ<sup>1,3</sup>、イデラリシブ<sup>1,3</sup>、フェドラチニブ<sup>1</sup>、XL-647<sup>4</sup>など；

30

光増感剤：メトキサレン<sup>3</sup>；ポリフィマーナトリウム、タラポルフィン、テモポルフィンなど；

抗体：アレムツズマブ、ベシレソマブ、ブレンツキシマブ ベドチン、セツキシマブ、デノスマブ、イピリムマブ、オフアツマブ、パニツマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、ペルツズマブ<sup>2,3</sup>；カツマキソマブ、エロツズマブ、エブラツズマブ、ファーレッツズマブ、モガムリズマブ、ネシツマブ、ニモツズマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オレゴボマブ、ラムシルマブ、リロツマブ、シルツキシマブ、トシリズマブ、ザルツマブ、ザノリムマブ、マツズマブ、ダロツズマブ<sup>1,2,3</sup>、オナルツズマブ<sup>1,3</sup>、ラコツモマブ(racotumomab)<sup>1</sup>、タバルマブ<sup>1,3</sup>、EMD-525797<sup>4</sup>、ニボルマブ<sup>1,3</sup>など；

40

サイトカイン：アルデスロイキン、インターフェロン アルファ<sup>2</sup>、インターフェロン アルファ 2 a<sup>3</sup>、インターフェロン アルファ 2 b<sup>2,3</sup>；セルモロイキン、タソネルミン、テセロイキン、オペレルベキン<sup>1,3</sup>、組み換えインターフェロン ベータ - 1 a<sup>4</sup>など；

薬物コンジュゲート：デニロイキンジフチトクス、イブリツモマブ チウキセタン、ヨーベングアン(iobenguane) I 1 2 3、プレドニムスチン、トラスツズマブ エムタンシン、エ

50



ストラムスチン、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、アフリベルセプト；シントレデキン ベ  
ストクス、エドトレオチド、イノツズマブ オゾガマイシン、ナプツモマブ エスタフェ  
ナトクス、オボルツズマブ モナトクス、テクニチウム ( 9 9 m T c ) アルシツモマブ<sup>1,3</sup>  
、ピンタフォリド<sup>1,3</sup>など；

ワクチン：シブリューセル<sup>3</sup>；ピテスペン<sup>3</sup>、エメベピムト - S<sup>3</sup>、オンコバックス(oncoV  
AX)<sup>4</sup>、リンドペピムト<sup>3</sup>、トロバックス(troVax)<sup>4</sup>、MGN-1601<sup>4</sup>、MGN-1703<sup>4</sup>など；  
ならびに

その他：アリトレチノイン、ベキサロテン、ボルテゾミブ、エベロリムス、イバンドロン  
酸、イミキモド、レナリドミド、レンチナン、メチロシン、ミファムルチド、パミドロン  
酸、ペグアスバルガーゼ、ペントスタチン、シブリューセル<sup>3</sup>、シゾフィラン、タミバロ  
テン、テムシロリムス、サリドマイド、トレチノイン、ビスモデギブ、ゾレドロン酸、ボ  
リノスタット；セレコキシブ、シレンジタイド、エンチノスタット、エタニダゾール、ガ  
ネテスピブ、イドロノキシル、イニパリブ、イキサゾミブ、ロニダミン、ニモラゾール、  
パラピノスタット、ペレチノイン、プリチデブシン、ポマリドミド、プロコダゾール(pro  
codazol)、リダフォロリムス、タスキニモド、テロトリストアット、サイマルファシン、チ  
ラパザミン、トセドスタット、トラベデルセン、ウベニメクス、バルスポダール、ゲンデ  
イシン<sup>4</sup>、ピシバニール<sup>4</sup>、レオライシン<sup>4</sup>、レタスピマイシン塩酸塩<sup>1,3</sup>、トレバナニブ<sup>2</sup>  
<sup>3</sup>、ピリルジン<sup>4</sup>、カーフィルゾミブ<sup>1,3</sup>、エンドスタチン<sup>4</sup>、イムノコテル(immucothel)  
<sup>4</sup>、ベリノスタット<sup>3</sup>、MGN-1703<sup>4</sup>。

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

#### 【 0 1 6 8 】

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

#### 【 0 1 6 9 】

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

するがこれに限定されない併用治療は、感染性疾患の処置において使用される。

【0170】

いくつかの態様において、TLRインヒビターとコルチコステロイドとの組み合わせを包含するがこれに限定されない併用治療は、自己免疫疾患または炎症性障害の処置において使用される。いくつかの態様において、自己免疫疾患は、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、自己免疫皮膚疾患、多発性硬化症、膵炎、糸球体腎炎、腎盂炎、硬化性胆管炎、およびI型糖尿病から選択されるがこれらに限定されない。いくつかの態様において、自己免疫疾患は、シェーグレン疾患である。

【0171】

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

10

【0172】

キットは、本明細書に記載のと通りのTLRインヒビター（またはTLRインヒビターを含む製剤）、および一連の指示、一般に書面による指示を含む1以上の容器を含んでもよいが、意図する処置（例として、TLR7および/またはTLR8アゴニストに対する応答の抑制、TLR7および/またはTLR8依存性の免疫応答の抑制、自己免疫疾患の1以上の症状を回復させること、慢性炎症性疾患の症状を回復させること、ウイルスに対する応答におけるサイトカイン産生を減少させること、および/またはTLR7および/またはTLR8によって媒介される疾患または障害の1以上の症状を処置および/または

20

【0173】

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

30

【0174】

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

40

【0175】

化合物および組成物は、本発明の方法に従うと、上に提供される障害を処置するのにまたはその重症度を低めるのに有効な、いずれの量およびいずれの投与のルートをも使用して投与される。要求される厳密な量は、対象の種、年齢、および総体的な状態、感染症の重症度、具体的な剤、その投与のモード等に依存して対象次第で変動するであろう。本発

50

明の化合物は、好ましくは、投与の容易さおよび投薬量の一様性から、投薬量単位形態で製剤化される。本明細書に使用されるとき表現「投薬量単位形態」は、処置されることになっている患者に適切な剤の物理的に個別の単位を指す。しかしながら、本発明の化合物および組成物の毎日の総使用量が、妥当な医学的判断の範囲内で担当医によって決められるであろうことは理解されるであろう。いずれの具体的な患者または生命体にとって有効な特定の用量レベルは、処置される障害および障害の重症度；採用される特定の化合物の活性；採用される特定の化合物；患者の年齢、体重、総体的な健康、性別および食生活；採用される特定の化合物の投与の時間、投与のルート、および排出速度；処置の期間；採用される特定の化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物、および医術において周知の同様の因子を包含する様々な因子に依存するであろう。

10

**【0176】**

本発明の薬学的に許容し得る組成物は、ヒトおよび他の動物へ、経口的に、経直腸的に、非経口的に、大槽内に、腔内に(intravaginally)、腹腔内に、局所的に(粉末、軟膏、または点滴薬(drops)によるように)、口腔に、処置される感染症の重症度に依存して、経口スプレーまたは経鼻スプレーあるいは同種のものとして、投与され得る。ある態様において、本発明の化合物は、所望の治療効果をえるために、1日あたり約0.01mg/kg体重(対象の)~約100mg/kg、好ましくは約1mg/kg体重(対象の)から約50mg/kgまでの投薬量レベルにて、1日につき1回以上、経口的にまたは非経口的に投与される。

**【0177】**

20

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

30

**【0178】**

ある態様において、医薬製剤は、投薬量単位あたりの活性成分の既定量を含む、投薬量単位の形態で投与され得る。かかる単位は、処置される疾患の状態、投与の方法、および患者の年齢、重量および状態に依存して、例えば、0.5mg~1g、好ましくは1mg~700mg、具体的に好ましくは5mg~100mgの本発明による化合物を含み得るか、あるいは医薬製剤は、投薬量単位あたりの既定量の活性成分を含む投薬量単位の形態で投与され得る。好ましい投薬量単位の製剤は、上に指し示されたとおりの毎日の用量または部分用量あるいは活性成分の対応するその画分を含む製剤である。さらにまた、このタイプの医薬製剤は、医薬分野において一般に知られているプロセスを使用して調製され得る。

40

**【0179】**

経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容し得るエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤を包含するが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、液体剤形は任意に、例えば、水または他の溶媒などの、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジル安息香酸、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(とりわけ、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、およびゴマ油)、グリセロ

50

ール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどの可溶化剤および乳化剤、およびこれらの混合物を含有する。不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤などのアジュバント、甘味剤、香味剤、および着色剤をも包含する。

【0180】

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

【0181】

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

【0182】

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

【0183】

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

【0184】

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

ルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤および丸薬のケースにおいて、剤形はまた任意に、緩衝剤をも含む。

【 0 1 8 5 】

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

10

【 0 1 8 6 】

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

20

【 0 1 8 7 】

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

30

【 0 1 8 8 】

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

40

【 0 1 8 9 】

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

【 0 1 9 0 】

本発明の化合物は、TLR7/8の生物学的な役割を理解するためのユニークなツール(TLR7/8の産生およびTLR7/8の相互作用に影響を及ぼすと、およびそれらに

50

よって影響を及ぼされると考えられる多数の因子の評価を包含する)としてin-vitroで有用である。本化合物はまた、T L R 7 / 8 と相互作用する他の化合物の開発にも有用である。なぜなら、本化合物は、その開発を容易にする重要な構造 - 活性相関 (S A R) 情報を提供するからである。T L R 7 / 8 へ結合する本発明の化合物は、生細胞から、固定細胞から、生体液から、組織ホモジネートから、精製された天然の生体材料等から、T L R 7 / 8 を検出するための試薬として使用され得る。例えば、かかる化合物を標識することによって、T L R 7 / 8 を発現する細胞を同定し得る。加えて、それらのT L R 7 / 8 に対する結合能に基づき、本発明の化合物は、in-situ染色、F A C S (蛍光活性化セルソーティング)、ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動 (S D S - P A G E)、E L I S A (酵素結合免疫吸着アッセイ) 等、酵素精製において、または透過性細胞内部にT L R 7 / 8 を発現する細胞を精製することにおいて、使用され得る。本発明の化合物はまた、様々な医学研究および診断的使用のための商業的な研究試薬としても利用され得る。かかる使用は、以下：様々な機能アッセイにおけるT L R 7 / 8 候補インヒビターの活性を定量化するための較正標準としての使用；化合物のランダムスクリーニングにおける、すなわちT L R 7 / 8 リガンドの新しいファミリーを探すことにおけるブロック試薬としての使用、化合物は、現在クレームされているT L R 7 / 8 化合物の回収をブロックするために使用され得る；T L R 7 / 8 との共結晶における使用、すなわち本発明の化合物は、T L R 7 / 8 へ結合している化合物の結晶を形成させることで、X線結晶構造解析によって酵素/化合物の構造の決定を可能にするであろう；他の研究および診断的適用、ここでT L R 7 / 8 は、好ましくは活性化されるか、またはかかる活性化は、T L R 7 / 8 インヒビター等の既知の分量に対して好都合に較正される；細胞におけるT L R 7 / 8 の発現を決定するためのプローブとしてのアッセイにおける使用；ならびに、T L R 7 / 8 結合リガンドと同じ部位へ結合する化合物を検出するためのアッセイを開発すること、を包含するが、これらに限定されない。

10

20

#### 【0191】

本発明の化合物は、それら自体、および/または処置の有効性の診断のための身体測定と組み合わせて、のいずれかで適用され得る。該化合物を含有する医薬組成物およびT L R 7 / 8 に媒介される状態を処置するための該化合物の使用は、ヒトまたは動物に関わらず健康状態(the state of health)の直接かつ即時の改善を引き起こす広範囲の治療に対する有望な新規アプローチである。経口的にバイオアベイラブルであり、かつ活性のある新しい本発明の化学成分(chemical entities)は、患者にとっての利便性および医師にとってのコンプライアンスを改善する。

30

#### 【0192】

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

#### 【0193】

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

40

#### 【0194】

生体試料におけるT L R 7 / 8、またはその突然変異体、活性のモジュレーションは、当業者に知られている様々な目的にとって有用である。かかる目的の例は、輸血、臓器移植、生物標本の保管、および生物学的アッセイを包含するが、これらに限定されない。

#### 【0195】

例示

下の例において描かれているとおり、ある例示態様において、化合物を、以下の一般手

50

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

#### 【0196】

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

#### 【0197】

そのように指し示されない限り、すべての温度を、（セ氏度）で表現する。

10

#### 【0198】

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

#### 【0199】

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

20

#### 【0200】

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

30

#### 【0201】

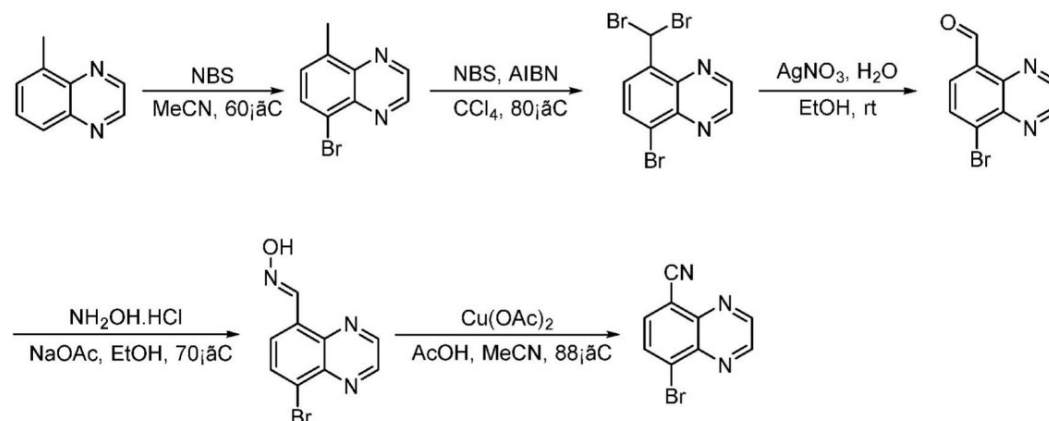
一般に、本発明の式（I）および関連式に従う化合物は、容易に入手可能な出発材料から調製され得る。かかる出発材料が市販されていない場合、それらは、標準的な合成技術によって調製されてもよい。一般に、式（I）および関連式で表されるいずれの個々の化合物にとっての合成経路は、各分子の特定の置換基に依存するであろう。かかる因子は当業者に解されるものである。例において下分に記載されている以下の一般の方法および手順は、式（I）および関連式で表される化合物を調製するために採用されてもよい。温度、溶媒、または共試薬(co-reagents)などの以下のスキームに描かれている反応条件は、例として与えられているだけであ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

40

中間体1： 8-プロモキノキサリン-5-カルボニトリル

50

## 【化 4 0】



10

## 【 0 2 0 2】

5 - ブロモ - 8 - メチルキノキサリン :  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( 80 mL ) 中 5 - メチルキノキサリン ( 9.50 g、65.97 mmol ) の溶液へ、1 - ブロモピロリドン - 2, 5 - ジオン ( 27.00 g、151.74 mmol ) を室温にて加えた。その結果得られた溶液を 60 にて 16 h 撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を酢酸エチル ( 500 mL ) で希釈した。混合物中の不溶性の固体を濾別して、濾過物をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去することで、5 - ブロモ - 8 - メチルキノキサリンが茶色固体 ( 6.00 g、41% ) として産生された。MS :  $m/z = 222.9 [M+H]^+$ 。

20

## 【 0 2 0 3】

5 - ブロモ - 8 - (ジブロモメチル) キノキサリン :  $\text{CCl}_4$  ( 200 mL ) 中 5 - ブロモ - 8 - メチルキノキサリン ( 6.00 g、27.02 mmol ) の溶液へ、NBS ( 19.23 g、108.08 mmol ) および AIBN ( 0.71 g、4.32 mmol ) を室温にて加えた。その結果得られた溶液を次いで、80 にて 16 h 撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を酢酸エチル ( 500 mL ) で希釈した。混合物中の不溶性の固体を濾別し、次いで濾過物をブラインで洗浄して  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、残渣を石油エーテル ( 0% ~ 5% 勾配 ) 中  $\text{EtOAc}$  で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、5 - ブロモ - 8 - (ジブロモメチル) キノキサリンが淡黄色固体 ( 7.15 g、70% ) として産出された。MS :  $m/z = 378.7 [M+H]^+$ 。

30

## 【 0 2 0 4】

8 - ブロモキノキサリン - 5 - カルバルデヒド : エタノール ( 290 mL ) 中 5 - ブロモ - 8 - (ジブロモメチル) キノキサリン ( 13.50 g、35.71 mmol ) の溶液へ、水 ( 90 mL ) 中  $\text{AgNO}_3$  ( 24.27 g、142.86 mmol ) の溶液を室温にて滴加した。その結果得られた混合物を次いで、室温にて 1 h 撹拌した。反応が済んだとき、反応混合物を  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( 300 mL ) で希釈したら沈殿が起こった。沈殿物を濾別し、濾過物を減圧下で濃縮したことで、8 - ブロモキノキサリン - 5 - カルバルデヒドが黄色固体 ( 10.00 g、粗製物 ) として産生された。MS :  $m/z = 236.8 [M+H]^+$ 。

40

## 【 0 2 0 5】

( E ) - 8 - ブロモキノキサリン - 5 - カルバルデヒドオキシム : エタノール ( 100 mL ) 中 8 - ブロモキノキサリン - 5 - カルバルデヒド ( 10 g、粗製物 ) の溶液へ、 $\text{NaOAc}$  ( 6.34 g、73.42 mmol ) および  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  ( 3.12 g、42.65 mmol ) を室温にて加えた。その結果得られた混合物を 70 にて 3 h 撹拌した。反応が済んだとき、反応混合物中の不溶性の固体を 70 にて濾別し、次いで濾過物を 0 まで冷却したら沈殿が起こった。沈殿物を濾過によって収集し、オープン中で乾燥させたことで、( E ) - N - [ ( 8 - ブロモキノキサリン - 5 - イル ) メチリデン ] ヒ

50



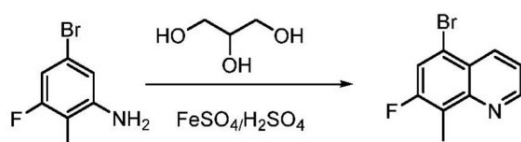
ドロキシルアミンが黄色固体 ( 2 . 9 6 g、2 ステップで 3 3 % ) として産生された。MS :  $m/z = 253.9 [M+H]^+$ 。

【 0 2 0 6 】

8 - ブロモキノキサリン - 5 - カルボニトリル : アセトニトリル ( 2 0 m L ) 中 ( E ) - N - [ ( 8 - ブロモキノキサリン - 5 - イル ) メチリデン ] ヒドロキシルアミン ( 3 . 4 7 g、1 3 . 8 2 m m o l ) の溶液へ、 $Cu(OAc)_2$  ( 5 7 7 m g、3 . 1 8 m m o l ) および酢酸 ( 1 . 2 4 g、2 0 . 7 3 m m o l ) を室温にて加えた。その結果得られた混合物を 8 8 にて 1 5 h 撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物をアセトニトリル ( 1 0 m L ) で希釈した。混合物中の不溶性の固体を濾別して、濾過物を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル ( 0 % ~ 1 5 % 勾配 ) 中  $EtOAc$  で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、8 - ブロモキノキサリン - 5 - カルボニトリルが黄色固体 ( 1 . 2 2 g、3 8 % ) として産生された。MS :  $m/z = 235.8 [M+H]^+$ 。

中間体 2 : 5 - ブロモ - 7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン

【 化 4 1 】

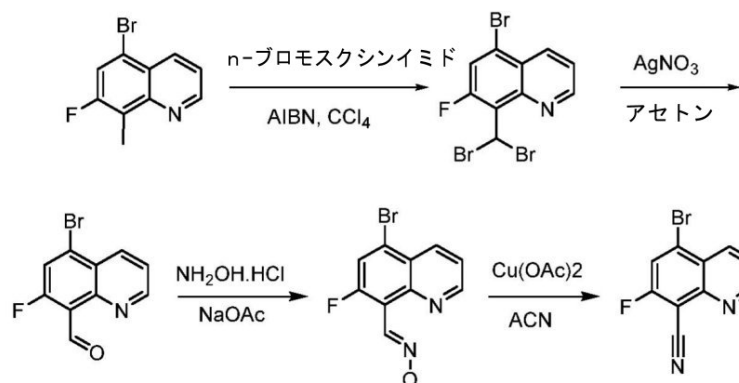


【 0 2 0 7 】

5 - ブロモ - 7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン : 2 0 0 m l フラスコ中の 5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチル - フェニルアミン ( 1 0 . 0 0 g ; 4 9 . 0 1 m m o l ) へ、グリセロール ( 1 4 . 4 4 m l ; 1 9 6 . 0 4 m m o l )、硫酸鉄 ( i i ) 七水和物 ( 2 . 7 3 g ; 9 . 8 0 m m o l )、および硫酸 ( 1 5 . 9 9 m l ; 2 9 4 . 0 6 m m o l ) を加えた。混合物を 1 2 5 にて 4 h r 撹拌した。完了した反応物を室温まで冷却して、2 0 0 m l の D C M で希釈した。2 N 水酸化ナトリウム ( 2 6 9 m l ; 5 3 9 . 1 1 m m o l ) を、その後もう 1 0 0 m l の D C M を、氷浴で冷却された混合物へゆっくり加えた。混合物を r t にて 3 0 m i n s 撹拌した。分離された有機層をブラインで洗浄し、乾燥させて濃縮した。粗製の茶色油を Biotage シリカゲルカラム ( 3 4 0 g、E A / ヘキサン 1 0 ~ 3 5 % で溶出された ) によって精製することで、表題の化合物が白色固体 ( 6 . 0 g、収率 5 1 % ) として産生された。MS :  $m/z = 241 [M+H]^+$ 。

中間体 3 : 5 - ブロモ - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルボニトリル

【 化 4 2 】



【 0 2 0 8 】

5 - ブロモ - 8 - ジブロモメチル - 7 - フルオロ - キノリン : 5 - ブロモ - 7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン ( 2 0 0 0 m g ; 8 . 3 3 m m o l ) および n - ブロモスクシンイミド ( 3 7 4 4 m g ; 2 0 . 8 3 m m o l ) へ、 $CCl_4$  を、その後 2 , 2 ' - アゾビス ( 2 - メチルプロピオニトリル ) ( 2 0 5 m g ; 1 . 2 5 m m o l ) を加えた。混合物

を 80℃ にて終夜撹拌した。反応混合物を r t まで冷却し、濾過することで固体を除去した。濾過物を濃縮することで、表題の化合物が白色固体 ( 2800 mg、収率 4.5% ) として産生された。LC-MS ( M + 1 ) = 397 / 399。

【 0209 】

5 - ブロモ - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルバルデヒド : アセトン ( 200 ml ) および水 ( 40 ml ) 中 5 - ブロモ - 8 - ジブロモメチル - 7 - フルオロ - キノリン ( 11.00 g ; 27.65 mmol ) の撹拌溶液へ、AgNO<sub>3</sub> ( 11.74 g ; 69.12 mmol ) を R T にて加えた。混合物を R T にて 15 min 撹拌した。沈殿物を濾過によって除去して、DCM ( 100 ml ) で洗浄した。濾過物を 1 / 3 の体積まで濃縮し、次いで DCM ( 100 ml × 2 ) で抽出した。組み合わせられた有機相を濃縮することで、表題の化合物が黄色固体 ( 7.0 g、99% ) として産生された。これを次のステップ反応のために直接使用した。LC-MS ( M + 1 ) = 255。

【 0210 】

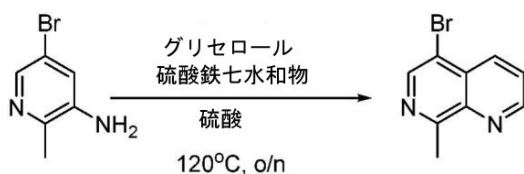
5 - ブロモ - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルバルデヒドオキシム : エタノール ( 300 ml ) 中の 5 - ブロモ - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルバルデヒド ( 7.00 g ; 27.55 mmol ) へ、NaOAc ( 4.52 g ; 55.11 mmol ) を、その後 NH<sub>2</sub>OH・HCl ( 2.30 g ; 33.06 mmol ) を加えた。混合物を 70℃ にて 2 hr 撹拌した。完了した反応物を冷却し、濾過してエタノールで洗浄することで固体を除去した。濾過物を濃縮することで、表題の化合物が淡黄色固体 ( 7.2 g、収率 97% ) として産生された。これを次のステップ反応のために直接使用した。LC-MS ( M + 1 ) = 270。

【 0211 】

5 - ブロモ - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルボニトリル : ACN ( 20 ml ) 中 5 - ブロモ - 7 - フルオロ - キノリン - 8 - カルバルデヒドオキシム ( 6.00 g ; 22.30 mmol ) へ、Cu(OAc)<sub>2</sub> ( 1.01 g ; 5.57 mmol ) および CH<sub>3</sub>COOH ( 1.28 ml ; 22.30 mmol ) を加えた。混合物を 2 hr 還流させた。LCMS が、所望の生成物 ( ~ 60% ) および副生成物の形成を示した。反応混合物を冷却して濃縮した。残渣を、100 ml の EA および 30 ml の 5% aq. NaHCO<sub>3</sub> に溶解した。分離された水性層を 50 ml の EA で抽出した。組み合わせられた有機層をブラインで洗浄し、乾燥して濃縮した。粗製物を Biotage シリカゲルカラム ( 200 g、EA / ヘキサン 0 ~ 60% で溶出する ) で精製することで、表題の化合物 ( 1230 mg、収率 22% ) が産生された。LC-MS ( M + 1 ) = 252。

中間体 4 : 5 - ブロモ - 8 - メチル - [ 1 , 7 ] ナフチリジン

【 化 43 】



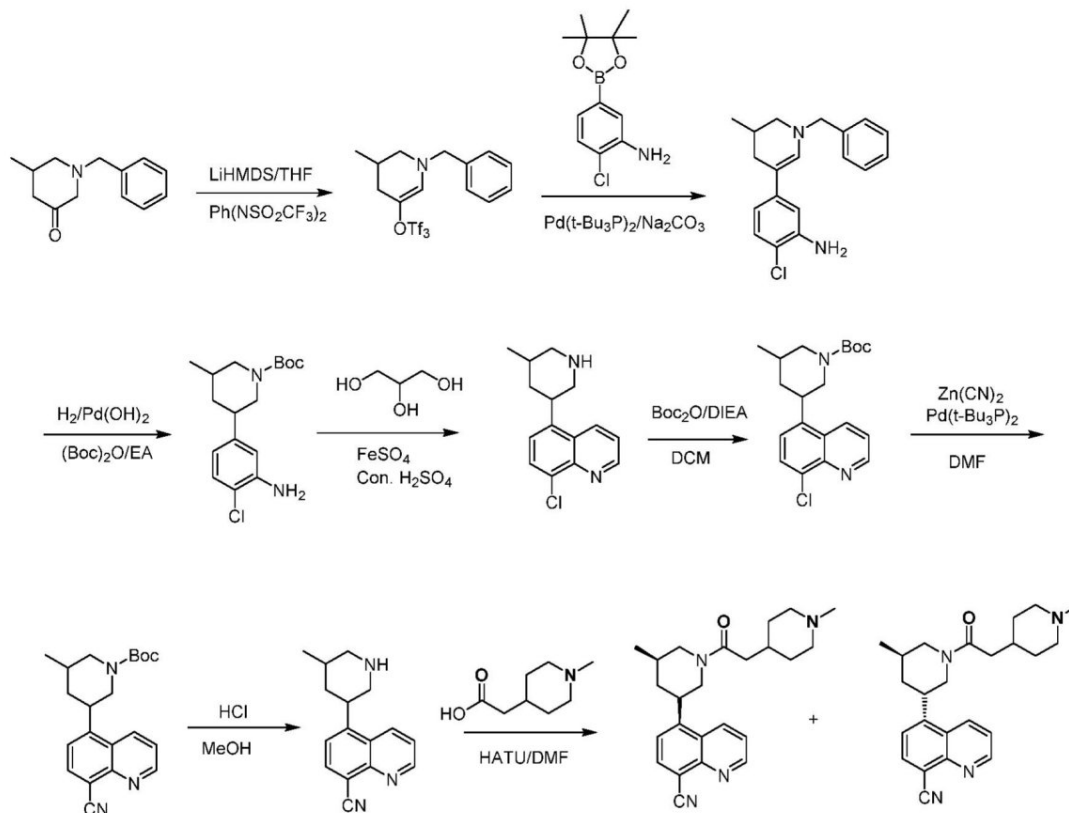
【 0212 】

5 - ブロモ - 8 - メチル - [ 1 , 7 ] ナフチリジン : 5 - ブロモ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルアミン ( 3.00 g ; 16.0 mmol )、グリセロール ( 4.7 mL ; 64.1 mmol )、硫酸鉄 ( ii ) 七水和物 ( 892 mg ; 3.2 mmol ) の混合物へ、硫酸 ( 5.6 mL ; 96.2 mmol ) を滴加した。その結果得られた混合物を 120℃ にて終夜加熱した。反応混合物を氷、2 N の水酸化ナトリウム溶液、酢酸エチルおよびジクロロメタンで処置した。濾過して暗褐色固体を除去した後、有機層を分離してブラインで洗浄し、乾燥させて濃縮した。粗製物を、酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製することで、5 - ブロモ - 8 - メチル - [ 1 , 7 ] ナフチリジン ( 470 mg、13% ) が得られた。MS : m / z = 224 [ M + H ]

+。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.14 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.72 (s、1H)、8.50 (dd、J = 8.6、1.6 Hz、1H)、7.96 (dd、J = 8.5、4.1 Hz、1H)、2.95 (s、3H)。

例1：化合物1 (cis-5-メチル-1-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル}-キノリン-8-カルボニトリル) および化合物2 (trans-5-メチル-1-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル}-キノリン-8-カルボニトリル) の合成

【化44】



【0213】

トリフルオロ-メタンスルホン酸1-ベンジル-5-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-3-イルエステル：THF (100 ml) 中1-ベンジル-5-メチル-ピペリジン-3-オン (7.00 g; 34.44 mmol) の溶液を、-78℃まで冷却し、[ビス(トリメチルシリル)アミノ]リチウム (37.88 ml; 37.88 mmol) (ヘキサン中1.0 M) を30 min の間滴加し、混合物を約30 min 攪拌して、50 ml のTHF 中N,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリン (12.917 g、36.16 mmol) の溶液を-78℃にて加えた。添加が完了した後、得られた混合物を同じ温度にて、さらにおよそ10 min 攪拌し、次いで約0℃まで約3 hr 加温させた。反応物を1 ml の飽和NaHCO<sub>3</sub> 溶液でクエンチして、混合物を濃縮した。残渣を、Biotageシリカゲルカラム (340 g、ヘキサン/E A 0~20% で溶出された) によって精製することで、表題の化合物 (12 g、定量的収率) が産生された。LC-MS (M+1) = 336。

【0214】

5-(1-ベンジル-5-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-クロロ-フェニルアミン：ジオキサン (150 ml) および水 (15 ml) 中のトリフルオロ-メタンスルホン酸1-ベンジル-5-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-3-イルエステル (6097 mg; 18.18 mmol)、2-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルアミン (4.61 g; 18.18 mmol)、炭酸ナトリウム (3.85 g

; 36.36 mmol) の混合物を脱気し、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(464 mg; 0.91 mmol)を加えた。混合物を45℃にて終夜撹拌した。反応混合物を濾過して、濾過物を濃縮した。粗製物をBiotageシリカゲルカラム(340 g、hex/EtOAc 0~35で溶出する)によって精製することで、表題の化合物(2700 mg、収率47.5%)が産生された。LC-MS(M+1)=313/315。

【0215】

3-(3-アミノ-4-クロロ-フェニル)-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: EtOAc(50 ml)中5-(1-ベンジル-5-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-クロロ-フェニルアミン(3210 mg; 10.26 mmol)の溶液へ、二炭酸ジ-tert-ブチル(2463 mg; 11.29 mmol)およびPd(OH)<sub>2</sub>/C(含水(wet))(2800 mg)を加えた。反応混合物を、70~60 psiにて5.5時間、パールシェーカー(par shake r)上に置いた。反応混合物を濾過した。濾過物を濃縮することで、表題の化合物が白色固体として産生された。これを次のステップ反応のために直接使用した。LC-MS(M+1)=325。

【0216】

8-クロロ-5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン: 50 ml フラスコ中の3-(3-アミノ-4-クロロ-フェニル)-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3400 mg; 10.47 mmol)へ、グリセロール(3.08 ml; 41.87 mmol)、硫酸鉄(ii)七水和物(581 mg; 2.09 mmol)、および硫酸(3.64 ml; 62.80 mmol)を加えた。反応混合物を120℃にて3 hr 撹拌した。完了した反応を、3.2 gのNaOHとともに氷水(100 g)でクエンチし、DCM(3×100 ml)で抽出した。組み合わせられた有機層を少量のブラインで洗浄し、乾燥させて濃縮することで、表題の化合物(2290 mg、収率83.3%)が産生された。LC-MS(M+1)=261。

【0217】

3-(8-クロロ-キノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: DCM(20 ml)中の8-クロロ-5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン(2290 mg; 8.78 mmol)へ、DIEA(2.36 ml; 13.17 mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(2299 mg; 10.54 mmol)を加えた。その結果得られた混合物をrtにて2 hr 撹拌した。反応混合物を濃縮して、Biotageシリカゲルカラム(50 g、ヘキサン/EtOAc 0~35%で溶出する)によって精製することで、表題の化合物(1000 mg、収率31.6%)が産生された。LC-MS(M+1)=361。

【0218】

3-(8-シアノ-キノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: DMF(10 ml)中の3-(8-クロロ-キノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(900 mg; 2.49 mmol)へ、シアン化亜鉛(585 mg; 4.99 mmol)を加えて脱気し、その後パラジウムトリtert-ブチルホスファン(254 mg; 0.50 mmol)を加えた。反応混合物を、130℃にて1 hr マイクロ波中に置いた。完了した反応物を濾過した。濾過物を濃縮し、Biotageシリカゲルカラム(50 g、ヘキサン/EtOAc 0~50%で溶出する)によって精製することで、表題の化合物(730 mg、収率83.3%)が産生された。LC-MS(M+1)=352。

【0219】

5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩: メタノール(1 ml)中3-(8-シアノ-キノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(730.00 mg; 2.08 mmol)の溶液へ、塩化水素(5.19 ml; 20.77 mmol)を加えた。その結果得ら

10

20

30

40

50

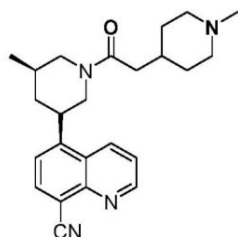
れた混合物をRTにて1hr攪拌した。完了した反応物を濃縮することで、表題の化合物が灰白色固体として産生された。これを次のステップ反応のために直接使用した。LC-MS ( $M+1$ ) = 252

【0220】

Cis- & Trans-5-メチル-1-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル}-キノリン-8-カルボニトリル：DMF (8 ml) 中の(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-酢酸(218.18 mg; 1.39 mmol)へ、HATU(492.51 mg; 1.30 mmol)を加えた。混合物を10mins攪拌し、次いでDIEA(0.66 ml; 3.70 mmol)、および5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩(300 mg; 0.93 mmol)を加えた。反応混合物をRTにて1hr攪拌した。完了した反応物を濃縮し、粗製物を分取HPLC(ベーシック、20~70% ACN/水で)によって生成することで、cis-5-メチル-1-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル}-キノリン-8-カルボニトリル(185 mg、収率51.2%)およびtrans-5-メチル-1-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル}-キノリン-8-カルボニトリル(30 mg、収率8.3%)が産生された。

10

【化45】



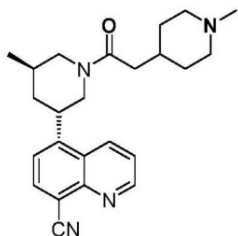
20

【0221】

化合物1：LC-MS ( $M+1$ ) = 391。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 9.12 (dd,  $J$  = 4.2、1.5 Hz、1H)、8.85 (td,  $J$  = 8.9、1.6 Hz、1H)、8.36 (dd,  $J$  = 7.6、5.7 Hz、1H)、7.86 - 7.59 (m、2H)、4.58 (dd,  $J$  = 28.7、12.4 Hz、2H)、3.98 (t,  $J$  = 12.0 Hz、1H)、3.48 (t,  $J$  = 11.6 Hz、1H)、2.86 - 2.57 (m、3H)、2.45 - 2.18 (m、3H)、2.12 (d,  $J$  = 13.0 Hz、3H)、2.01 (d,  $J$  = 11.5 Hz、1H)、1.93 - 1.73 (m、3H)、1.71 - 1.57 (m、3H)、1.32 - 1.03 (m、2H)、0.95 (dd,  $J$  = 20.5、6.5 Hz、3H)。

30

【化46】



40

【0222】

化合物2：LC-MS ( $M+1$ ) = 391。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 9.12 (td,  $J$  = 4.6、1.5 Hz、1H)、8.76 (dd,  $J$  = 8.8、1.5 Hz、1H)、8.34 (dd,  $J$  = 12.9、7.6 Hz、1H)、7.80 (dd,  $J$  = 8.7、4.2 Hz、1H)、7.69 (dd,  $J$  = 26.5、7.7 Hz、1H)、4.26 (dd,  $J$  = 12.9、3.7 Hz、2H)、3.91 (s、1H)、3.76 (dq,  $J$  = 9.0、4.7、4.0 Hz、1H)、3.52 (qd,  $J$  = 13.5、3.9 Hz、2H)、2.70 (dd,  $J$  = 32.9、11.1 Hz、2H)、2.36 (dd,  $J$  = 15.2、6.7 Hz、1H)、2.24 (ddd,  $J$  = 15.3、6.4、4.3 Hz

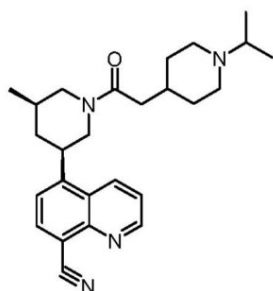
50

、1H)、2.20 - 1.96 (m、5H)、1.93 - 1.73 (m、3H)、1.73 - 1.40 (m、3H)、1.25 - 1.11 (m、1H)、1.07 (dd、J = 6.9、2.9 Hz、3H)。

【0223】

以下の化合物を類似したやり方で合成した：

【化47】



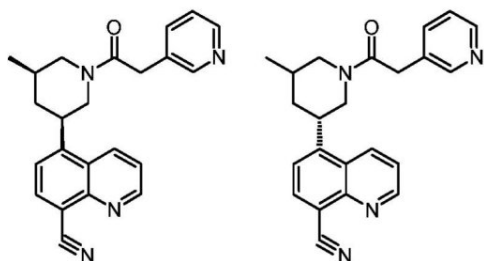
10

【0224】

化合物19 (cis-1-[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アセチル]-5-メチル-ピペリジン-3-イル}-キノリン-8-カルボニトリル)：5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩および(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-酢酸から。LC-MS (M+1) = 419。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12 (dd、J = 4.2、1.5 Hz、1H)、8.92 - 8.81 (m、1H)、8.36 (dd、J = 7.6、5.6 Hz、1H)、7.85 - 7.53 (m、2H)、4.58 (dd、J = 28.0、12.8 Hz、1H)、4.06 - 3.90 (m、1H)、3.66 (t、J = 11.6 Hz、1H)、3.49 (d、J = 11.8 Hz、1H)、2.86 - 2.54 (m、4H)、2.39 - 2.15 (m、2H)、2.06 (dt、J = 21.1、11.6 Hz、3H)、1.80 (d、J = 30.2 Hz、1H)、1.62 (ddd、J = 38.7、24.1、12.9 Hz、4H)、1.33 - 1.04 (m、3H)、1.04 - 0.78 (m、9H)。

20

【化48】



30

【0225】

化合物20 (cis-5-メチル-1-(2-ピリジン-3-イル-アセチル)-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル)および化合物21 (trans-5-メチル-1-(2-ピリジン-3-イル-アセチル)-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル)：5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩およびピリジン-3-イル-酢酸から。

40

【0226】

化合物20：LC-MS (M+1) = 371。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.05 (dt、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.84 (dd、J = 8.9、1.6 Hz、1H)、8.58 - 8.39 (m、4H)、8.24 (d、J = 7.6 Hz、2H)、7.89 - 7.78 (m、1H)、7.78 - 7.59 (m、4H)、7.52 - 7.30 (m、2H)、4.80 - 4.63 (m、2H)、4.25 - 4.06 (m、2H)、3.99 (s、2H)、3.94 - 3.79 (m、2H)、3.68 - 3.50 (m、2H)、3.49 - 3.37 (m、2H)、2.93 (dd、J = 13.6、11.5 Hz、1H)、2.81 - 2.68 (m、1H)、2.43 (t、J = 12.3 Hz、1H)、2.13 (t、J = 14.2 Hz、2H)、1.88 (s、2H)、1.74 (q、J = 11.9 Hz、1H)、1.59 (q、J = 12.0 Hz、1H)、1.06 (dd、J = 10.7、6.6 Hz、4H)。

【0227】

50

9.04 (td, J = 4.6、1.5 Hz、2H)、8.77 (dd, J = 8.8、1.6 Hz、1H)、8.57 - 8.48 (m、1H)、8.48 - 8.35 (m、3H)、8.20 (dd, J = 7.7、6.1 Hz、1H)、7.82 (dt、J = 7.9、1.9 Hz、1H)、7.78 - 7.61 (m、4H)、7.53 - 7.29 (m、2H)、4.43 (dd、J = 12.8、3.8 Hz、1H)、4.31 - 4.06 (m、1H)、4.06 - 3.84 (m、4H)、3.84 - 3.57 (m、4H)、3.43 - 3.35 (m、1H)、3.26 (dd, J = 13.3、3.6 Hz、1H)、2.31 - 2.01 (m、3H)、2.01 - 1.73 (m、2H)、1.17 (dd, J = 9.9、6.9 Hz、4H)。

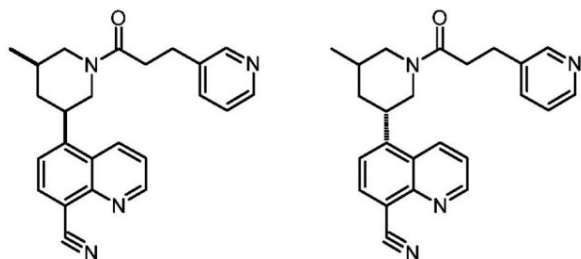
CN1CCCC1C(=O)N2CC(C)CC2c3ccc4nc5ccccc5cc4c3Cl

化合物 22 (1 - [3 - (8 - クロロ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - エタノン) : 1 - [3 - (8 - クロロ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - エタノンおよび 1 - メチル - 4 - ピペリジン酢酸から。LC-MS (M + 1) = 400。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.05 (s、1H)、8.76 (d、J = 8.7 Hz、1H)、8.00 - 7.89 (m、1H)、7.72 (s、1H)、7.54 (dd、J = 18.0、8.1 Hz、1H)、4.58 (dd、J = 31.6、12.6 Hz、1H)、3.97 (d、J = 13.6 Hz、1H)、3.56 (s、1H)、3.20 (s、1H)、2.79 - 2.64 (m、3H)、2.59 (d、J = 12.8 Hz、1H)、2.41 - 2.19 (m、3H)、2.11 (s、2H)、2.00 (s、1H)、1.82 (d、J = 14.3 Hz、3H)、1.64 (dd、J = 31.6、12.3 Hz、4H)、1.48 (d、J = 12.5 Hz、1H)、1.20 (q、J = 25.5、21.3 Hz、3H)、0.96 (dd、J = 19.4、6.4 Hz、3H)。

CN1CCCC1CCC(=O)N2CC(C)CC2c3ccc4c(c3)cnc4C#N

化合物 23 (5 - メチル - 1 - [ 3 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - プロピオニル ] - ピペリジン - 3 - イル } - キノリン - 8 - カルボニトリル) : 5 - ( 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - キノリン - 8 - カルボニトリル二塩酸塩および 3 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - プロピオン酸塩酸塩から。LC - MS ( M + 1 ) = 405。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9.11 (dd、J = 4.2、1.5 Hz、1H)、8.93 - 8.79 (m、1H)、8.36 (dd、J = 7.6、5.8 Hz、1H)、7.83 - 7.62 (m、2H)、4.56 (dd、J = 27.2、12.3 Hz、1H)、4.09 - 3.86 (m、1H)、3.68 (t、J = 11.8 Hz、1H)、3.59 - 3.38 (m、1H)、2.87 - 2.57 (m、3H)、2.47 - 2.28 (m、2H)、2.23 (t、J = 12.1 Hz、1H)、2.11 (d、J = 20.0 Hz、3H)、1.99 (s、1H)、1.79 (td、J = 22.5、20.3、12.4 Hz、3H)、1.72 - 1.61 (m、2H)、1.57 (dd、J = 11.0、5.6 Hz、1H)、1.45 (dt、J = 23.8、7.8 Hz、3H)、1.29 - 1.02 (m、3H)、0.95 (dd、J = 19.3、6.5 Hz、3H)。

## 【化 5 1】



## 【 0 2 3 0】

10

化合物 24 (cis-5-メチル-1-(3-ピリジン-3-イル-プロピオニル)-ピペリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル)および化合物 25 (trans-5-メチル-1-(3-ピリジン-3-イル-プロピオニル)-ピペリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル): 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩および 3-ピリジン-3-イル-プロピオン酸から。

## 【 0 2 3 1】

化合物 24: LC-MS ( $M+1$ ) = 385.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 9.03 (ddd,  $J = 7.6, 4.2, 1.5$  Hz, 1H), 8.75 (ddd,  $J = 40.4, 8.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.55 - 8.29 (m, 2H), 8.20 (dd,  $J = 7.6, 6.3$  Hz, 1H), 7.91 - 7.61 (m, 3H), 7.36 (dddd,  $J = 30.4, 7.8, 4.9, 0.9$  Hz, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 1H), 4.19 - 3.94 (m, 1H), 3.68 - 3.40 (m, 1H), 3.14 - 2.95 (m, 2H), 2.95 - 2.73 (m, 3H), 2.66 (dd,  $J = 12.7, 11.5$  Hz, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.43 (m, 2H), 1.03 (dd,  $J = 6.4, 3.6$  Hz, 3H).

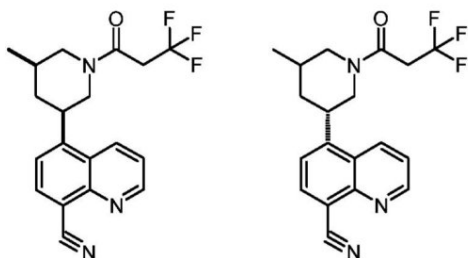
20

## 【 0 2 3 2】

化合物 25: LC-MS ( $M+1$ ) = 385.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 9.04 (dd,  $J = 4.2, 1.7$  Hz, 1H), 8.76 (dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.59 - 8.34 (m, 2H), 8.27 - 8.13 (m, 1H), 7.88 - 7.61 (m, 3H), 7.36 (ddd,  $J = 26.9, 7.9, 4.9$  Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J = 13.2, 3.8$  Hz, 1H), 4.24 - 3.94 (m, 1H), 3.85 (td,  $J = 9.9, 9.3, 4.5$  Hz, 1H), 3.69 - 3.45 (m, 2H), 3.30 - 3.16 (m, 1H), 3.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.99 - 2.58 (m, 3H), 2.25 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.76 (m, 1H), 1.21 - 0.98 (m, 3H).

30

## 【化 5 2】



40

## 【 0 2 3 3】

化合物 26 (cis-5-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロ-プロピオニル)-ピペリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル)および化合物 27 (trans-5-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロ-プロピオニル)-ピペリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル): 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩および 3,3,3-トリフルオロ-プロピオン酸から。

## 【 0 2 3 4】

化合物 26: LC-MS ( $M+1$ ) = 362.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 9.

50



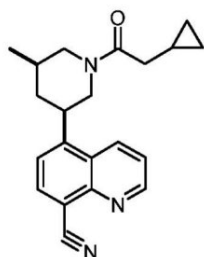
12 (ddd、 $J = 4.1$ 、 $2.5$ 、 $1.5$  Hz、 $1H$ )、 $8.92$  (d、 $J = 8.4$  Hz、 $1H$ )、 $8.81$  (dd、 $J = 8.9$ 、 $1.5$  Hz、 $1H$ )、 $8.37$  (dd、 $J = 7.7$ 、 $4.9$  Hz、 $1H$ )、 $7.88 - 7.64$  (m、 $2H$ )、 $4.55$  (dd、 $J = 27.6$ 、 $11.9$  Hz、 $1H$ )、 $3.94$  (t、 $J = 11.8$  Hz、 $1H$ )、 $3.72$  (dtp、 $J = 29.8$ 、 $11.6$ 、 $6.0$  Hz、 $2H$ )、 $3.54$  (t、 $J = 11.9$  Hz、 $1H$ )、 $2.92 - 2.57$  (m、 $1H$ )、 $2.33$  (t、 $J = 12.3$  Hz、 $1H$ )、 $2.05 - 1.42$  (m、 $3H$ )、 $0.96$  (dd、 $J = 13.4$ 、 $6.5$  Hz、 $3H$ )。

【0235】

化合物27：LC-MS ( $M + 1$ ) = 362。 $^1H$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ )

$9.06$  (td、 $J = 3.9$ 、 $1.6$  Hz、 $1H$ )、 $8.76$  (ddd、 $J = 18.3$ 、 $8.8$ 、 $1.6$  Hz、 $1H$ )、 $8.22$  (dd、 $J = 13.2$ 、 $7.7$  Hz、 $1H$ )、 $7.82 - 7.60$  (m、 $2H$ )、 $4.48 - 4.24$  (m、 $1H$ )、 $4.14 - 3.84$  (m、 $2H$ )、 $3.76 - 3.54$  (m、 $3H$ )、 $3.54 - 3.37$  (m、 $2H$ )、 $2.36 - 2.07$  (m、 $2H$ )、 $2.02 - 1.85$  (m、 $1H$ )、 $1.49 - 1.34$  (m、 $1H$ )、 $1.20$  (dd、 $J = 15.4$ 、 $6.9$  Hz、 $3H$ )。

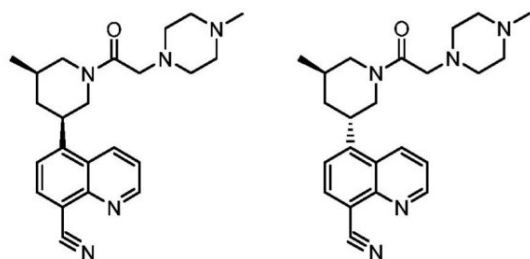
【化53】



【0236】

化合物28 (cis-5-[1-(2-シクロプロピル-アセチル)-5-メチル-ピペリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル)：5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩およびシクロプロピル-酢酸から。LC-MS ( $M + 1$ ) = 334。 $^1H$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ )  $9.16 - 8.98$  (m、 $1H$ )、 $8.69 - 8.51$  (m、 $1H$ )、 $8.29 - 8.20$  (m、 $1H$ )、 $7.77 - 7.50$  (m、 $2H$ )、 $4.56$  (dt、 $J = 18.2$ 、 $2.3$  Hz、 $1H$ )、 $4.34$  (q、 $J = 2.2$  Hz、 $1H$ )、 $4.24 - 4.08$  (m、 $1H$ )、 $4.00$  (dd、 $J = 13.5$ 、 $5.0$  Hz、 $1H$ )、 $3.45 - 3.36$  (m、 $1H$ )、 $2.82 - 2.56$  (m、 $1H$ )、 $2.49$  (d、 $J = 6.8$  Hz、 $1H$ )、 $2.41$  (d、 $J = 6.7$  Hz、 $1H$ )、 $1.20$  (dd、 $J = 9.7$ 、 $7.0$  Hz、 $3H$ )、 $1.14 - 0.95$  (m、 $1H$ )、 $0.57$  (dddd、 $J = 23.3$ 、 $8.1$ 、 $5.8$ 、 $4.2$  Hz、 $2H$ )、 $0.35 - 0.09$  (m、 $2H$ )。

【化54】



【0237】

化合物29 (cis-5-メチル-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル)および化合物30 (trans-5-メチル-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル)：5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩および(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-酢酸から。

【0238】

化合物29：LC-MS ( $M + 1$ ) = 392。 $^1H$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ )

10

20

30

40

50

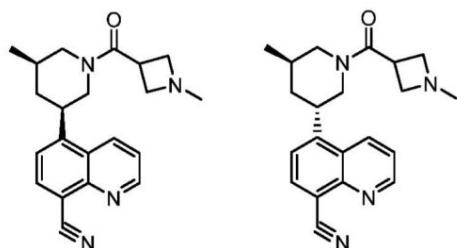
9.06 (ddd、J = 9.1、4.2、1.6 Hz、1H)、8.88 (ddd、J = 19.2、8.8、1.6 Hz、1H)、8.25 (dd、J = 7.7、6.5 Hz、1H)、7.82 - 7.66 (m、2H)、4.80 - 4.71 (m、1H)、4.71 - 4.58 (m、1H)、4.30 (d、J = 13.0 Hz、1H)、4.25 - 4.12 (m、1H)、3.84 - 3.69 (m、1H)、3.60 (ddd、J = 11.8、8.5、3.4 Hz、1H)、3.53 - 3.38 (m、1H)、3.28 (d、J = 14.2 Hz、1H)、3.09 (d、J = 13.6 Hz、1H)、2.82 (dd、J = 13.4、11.5 Hz、1H)、2.78 - 2.64 (m、1H)、2.38 (t、J = 12.3 Hz、1H)、2.32 (s、3H)、2.18 (d、J = 28.1 Hz、2H)、2.09 - 1.96 (m、1H)、1.96 - 1.81 (m、1H)、1.73 (q、J = 12.0 Hz、1H)、1.58 (q、J = 12.2 Hz、1H)、1.06 (dd、J = 16.2、6.6 Hz、3H)。

【0239】

化合物30：LC-MS (M + 1) = 392。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

9.06 LC-MS (M + 1) = 392。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.14 - 8.98 (m、1H)、8.79 (ddd、J = 8.9、4.3、1.5 Hz、1H)、8.22 (ddd、J = 18.8、7.7、1.9 Hz、1H)、7.85 - 7.62 (m、2H)、4.35 (dd、J = 13.1、3.9 Hz、1H)、4.29 - 4.16 (m、1H)、4.13 - 3.98 (m、1H)、3.91 (dt、J = 8.9、4.7 Hz、1H)、3.71 - 3.61 (m、1H)、3.61 - 3.47 (m、1H)、3.41 (ddd、J = 14.4、9.1、4.6 Hz、1H)、3.27 (d、J = 14.5 Hz、1H)、3.18 (dd、J = 13.0、3.7 Hz、1H)、3.05 (d、J = 13.6 Hz、1H)、2.68 (s、3H)、2.44 (s、2H)、2.32 (s、2H)、2.25 - 2.06 (m、2H)、2.04 - 1.88 (m、1H)、1.48 - 1.35 (m、1H)、1.20 (t、J = 7.4 Hz、3H)。

【化55】



【0240】

化合物31 (cis-5-メチル-1-(1-メチル-アゼチジン-3-カルボニル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル) および化合物32 (trans-5-メチル-1-(1-メチル-アゼチジン-3-カルボニル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル) : 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩および1-メチル-アゼチジン-3-カルボン酸から。

【0241】

化合物31：LC-MS (M + 1) = 392。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

9.06 LC-MS (M + 1) = 349。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.11 (dt、J = 4.3、1.5 Hz、1H)、8.85 (ddd、J = 8.9、7.2、1.6 Hz、1H)、8.35 (dd、J = 7.6、1.6 Hz、1H)、7.87 - 7.62 (m、2H)、4.52 (dd、J = 24.3、11.6 Hz、1H)、3.62 (d、J = 13.3 Hz、1H)、3.59 - 3.37 (m、3H)、3.27 - 3.16 (m、1H)、3.12 (t、J = 6.2 Hz、1H)、2.76 - 2.63 (m、1H)、2.27 (t、J = 12.2 Hz、1H)、2.19 (s、2H)、2.13 (s、1H)、1.98 (d、J = 11.7 Hz、1H)、1.78 (q、J = 7.6、5.9 Hz、1H)、1.67 - 1.39 (m、1H)、0.94 (t、J = 6.4 Hz、3H)。

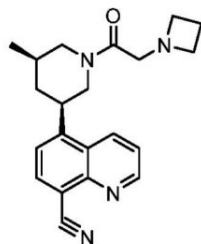
【0242】

化合物32：LC-MS (M + 1) = 392。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

9.06 LC-MS (M + 1) = 349。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.06 (ddd、J = 6.9、4.2、1.6 Hz、1H)、8.77 (ddd、J = 15.3、8.9、1.6 Hz、1H)、8.23 (dd、J = 7.7、6.3 Hz、1H)、7.86 - 7.62 (m、2H)、4.42 (dd、J = 13.1、3.9 Hz、1H)、4.15 (d、J = 11.8 Hz、1H)、4.00 - 3.86 (m、1H)、3.86 - 3.76 (m、1

H)、3.71 - 3.61 (m、2H)、3.59 - 3.40 (m、3H)、3.30 - 3.16 (m、1H)、2.67 (s、1H)、2.38 (s、2H)、2.30 (s、1H)、2.26 - 2.09 (m、2H)、2.00 - 1.89 (m、1H)、1.17 (dd、J = 24.8、6.9 Hz、3H)。

【化 5 6】



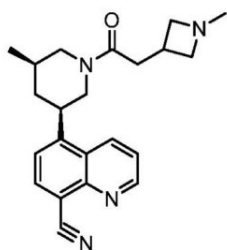
10

【 0 2 4 3】

化合物 33 (cis-1-(2-アゼチジン-1-イル-アセチル)-5-メチル-ピペリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル): 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩およびアゼチジン-1-イル-酢酸塩酸塩から。LC-MS (M+1) = 349。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.24 - 9.01 (m、2H)、8.36 (dd、J = 9.4、7.6 Hz、1H)、7.89 - 7.64 (m、2H)、4.48 (dd、J = 31.0、12.7 Hz、1H)、4.14 - 4.00 (m、1H)、3.95 (dd、J = 10.4、6.7 Hz、1H)、3.70 (d、J = 12.3 Hz、1H)、3.54 - 3.37 (m、1H)、3.19 (dq、J = 20.5、6.9 Hz、4H)、3.09 - 2.94 (m、1H)、2.68 (dt、J = 23.8、12.1 Hz、1H)、2.22 (t、J = 11.6 Hz、1H)、2.10 - 1.86 (m、3H)、1.77 - 1.46 (m、2H)、0.96 (d、J = 5.9 Hz、3H)。

20

【化 5 7】



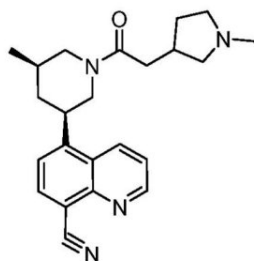
30

【 0 2 4 4】

化合物 34 (cis-5-メチル-1-[2-(1-メチル-アゼチジン-3-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル): 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩および(1-メチル-アゼチジン-3-イル)-酢酸塩酸塩から。LC-MS (M+1) = 363。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.11 (dd、J = 4.2、1.5 Hz、1H)、8.93 - 8.76 (m、1H)、8.35 (t、J = 7.3 Hz、1H)、7.81 - 7.63 (m、2H)、4.53 (dd、J = 28.2、12.3 Hz、1H)、3.94 (dd、J = 16.1、11.9 Hz、1H)、3.68 (t、J = 11.9 Hz、1H)、3.46 (q、J = 16.8、14.2 Hz、1H)、2.83 - 2.53 (m、5H)、2.15 (d、J = 19.9 Hz、3H)、2.00 (d、J = 12.4 Hz、1H)、1.81 (d、J = 43.4 Hz、2H)、1.59 (q、J = 12.0 Hz、1H)、1.46 (q、J = 12.1 Hz、1H)、0.94 (dd、J = 23.0、6.5 Hz、3H)。

40

## 【化 5 8】



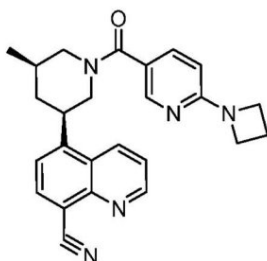
## 【 0 2 4 5】

10

化合物 35 (cis-5-メチル-1-[2-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル-キノリン-8-カルボニトリル): 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩および(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-酢酸から。LC-MS(M+1)=377。UPLC(%面積):99.0%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.11(dd、J=4.2、1.5 Hz、1H)、8.85(dd、J=18.4、6.2 Hz、1H)、8.35(dd、J=7.6、4.5 Hz、1H)、7.82-7.75(m、1H)、7.70(dd、J=13.3、7.7 Hz、1H)、4.56(dd、J=28.1、12.5 Hz、1H)、3.96(t、J=14.0 Hz、1H)、3.48(s、1H)、2.75(dd、J=13.5、11.5 Hz、1H)、2.72-2.55(m、2H)、2.49-2.31(m、5H)、2.20(dd、J=19.3、6.0 Hz、4H)、2.13-2.05(m、1H)、2.05-1.94(m、2H)、1.60(q、J=12.0 Hz、1H)、1.35(s、2H)、0.95(dd、J=19.6、6.5 Hz、3H)。

20

## 【化 5 9】



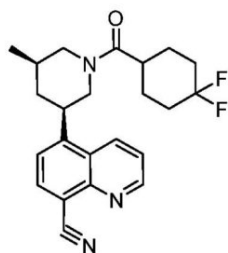
30

## 【 0 2 4 6】

化合物 36 (cis-5-[1-(6-アゼチジン-1-イル-ピリジン-3-カルボニル)-5-メチル-ピペリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル): 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩および6-アゼチジン-1-イル-ニコチン酸から。LC-MS(M+1)=412.5。UPLC(%面積):95.0%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.11(dd、J=4.2、1.5 Hz、1H)、8.86(s、1H)、8.35(d、J=7.7 Hz、1H)、8.24(d、J=2.3 Hz、1H)、7.76(s、1H)、7.70(d、J=7.6 Hz、1H)、7.64(dd、J=8.5、2.4 Hz、1H)、6.35(d、J=8.6 Hz、1H)、4.02-3.95(m、3H)、3.72(d、J=12.0 Hz、2H)、2.70(s、1H)、2.34(d、J=14.5 Hz、2H)、2.04(d、J=12.3 Hz、1H)、1.89(d、J=18.0 Hz、2H)、1.64(d、J=13.9 Hz、2H)、1.52(d、J=14.1 Hz、1H)、1.48-1.37(m、1H)、0.95-0.90(m、2H)。

40

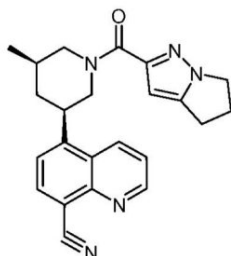
## 【化 6 0】



## 【 0 2 4 7】

化合物 37 (cis-5-[1-(4,4-ジフルオロ-シクロヘキサンカルボニル)-5-メチル-ピペリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル): 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩および4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸から。LC-MS (M+1) = 398.2。UPLC (%面積): 100.0%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.85 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 26.5, 12.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 23.3, 13.2 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 70.6, 11.0 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.87 - 2.63 (m, 2H), 1.91 (d, J = 85.3 Hz, 9H), 1.74 - 1.54 (m, 4H), 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 1H)。

## 【化 6 1】



## 【 0 2 4 8】

化合物 38 (cis-5-[1-(5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-カルボニル)-5-メチル-ピペリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル): 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩および5,6-ジヒドロ-4h-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-カルボン酸から。LC-MS (M+1) = 386.4。UPLC (%面積): 100.0%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 16.3 Hz, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.69 (d, J = 39.0 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 3H), 2.04 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 25.4, 12.3 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 1H)。

10

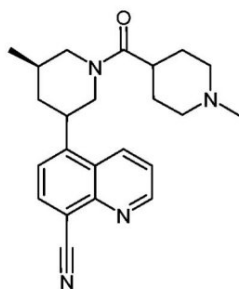
20

30

40

50

## 【化 6 2】

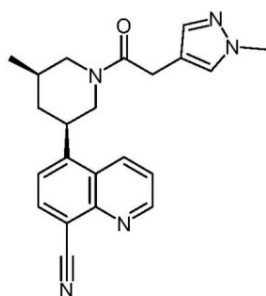


10

## 【 0 2 4 9】

化合物 39 (cis-5-[5-メチル-1-(1-メチル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル): 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩および1-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸から。LC-MS (M+1) = 377.4である。UPLC (%面積): 100.0%。

## 【化 6 3】



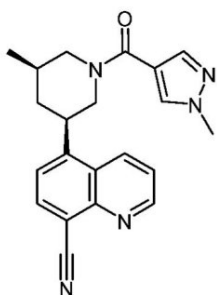
20

## 【 0 2 5 0】

化合物 107 (cis-5-メチル-1-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル-キノリン-8-カルボニトリル): 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩および(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸から。LC-MS (M+1) = 374.4。UPLC (%面積): 99.0%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12 - 9.09 (m, 1H), 8.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.61 - 7.18 (m, 3H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 1H), 3.78 (d, J = 23.7 Hz, 3H), 3.68 - 3.44 (m, 4H), 2.72 (dt, J = 38.7, 12.4 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.97 (t, J = 15.9 Hz, 1H), 1.55 (dq, J = 44.2, 12.0 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

30

## 【化 6 4】



40

## 【 0 2 5 1】

化合物 108 (cis-5-メチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-カ

50

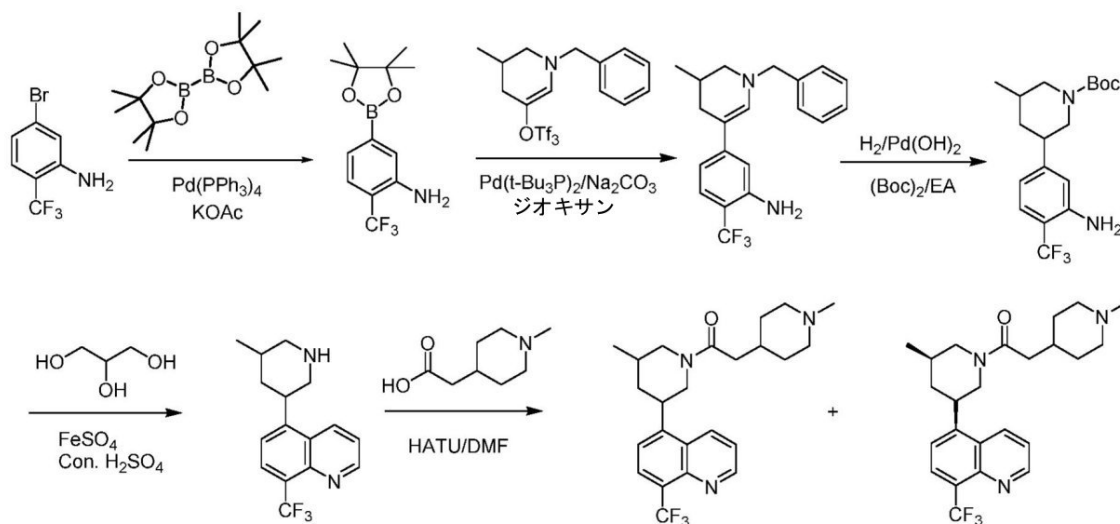
ルボニル) - ピペリジン - 3 - イル - キノリン - 8 - カルボニトリル) : 5 - ( 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - キノリン - 8 - カルボニトリル二塩酸塩および 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸から。LC - MS ( M + 1 ) = 360.4。UPLC ( %面積 ) : 100.0%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.11 (dd、J = 4.1、1.5 Hz、1H)、8.36 (d、J = 7.6 Hz、1H)、8.08 (s、1H)、7.73 (t、J = 9.8 Hz、3H)、3.86 (s、3H)、3.66 (s、1H)、2.04 (d、J = 12.4 Hz、1H)、1.89 (s、1H)、1.66 (s、2H)、0.96 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

例2： 化合物3 ( 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 - [ 3 - メチル - 5 - ( 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エタノン ) および化合物4 ( c i s - 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 - [ 3 -

10

メチル - 5 - ( 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エタノン ) の合成

【化65】



20

【0252】

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 ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニルアミン : ジオキサン ( 15 ml ) 中 5 - プロモ - 2 - トリフルオロメチル - フェニルアミン ( 1151 mg ; 4.80 mmol )、4、4、5、5、4'、4'、5'、5' - オクタメチル - [ 2、2' ] ビ[[1、3、2]ジオキサボロラニル] ( 1339 mg ; 5.27 mmol )、および酢酸カリウム ( 941 mg ; 9.59 mmol ) の混合物を脱気し、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加えた。反応混合物を100℃にて18hrs 攪拌した。完了した反応物を濾過した。濾過物を濃縮した。粗製物をBiotageシリカゲルカラム(100g、ヘキサン中EA 0~30%で溶出する)によって精製することで、表題の化合物(966mg、収率70%)が産生された。LC - MS ( M + 1 ) = 288。

30

【0253】

5 - ( 1 - ベンジル - 5 - メチル - 1、4、5、6 - テトラヒドロ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニルアミン : ジオキサン ( 100 ml ) および水 ( 10 ml ) 中のトリフルオロ - メタンスルホン酸 1 - ベンジル - 5 - メチル - 1、4、5、6 - テトラヒドロ - ピリジン - 3 - イルエステル ( 6000 mg ; 17.89 mmol )、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 ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニルアミン ( 4622 mg ; 16.10 mmol ) および炭酸ナトリウム ( 2275 mg ; 21.47 mmol ) の混合物を脱気し、次いでビス(トリ - tert - ブチルホスフィン)パラジウム(0) ( 457.19 mg ; 0.89 mmol ) を加えた。混合物を45℃にて終夜攪拌した。完了した反応物を濾過して、濾過物を濃縮した。粗製物をBiotageシリカゲルカラム(2%メタノールおよび0.01

40

50

% T E A を含有する D M C で溶出された ) によって精製することで、表題の化合物 ( 3 3 0 0 m g 、収率 5 4 % ) が産生された。L C - M S ( M + 1 ) = 3 4 7 。

【 0 2 5 4 】

3 - ( 3 - アミノ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル : エタノール ( 3 0 m l ) 中の 5 - ( 1 - ベンジル - 5 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニルアミン ( 2 2 5 0 m g ; 6 . 5 0 m m o l ) へ、t e r t - ブトキシカルボニルメチルカーボナート ( 1 4 8 7 m g ; 8 . 4 4 m m o l ) 、P d ( O H )<sub>2</sub> ( 2 g 、含水、炭素上 1 0 % ) を加えた。反応混合物を、7 5 p s i にて 6 時間パールシェーカー上に置いた。完了した反応物を濾過し濃縮することで、表題の化合物が産生された。これを次のステップ反応のために直接使用した。L C - M S ( M + 1 ) = 3 5 9

10

【 0 2 5 5 】

5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - 8 - トリフルオロメチル - キノリン : 5 0 m l フラスコ中の 3 - ( 3 - アミノ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 2 3 2 9 m g ; 6 . 5 0 m m o l ) へ、グリセロール ( 1 . 9 2 m l ; 2 6 . 0 0 m m o l ) 、硫酸鉄 ( i i ) 七水和物 ( 3 6 1 m g ; 1 . 3 0 m m o l ) および硫酸 ( 2 . 2 6 m l ; 3 9 . 0 0 m m o l ) を加えた。その結果得られた混合物を 1 2 0 にて 2 h r 撹拌した。完了した反応物を r t ままで冷却し、氷水 ( 1 0 0 g ) および水性の 2 N N a O H ( 1 3 m l ) 中へ注ぎ、D C M ( 2 × 1 0 0 m l ) で抽出した。組み合わされた有機層を少ないブライン ( 2 0 m l ) で洗浄し、乾燥させて濃縮することで、表題の化合物が産生された。これを次のステップ反応のために直接使用した。L C - M S ( M + 1 ) = 2 9 5 。

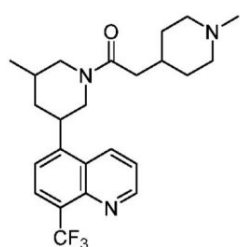
20

【 0 2 5 6 】

2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 - [ 3 - メチル - 5 - ( 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エタノン & c i s 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 - [ 3 - メチル - 5 - ( 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エタノン : D M F ( 2 m l ) 中 ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 酢酸 ( 6 4 . 1 0 m g ; 0 . 4 1 m m o l ) の溶液へ、H A T U ( 1 4 2 m g ; 0 . 3 7 m m o l ) を加えた。1 0 m i n s 撹拌した後、D I E A ( 0 . 1 2 m l ; 0 . 6 8 m m o l ) を、その後 5 - ( 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - 8 - トリフルオロメチル - キノリン ( 1 0 0 m g ; 0 . 3 4 m m o l ) を加えた。反応混合物を R T にて 1 h r 撹拌した。完了した反応物を濃縮した。粗製物を分取 H P L C ( ベーシック、2 0 % ~ 7 0 % A C N / 水で溶出する ) によって精製することで、2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 - [ 3 - メチル - 5 - ( 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エタノンおよび c i s - 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 - [ 3 - メチル - 5 - ( 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エタノンが産生された。

30

【化 6 6】



40

【 0 2 5 7 】

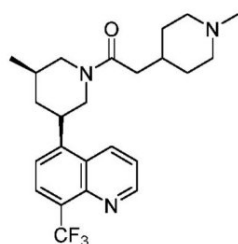
化合物 3 : L C - M S ( M + 1 ) = 4 3 4 。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z 、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.08 (dd, J = 4.1、1.6 Hz、1H)、8.82 (ddd, J = 8.8、4.5、1.7 Hz、1H)、8.16 (dd, J = 7.8、2.8 Hz、1H)、7.82 - 7.61 (m、2H)、4.64 (d、J = 12.8 Hz、1H)、3.99 (t

50



、 $J = 13.3$  Hz、1H)、3.64 (t、 $J = 11.8$  Hz、2H)、2.83 - 2.52 (m、4H)、2.41 - 2.21 (m、2H)、2.15 (d、 $J = 12.6$  Hz、3H)、2.03 (d、 $J = 12.4$  Hz、1H)、1.94 - 1.78 (m、3H)、1.74 - 1.52 (m、4H)、1.21 (dd、 $J = 33.8$ 、16.8 Hz、2H)、0.99 - 0.84 (m、3H)。

【化 6 7】



10

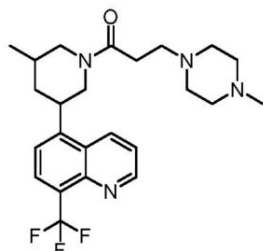
【 0 2 5 8】

化合物 4 : LC - MS ( $M + 1$ ) = 434。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 9.09 (d、 $J = 4.4$  Hz、1H)、8.74 (d、 $J = 8.5$  Hz、1H)、8.14 (dd、 $J = 13.2$ 、7.8 Hz、1H)、7.80 - 7.61 (m、2H)、4.31 (d、 $J = 12.5$  Hz、1H)、3.85 (d、 $J = 77.1$  Hz、2H)、3.60 - 3.44 (m、1H)、2.69 (d、 $J = 27.9$  Hz、2H)、2.36 (dd、 $J = 15.3$ 、6.6 Hz、2H)、2.17 - 1.92 (m、5H)、1.91 - 1.35 (m、6H)、1.25 - 0.88 (m、5H)。

【 0 2 5 9】

以下の化合物を類似したやり方で合成した：

【化 6 8】



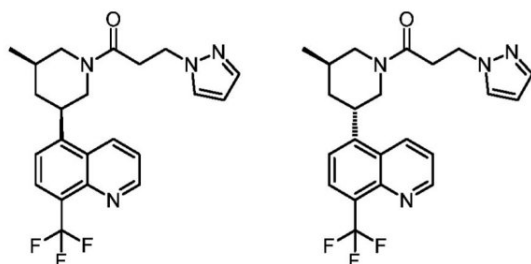
30

【 0 2 6 0】

化合物 11 (3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 - [3 - メチル - 5 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 1 - オン) : 5 - (5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - 8 - トリフルオロメチル - キノリンおよび 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピオン酸から。LC - MS ( $M + 1$ ) = 449。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 9.08 (dd、 $J = 4.1$ 、1.6 Hz、1H)、8.84 (dd、 $J = 21.4$ 、8.8 Hz、1H)、8.17 (d、 $J = 7.9$  Hz、1H)、7.84 - 7.59 (m、2H)、4.58 (dd、 $J = 34.2$ 、12.1 Hz、1H)、4.10 - 3.89 (m、H)、3.68 (s、1H)、3.49 (d、 $J = 11.5$  Hz、1H)、2.84 - 2.67 (m、2H)、2.59 (s、2H)、2.31 (dd、 $J = 61.9$ 、26.9 Hz、6H)、2.16 (s、3H)、2.04 (d、 $J = 28.2$  Hz、2H)、1.83 (d、 $J = 53.8$  Hz、2H)、1.69 - 1.53 (m、2H)、0.96 (dd、 $J = 20.9$ 、6.5 Hz、3H)。

40

【化 6 9】



50

## 【 0 2 6 1 】

化合物 1 2 ( *c i s* - 3 - メチル - 5 - ( 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - ピラゾール - 1 - イル - プロパン - 1 - オン ) および化合物 1 3 ( *t r a n s* - 3 - メチル - 5 - ( 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - ピラゾール - 1 - イル - プロパン - 1 - オン ) : 5 - ( 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - 8 - トリフルオロメチル - キノリン および 3 - ( 1 *h* - ピラゾール - 1 - イル ) プロパン酸から。

## 【 0 2 6 2 】

化合物 1 2 : L C - M S ( M + 1 ) = 4 1 7 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、メタノール- $d_4$  )

9.01 (dt,  $J$  = 4.1、1.8 Hz、1H)、8.76 (ddd,  $J$  = 21.3、8.8、1.7 Hz、1H)、8.12 (d,  $J$  = 7.7 Hz、1H)、7.75 - 7.67 (m、2H)、7.67 - 7.60 (m、1H)、7.54 (dd、 $J$  = 2.0、0.7 Hz、1H)、6.29 (dt,  $J$  = 14.4、2.1 Hz、1H)、4.61 - 4.41 (m、2H)、4.10 - 3.90 (m、1H)、3.61 - 3.41 (m、1H)、3.26 - 2.96 (m、2H)、2.85 - 2.57 (m、1H)、2.18 - 2.03 (m、1H)、1.87 - 1.50 (m、2H)、1.03 (dd、 $J$  = 6.5、5.4 Hz、3H)。

10

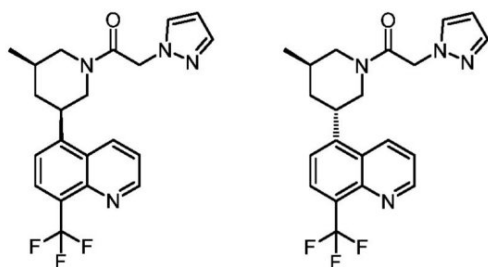
## 【 0 2 6 3 】

化合物 1 3 : L C - M S ( M + 1 ) = 4 1 7 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、メタノール- $d_4$  )

9.01 (ddd,  $J$  = 6.0、4.2、1.6 Hz、1H)、8.71 (ddd,  $J$  = 12.6、8.9、1.7 Hz、1H)、8.09 (dd,  $J$  = 12.3、7.7 Hz、1H)、7.78 - 7.66 (m、1H)、7.66 - 7.56 (m、1H)、7.56 - 7.38 (m、1H)、6.28 (dt,  $J$  = 9.1、2.1 Hz、1H)、4.58 - 4.48 (m、2H)、4.48 - 4.33 (m、1H)、4.25 - 4.13 (m、1H)、4.07 - 3.90 (m、1H)、3.87 - 3.73 (m、1H)、3.55 (t,  $J$  = 3.2 Hz、1H)、3.46 (dd,  $J$  = 13.5、10.2 Hz、1H)、3.22 - 3.06 (m、1H)、3.01 (dt,  $J$  = 16.3、6.4 Hz、1H)、2.83 (dt,  $J$  = 15.9、6.0 Hz、1H)、2.29 - 2.02 (m、2H)、1.96 - 1.83 (m、1H)、1.10 (t,  $J$  = 6.8 Hz、3H)。

20

## 【 化 7 0 】



30

## 【 0 2 6 4 】

化合物 1 4 ( *c i s* - 3 - メチル - 5 - ( 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - ピラゾール - 1 - イル - エタノン ) および化合物 1 5 ( *t r a n s* - 3 - メチル - 5 - ( 8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - ピラゾール - 1 - イル - エタノン ) : 5 - ( 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - 8 - トリフルオロメチル - キノリン および 2 - ( 1 *H* - ピラゾール - 1 - イル ) 酢酸から。

40

## 【 0 2 6 5 】

化合物 1 4 : L C - M S ( M + 1 ) = 4 0 4 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、メタノール- $d_4$  )

9.07 - 8.95 (m、1H)、8.86 - 8.75 (m、1H)、8.14 (t,  $J$  = 7.6 Hz、1H)、7.68 (ddt,  $J$  = 15.7、7.0、3.2 Hz、2H)、7.63 - 7.48 (m、1H)、6.36 (dt,  $J$  = 19.4、2.1 Hz、1H)、5.39 - 5.17 (m、2H)、5.08 (d,  $J$  = 16.2 Hz、1H)、4.79 - 4.58 (m、1H)、4.25 - 3.96 (m、1H)、3.69 (dt,  $J$  = 42.5、11.9 Hz、1H)、3.54 - 3.38 (m、1H)、2.94 (dd,  $J$  = 13.7、11.7 Hz、1H)、2.85 - 2.66 (m、1H)、2.45 (t,  $J$  = 12.3 Hz、1H)、2.18 (d,  $J$  = 12.7 Hz、1H)、2.01 (d,  $J$  = 34.9 Hz、1H)、1.70 (dq,  $J$  = 57.8、12.1 Hz、1H)、1.08 (dd,  $J$  = 23.6、6.6 Hz、3H)。

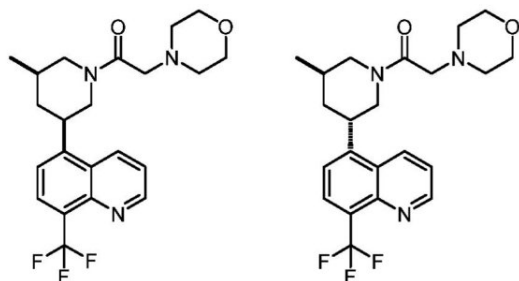
50

## 【 0 2 6 6 】

化合物 15 : LC - MS (M + 1) = 404。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

9.01 (dd、J = 10.4、4.2 Hz、1H)、8.75 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.12 (dd、J = 17.1、7.8 Hz、1H)、7.78 - 7.60 (m、3H)、7.60 - 7.46 (m、1H)、6.45 - 6.27 (m、1H)、5.35 - 5.14 (m、2H)、4.41 (d、J = 12.4 Hz、1H)、4.32 - 4.07 (m、2H)、4.02 - 3.77 (m、2H)、3.64 (d、J = 27.3 Hz、2H)、3.43 (s、1H)、2.29 - 2.09 (m、2H)、1.96 (s、1H)、1.23 (dd、J = 13.0、6.9 Hz、3H)。

## 【 化 7 1 】



10

## 【 0 2 6 7 】

化合物 16 (cis-3-メチル-5-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-モルホリン-4-イル-エタノン) および化合物 17 (trans-3-メチル-5-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-モルホリン-4-イル-エタノン): 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-8-トリフルオロメチル-キノリンおよび2-モルホリノ酢酸塩酸塩から。

20

## 【 0 2 6 8 】

化合物 16 : LC - MS (M + 1) = 422。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

9.02 (ddd、J = 9.3、4.2、1.6 Hz、1H)、8.85 (ddd、J = 25.5、8.8、1.7 Hz、1H)、8.14 (t、J = 7.1 Hz、1H)、7.70 (qd、J = 8.1、7.5、3.6 Hz、2H)、4.72 - 4.47 (m、1H)、4.41 - 4.08 (m、1H)、3.76 (t、J = 4.7 Hz、3H)、3.70 - 3.52 (m、2H)、3.43 (dd、J = 13.8、5.6 Hz、1H)、3.28 (d、J = 14.1 Hz、1H)、3.11 (d、J = 13.6 Hz、1H)、2.83 (dd、J = 13.3、11.5 Hz、1H)、2.71 (t、J = 12.2 Hz、1H)、2.60 (q、J = 5.2 Hz、2H)、2.53 - 2.30 (m、2H)、2.17 (d、J = 13.0 Hz、1H)、2.11 - 1.82 (m、2H)、1.68 (dq、J = 52.1、12.1 Hz、2H)、1.07 (dd、J = 17.0、6.6 Hz、3H)。

30

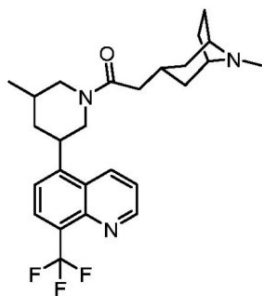
## 【 0 2 6 9 】

化合物 17 : LC - MS (M + 1) = 422。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

9.02 (ddd、J = 11.6、4.1、1.6 Hz、1H)、8.83 - 8.69 (m、1H)、8.11 (dd、J = 20.7、7.8 Hz、1H)、7.80 - 7.55 (m、2H)、4.40 (d、J = 15.7 Hz、1H)、4.28 - 4.16 (m、1H)、4.05 (t、J = 10.7 Hz、1H)、3.98 - 3.83 (m、1H)、3.77 - 3.50 (m、6H)、3.45 - 3.36 (m、2H)、3.03 (d、J = 13.7 Hz、1H)、2.57 (t、J = 4.7 Hz、2H)、2.53 - 2.46 (m、1H)、2.46 - 2.34 (m、1H)、2.34 - 2.08 (m、2H)、1.96 (d、J = 13.4 Hz、1H)、1.21 (d、J = 6.9 Hz、3H)。

40

## 【化 7 2】



10

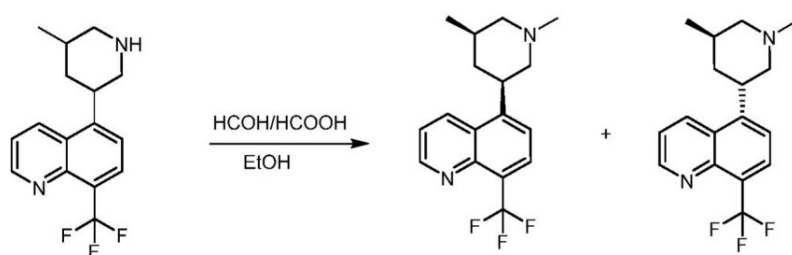
## 【0 2 7 0】

化合物 18 (2-(8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-[3-メチル-5-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-エタノン): 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-8-トリフルオロメチル-キノリンおよび2-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)酢酸塩酸塩から。LC-MS (M+1) = 460。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12 - 9.03 (m, 1H), 8.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.61 (m, 2H), 4.31 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.61 - 3.38 (m, 2H), 3.17 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 35.2 Hz, 2H), 2.26 - 1.91 (m, 9H), 1.85 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 1.64 (dt, J = 19.8, 9.8 Hz, 2H), 1.33 - 1.14 (m, 2H), 1.08 (dd, J = 11.2, 6.7 Hz, 3H)。

20

例 3: 化合物 5 (Cis-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-8-トリフルオロメチル-キノリン) および化合物 6 (Trans-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-8-トリフルオロメチル-キノリン) の合成

## 【化 7 3】



30

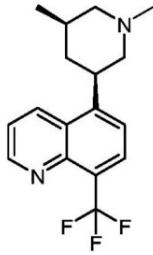
## 【0 2 7 1】

エタノール (2 ml) 中 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-8-トリフルオロメチル-キノリン (200 mg; 0.68 mmol) の溶液へ、ギ酸 (0.06 ml; 1.70 mmol) およびホルムアルデヒド (0.07 ml; 0.82 mmol) を加えた。混合物を 80 °C にて 2 hr 撹拌した。完了した反応物を濃縮し、粗製物を分取 HPLC (ベーシック、10 ~ 70% 水中 ACN で溶出する) によって精製することで、cis-5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-8-トリフルオロメチル-キノリン (主生成物) および trans-5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-8-トリフルオロメチル-キノリン (微量生成物) が産生された。

40

50

## 【化 7 4】

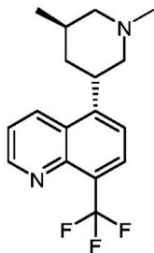


## 【 0 2 7 2】

10

化合物 5 : LC - MS (M + 1) = 309.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 9.00 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.75 (dd、J = 8.9、1.7 Hz、1H)、8.11 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.73 - 7.58 (m、2H)、3.78 (ddd、J = 15.1、7.7、3.3 Hz、1H)、3.14 - 2.95 (m、2H)、2.40 (s、3H)、2.18 (t、J = 11.3 Hz、1H)、2.13 - 1.95 (m、2H)、1.82 (t、J = 11.2 Hz、1H)、1.49 - 1.31 (m、1H)、1.04 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

## 【化 7 5】



20

## 【 0 2 7 3】

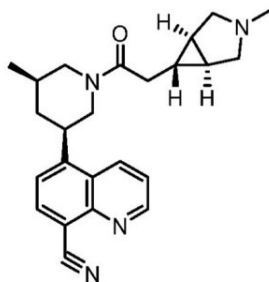
化合物 6 : LC - MS (M + 1) = 309.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 9.00 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.75 (dd、J = 8.8、1.7 Hz、1H)、8.12 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.75 - 7.59 (m、2H)、3.77 (t、J = 11.7 Hz、1H)、3.05 (t、J = 13.9 Hz、2H)、2.39 (s、3H)、2.16 (t、J = 11.3 Hz、1H)、2.04 (d、J = 8.7 Hz、2H)、1.81 (t、J = 11.2 Hz、1H)、1.51 - 1.30 (m、3H)、1.03 (dd、J = 12.2、6.4 Hz、3H)。

30

## 【 0 2 7 4】

以下の化合物を類似したやり方で合成した：

## 【化 7 6】



40

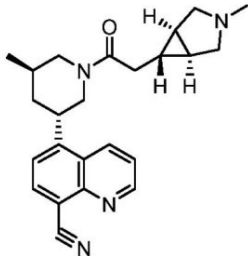
## 【 0 2 7 5】

化合物 78 (cis-5-メチル-1-[2-((1S, 5R, 6S)-3-メチル-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル}-キノリン-8-カルボニトリル) : cis-1-((1S, 5R, 6S)-2-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-アセチル)-5-メチル-ピペリジン-3-イル}-キノリン-8-カルボニトリルから。LC - MS (M + 1) = 38

50

9.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.11 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J = 7.7, 2.1$  Hz, 1H), 7.86 - 7.61 (m, 2H), 4.56 (dd,  $J = 26.4, 12.4$  Hz, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.51 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 2H), 2.70 (dt,  $J = 37.7, 12.2$  Hz, 2H), 2.42 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 5H), 2.00 (s, 1H), 1.81 (d,  $J = 33.2$  Hz, 1H), 1.55 (dq,  $J = 45.6, 12.0$  Hz, 2H), 1.38 - 1.10 (m, 3H), 0.95 (dd,  $J = 14.1, 6.5$  Hz, 3H)。

【化 7 7】



10

【 0 2 7 6 】

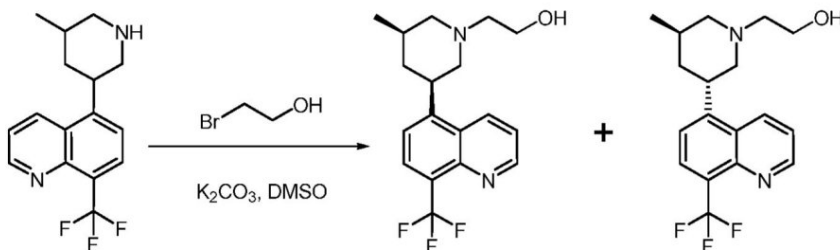
化合物 79 (cis-5-メチル-1-[2-((1S,5R,6S)-3-メチル-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル}-キノリン-8-カルボニトリル): trans-1-((1S,5R,6S)-2-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-アセチル)-5-メチル-ピペリジン-3-イル}-キノリン-8-カルボニトリルから。LC-MS ( $M+1$ ) = 389.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.20 - 9.09 (m, 1H), 8.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J = 7.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.86 - 7.66 (m, 2H), 4.56 (dd,  $J = 26.7, 12.6$  Hz, 1H), 3.91 (t,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.49 (t,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.75 (t,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 2.66 (t,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 4H), 2.00 (s, 1H), 1.81 (d,  $J = 33.4$  Hz, 1H), 1.55 (dq,  $J = 45.7, 12.0$  Hz, 1H), 1.42 - 1.10 (m, 3H), 0.95 (dd,  $J = 14.1, 6.5$  Hz, 3H)。

20

例 4: 化合物 7 (cis-3-メチル-5-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-エタノール-2) および化合物 8 (trans-3-メチル-5-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-エタノール-2 の合成

30

【化 7 8】



40

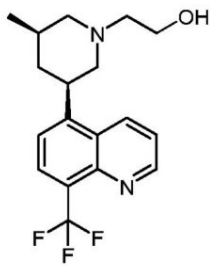
【 0 2 7 7 】

DMSO (1 ml) 中 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-8-トリフルオロメチル-キノリン (100 mg; 0.34 mmol), 2-ブromoエタノール (0.02 ml; 0.34 mmol) および炭酸カリウム (56.35 mg; 0.41 mmol) の反応混合物を、封管にて終夜 80 °C にて攪拌した。完了した反応物を分取 HPLC によって精製することで、cis-3-メチル-5-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-エタノール-2 (主生成物) および trans-3-メチル-5-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-1-イ

50

ル] - エタノール - 2 (微量生成物) が産生された。

【化 7 9】

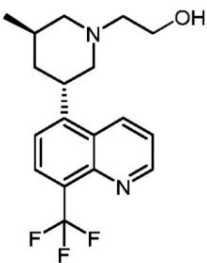


10

【 0 2 7 8】

化合物 7 : LC - MS (M + 1) = 339.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 8.99 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.78 (dd、J = 8.8、1.6 Hz、1H)、8.10 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.72 - 7.54 (m、2H)、3.84 - 3.65 (m、3H)、3.14 (dddt、J = 18.1、11.1、3.5、1.7 Hz、2H)、2.80 (d、J = 5.9 Hz、1H)、2.72 - 2.57 (m、2H)、2.21 (t、J = 11.2 Hz、1H)、2.14 - 1.92 (m、2H)、1.85 (t、J = 11.1 Hz、1H)、1.50 - 1.35 (m、1H)、1.03 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

【化 8 0】



20

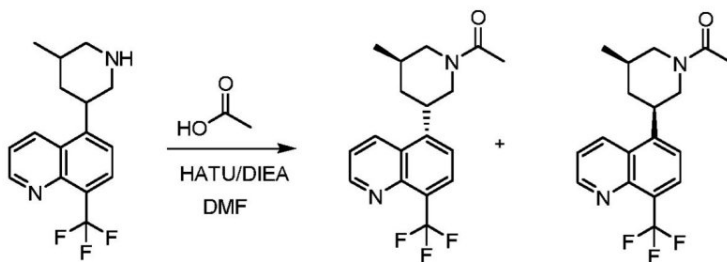
【 0 2 7 9】

化合物 8 : LC - MS (M + 1) = 339.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 9.02 - 8.90 (m、1H)、8.72 (dd、J = 8.8、1.7 Hz、1H)、8.21 - 7.98 (m、2H)、7.67 (dd、J = 8.7、4.2 Hz、1H)、3.96 (tt、J = 7.6、4.4 Hz、1H)、3.75 (t、J = 5.9 Hz、2H)、2.88 (dd、J = 11.5、3.7 Hz、1H)、2.79 (s、1H)、2.72 - 2.60 (m、1H)、2.57 (dt、J = 7.4、5.9 Hz、2H)、2.45 - 2.36 (m、1H)、2.04 - 1.87 (m、2H)、1.81 - 1.66 (m、1H)、1.12 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

30

例 5 : 化合物 9 (trans - 1 - [3 - メチル - 5 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノン) および化合物 10 (cis - 1 - [3 - メチル - 5 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノンの合成

【化 8 1】



40

【 0 2 8 0】

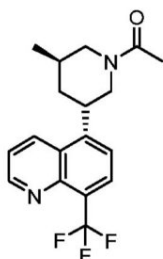
DMF (2 ml) 中酢酸 (40 mg ; 0.68 mmol) の溶液へ、HATU (232

50

mg ; 0.61 mmol ; 1.80 eq.) を加えた。10 mins 撪拌した後、DIEA (0.12 ml ; 0.68 mmol) を、その後 5 - (5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - 8 - トリフルオロメチル - キノリン (100 mg ; 0.34 mmol) を加えた。その結果得られた混合物を RT にて 1 hr 撪拌した。完了した反応物を濃縮して、粗製物を分取 HPLC (ベーシック、10 ~ 70% 水中 ACN で溶出する) によって精製することで、trans - 1 - [3 - メチル - 5 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノン (主生成物) および cis - 1 - [3 - メチル - 5 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノン (微量生成物) が産生された。

【化 8 2】

10

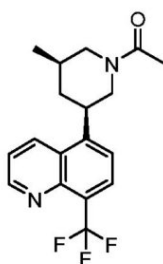


【0281】

化合物 9 : LC - MS (M + 1) = 337. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.07 (dd, J = 4.1、1.6 Hz、1H)、8.84 (ddd, J = 30.3、8.8、1.6 Hz、1H)、8.16 (dd, J = 7.8、2.0 Hz、1H)、7.78 - 7.60 (m、2H)、4.57 (dd, J = 33.1、11.7 Hz、1H)、3.92 (t, J = 14.3 Hz、1H)、3.50 (s、1H)、2.79 (dd, J = 13.4、11.6 Hz、1H)、2.63 (t, J = 12.0 Hz、1H)、2.23 (t, J = 12.2 Hz、1H)、2.11 (s、2H)、2.04 (s、2H)、1.57 (dq, J = 35.9、12.0 Hz、1H)、0.96 (dd, J = 15.6、6.5 Hz、3H)。

20

【化 8 3】



30

【0282】

化合物 10 : LC - MS (M + 1) = 337. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.01 (ddd, J = 5.9、4.1、1.6 Hz、1H)、8.75 (ddd, J = 8.8、3.6、1.7 Hz、1H)、8.12 (dd, J = 10.6、7.7 Hz、1H)、7.78 - 7.55 (m、2H)、4.52 (ddt, J = 13.0、3.5、1.6 Hz、1H)、4.02 (ddd, J = 18.6、11.7、4.0 Hz、1H)、3.85 (td, J = 9.7、4.7 Hz、1H)、3.73 - 3.63 (m、1H)、3.63 - 3.48 (m、1H)、3.29 - 3.11 (m、1H)、2.26 - 2.16 (m、4H)、2.12 (s、1H)、2.01 - 1.82 (m、1H)、1.31 (d, J = 6.6 Hz、1H)、1.20 (dd, J = 7.0、4.7 Hz、3H)。

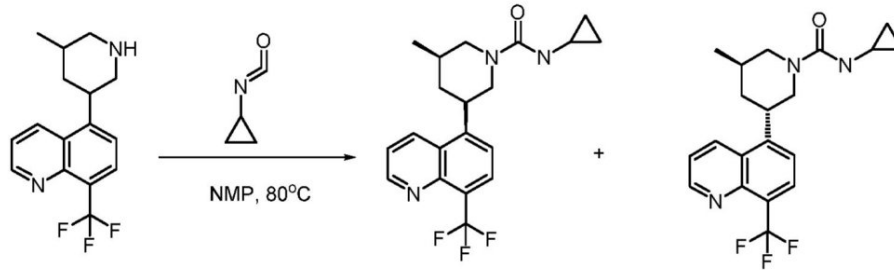
40

例 6 : 化合物 40 (cis - シクロプロピル - 3 - メチル - 5 - [8 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド) および化合物 41 (trans - シクロプロピル - 3 - メチル - 5 - [8 - (トリフルオロメチル) - 5 - キノリル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド) の合成

50



## 【化 8 4】



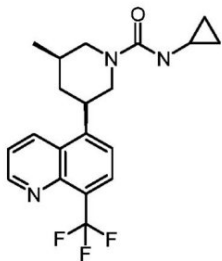
10

## 【 0 2 8 3】

NMP (2 ml) 中 5 - ( 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - 8 - トリフルオロメチル - キノリン ( 100.00 mg ; 0.34 mmol ) の溶液へ、イソシアナート - シクロプロパン ( 56 mg ; 0.68 mmol ) を加えた。混合物を 80 にて終夜撹拌した。完了した反応物を分取 ( ベーシック、ACN / 水 30 ~ 80 % で溶出された ) によって精製することで、cis - シクロプロピル - 3 - メチル - 5 - [ 8 - ( トリフルオロメチル ) - 5 - キノリル ] ピペリジン - 1 - カルボキサミドが主生成物として、および trans - シクロプロピル - 3 - メチル - 5 - [ 8 - ( トリフルオロメチル ) - 5 - キノリル ] ピペリジン - 1 - カルボキサミドが微量生成物として産生された。

## 【化 8 5】

20

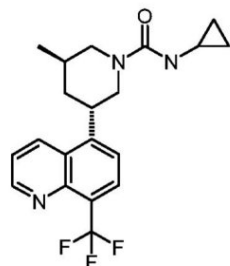


## 【 0 2 8 4】

化合物 40 : LC - MS ( M + 1 ) = 378.  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、メタノール- $d_4$  ) 9.00 (d、J = 4.3 Hz、1H)、8.88 (d、J = 8.7 Hz、1H)、8.12 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.75 - 7.57 (m、2H)、4.43 - 4.24 (m、1H)、4.10 - 3.94 (m、1H)、3.68 - 3.48 (m、1H)、2.81 (t、J = 12.2 Hz、1H)、2.69 - 2.46 (m、2H)、2.12 (d、J = 12.9 Hz、1H)、1.97 - 1.78 (m、1H)、1.64 (q、J = 12.1 Hz、1H)、1.04 (d、J = 6.5 Hz、3H)、0.70 (h、J = 4.6 Hz、2H)、0.52 (q、J = 3.8、2.7 Hz、2H)。

30

## 【化 8 6】



40

## 【 0 2 8 5】

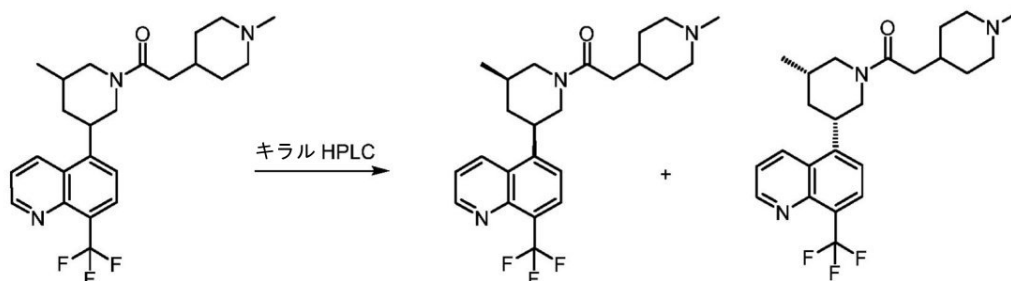
化合物 41 : LC - MS ( M + 1 ) = 378.  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、メタノール- $d_4$  ) 9.00 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.81 (dd、J = 8.9、1.6 Hz、1H)、8.10 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.78 - 7.61 (m、2H)、4.18 - 4.07 (m、1H)、3.97 - 3.83 (m、1H)、3.62 - 3.46 (m、1H)、3.39 (dd、J = 13.4、3.5 Hz、2H)、3.30 - 3.22 (m

50

、1H)、2.60 (tt,  $J = 7.1, 3.7$  Hz, 1H)、2.12 (dddd,  $J = 20.1, 11.3, 8.5, 4.3$  Hz, 2H)、1.91 (dd,  $J = 12.8, 4.8$  Hz, 1H)、1.15 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H)、0.74 - 0.62 (m, 2H)、0.55 - 0.42 (m, 2H)。

例7： 化合物42 (2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1-[(3R, 5R)-3-メチル-5-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-エタノン)および化合物43 (2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1-[(3S, 5S)-3-メチル-5-(8-トリフルオロメチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-エタノン)の分離

【化87】



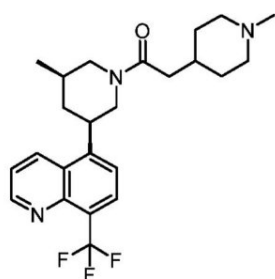
10

【0286】

表題の化合物を、CHIRALPAK IA-3カラム、(0.46 × 10 cm, 3 μm)上化合物4のキラルSFCクロマトグラフィー；移動相、MeOH中ヘキサン(含0.1% DMEA)、15 minには50%均一濃度；検出器、UV 220 nmを介して単離した。

20

【化88】



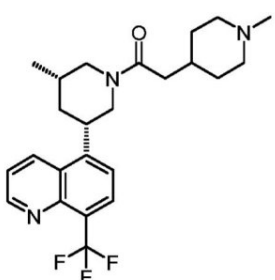
30

【0287】

化合物42：LC-MS ( $M + 1$ ) = 378。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 9.00 LC-MS ( $M + 1$ ) = 434。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 9.08 (d,  $J = 4.2, 1.5$  Hz, 1H)、8.83 (dd,  $J = 8.9, 5.3$  Hz, 1H)、8.17 (dd,  $J = 7.9, 2.7$  Hz, 1H)、7.83 - 7.61 (m, 2H)、4.60 (dd,  $J = 35.9, 12.7$  Hz, 2H)、4.00 (t,  $J = 13.0$  Hz, 1H)、3.65 (s, 1H)、3.47 (s, 2H)、2.75 (dd,  $J = 26.5, 12.4$  Hz, 3H)、2.63 (t,  $J = 12.0$  Hz, 1H)、2.42 - 2.32 (m, 1H)、2.29 (dd,  $J = 11.1, 5.6$  Hz, 1H)、2.19 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H)、2.07 - 1.84 (m, 3H)、1.67 (dd,  $J = 30.8, 12.5$  Hz, 4H)、1.36 - 1.05 (m, 2H)、0.96 (dd,  $J = 20.2, 6.5$  Hz, 3H)。

40

【化89】



50

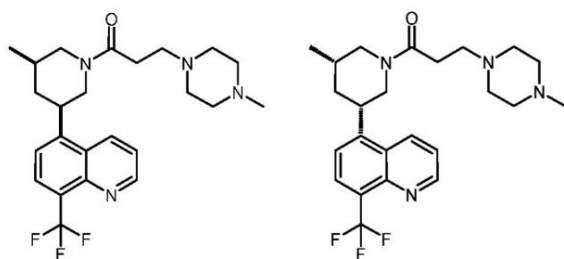
## 【 0 2 8 8 】

化合物 4 3 : LC - MS (M + 1) = 434。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.08 (dd、J = 4.2、1.5 Hz、1H)、8.83 (dd、J = 8.9、5.3 Hz、1H)、8.17 (dd、J = 7.9、2.7 Hz、1H)、7.83 - 7.61 (m、2H)、4.60 (dd、J = 35.9、12.7 Hz、2H)、4.00 (t、J = 13.0 Hz、1H)、3.65 (s、1H)、3.47 (s、2H)、2.75 (dd、J = 26.5、12.4 Hz、3H)、2.63 (t、J = 12.0 Hz、1H)、2.42 - 2.32 (m、1H)、2.29 (dd、J = 11.1、5.6 Hz、1H)、2.19 (d、J = 12.0 Hz、2H)、2.07 - 1.84 (m、3H)、1.67 (dd、J = 30.8、12.5 Hz、4H)、1.36 - 1.05 (m、2H)、0.96 (dd、J = 20.2、6.5 Hz、3H)。

## 【 0 2 8 9 】

以下の化合物を類似のやり方で調製した：

## 【 化 9 0 】



## 【 0 2 9 0 】

化合物 4 4 (3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 - [(3R, 5R) - 3 - メチル - 5 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 1 - オン) および化合物 4 5 (3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 - [(3S, 5S) - 3 - メチル - 5 - (8 - トリフルオロメチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 1 - オン)。化合物 1 1 の SFC キラル単離から。

## 【 0 2 9 1 】

化合物 4 4 : LC - MS (M + 1) = 449。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.08 (dd、J = 4.1、1.6 Hz、1H)、8.84 (dd、J = 21.4、8.8 Hz、1H)、8.17 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.84 - 7.59 (m、2H)、4.58 (dd、J = 34.2、12.1 Hz、1H)、4.10 - 3.89 (m、H)、3.68 (s、1H)、3.49 (d、J = 11.5 Hz、1H)、2.84 - 2.67 (m、2H)、2.59 (s、2H)、2.31 (dd、J = 61.9、26.9 Hz、6H)、2.16 (s、3H)、2.04 (d、J = 28.2 Hz、2H)、1.83 (d、J = 53.8 Hz、2H)、1.69 - 1.53 (m、2H)、0.96 (dd、J = 20.9、6.5 Hz、3H)。

## 【 0 2 9 2 】

化合物 4 5 : LC - MS (M + 1) = 434。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.08 (dd、LC-MS (M+1) = 449である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.08 (dd、J = 4.1、1.6 Hz、1H)、8.84 (dd、J = 21.4、8.8 Hz、1H)、8.17 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.84 - 7.59 (m、2H)、4.58 (dd、J = 34.2、12.1 Hz、1H)、4.10 - 3.89 (m、H)、3.68 (s、1H)、3.49 (d、J = 11.5 Hz、1H)、2.84 - 2.67 (m、2H)、2.59 (s、2H)、2.31 (dd、J = 61.9、26.9 Hz、6H)、2.16 (s、3H)、2.04 (d、J = 28.2 Hz、2H)、1.83 (d、J = 53.8 Hz、2H)、1.69 - 1.53 (m、2H)、0.96 (dd、J = 20.9、6.5 Hz、3H)。

10

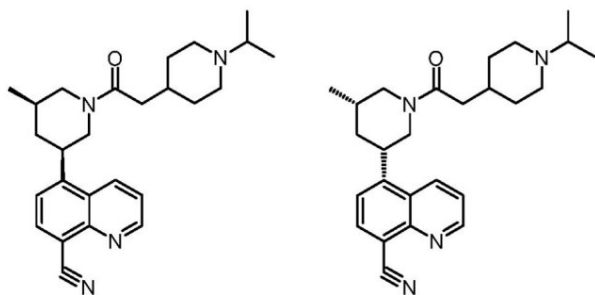
20

30

40

50

## 【化 9 1】



10

## 【 0 2 9 3】

化合物 46 (5 - { (3 R , 5 R ) - 1 - [ 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アセチル ] - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル } - キノリン - 8 - カルボニトリル) および化合物 47 (5 - { (3 S , 5 S ) - 1 - [ 2 - ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アセチル ] - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル } - キノリン - 8 - カルボニトリル)。化合物 19 の S F C キラル単離から。

## 【 0 2 9 4】

化合物 46 : L C - M S ( M + 1 ) = 4 1 9 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 9.12 (dd、 $J = 4.2$ 、 $1.5$  Hz、1H)、8.92 - 8.81 (m、1H)、8.36 (dd、 $J = 7.6$ 、 $5.6$  Hz、1H)、7.85 - 7.53 (m、2H)、4.58 (dd、 $J = 28.0$ 、 $12.8$  Hz、1H)、4.06 - 3.90 (m、1H)、3.66 (t、 $J = 11.6$  Hz、1H)、3.49 (d、 $J = 11.8$  Hz、1H)、2.86 - 2.54 (m、4H)、2.39 - 2.15 (m、2H)、2.06 (dt、 $J = 21.1$ 、 $11.6$  Hz、3H)、1.80 (d、 $J = 30.2$  Hz、1H)、1.62 (ddd、 $J = 38.7$ 、 $24.1$ 、 $12.9$  Hz、4H)、1.33 - 1.04 (m、3H)、1.04 - 0.78 (m、9H)。

20

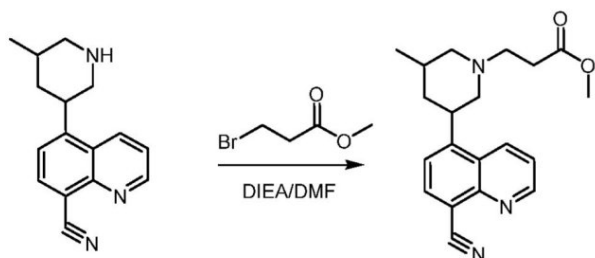
## 【 0 2 9 5】

化合物 47 : L C - M S ( M + 1 ) = 4 1 9 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 9.12 (dd、 $J = 4.2$ 、 $1.5$  Hz、1H)、8.92 - 8.81 (m、1H)、8.36 (dd、 $J = 7.6$ 、 $5.6$  Hz、1H)、7.85 - 7.53 (m、2H)、4.58 (dd、 $J = 28.0$ 、 $12.8$  Hz、1H)、4.06 - 3.90 (m、1H)、3.66 (t、 $J = 11.6$  Hz、1H)、3.49 (d、 $J = 11.8$  Hz、1H)、2.86 - 2.54 (m、4H)、2.39 - 2.15 (m、2H)、2.06 (dt、 $J = 21.1$ 、 $11.6$  Hz、3H)、1.80 (d、 $J = 30.2$  Hz、1H)、1.62 (ddd、 $J = 38.7$ 、 $24.1$ 、 $12.9$  Hz、4H)、1.33 - 1.04 (m、3H)、1.04 - 0.78 (m、9H)。

30

例 8 : 化合物 48 (3 - [ 3 - ( 8 - シアノ - キノリン - 5 - イル ) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ] - プロピオン酸メチルエステル) の合成

## 【化 9 2】



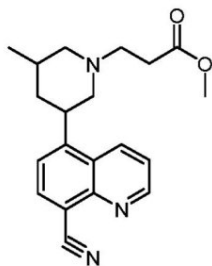
40

## 【 0 2 9 6】

D M F ( 1 . 5 m l ) 中 5 - ( 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - キノリン - 8 - カルボニトリル二塩酸塩 ( 3 0 0 m g ; 0 . 9 3 m m o l )、3 - ブロモ - プロピオン酸メチルエステル ( 0 . 1 5 m l ; 1 . 3 9 m m o l ) および D I E A ( 0 . 8 3 m l ; 4 . 6 3 m m o l ) の混合物を 8 0 にて 1 h 撹拌した。完了した反応物を濃縮して、粗製物を分取 H P L C ( ベーシック、A C N / 水 2 0 ~ 7 0 % で溶出する ) によって精製することで、表題の化合物 ( 1 8 5 m g 、収率 5 9 % ) が産生された。

50

## 【化 9 3】



## 【 0 2 9 7】

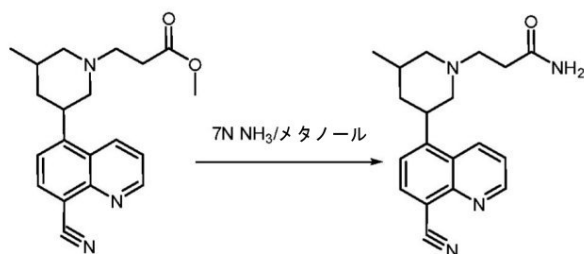
10

化合物 48 : LC - MS (M + 1) = 338.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 9.10 - 9.01 (m、1H)、8.63 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1H)、8.28 - 8.20 (m、1H)、7.81 - 7.64 (m、2H)、3.78 (d、J = 12.4 Hz、1H)、3.70 (d、J = 3.5 Hz、3H)、3.18 - 2.99 (m、1H)、2.96 - 2.85 (m、1H)、2.85 - 2.75 (m、1H)、2.67 - 2.53 (m、1H)、2.29 (dd、J = 11.4、8.3 Hz、1H)、2.20 (t、J = 11.2 Hz、1H)、2.10 - 1.92 (m、2H)、1.85 (t、J = 11.0 Hz、1H)、1.41 (q、J = 12.4 Hz、1H)、1.14 (dd、J = 22.0、6.9 Hz、2H)、1.03 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

例 9 : 化合物 49 (3 - [3 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - プロピオンアミド) の合成

## 【化 9 4】

20

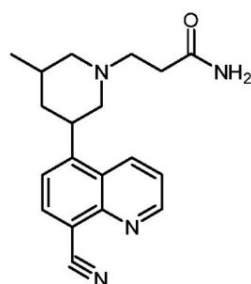


## 【 0 2 9 8】

30

3 - [3 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - プロピオン酸メチルエステル (30.00 mg ; 0.09 mmol) およびアンモニア (0.44 ml ; 2.67 mmol ; メタノール中 7N) の混合物の反応物を、60 にて終夜、および 80 にて 8 hr 撹拌した。完了した反応物を濃縮して、粗製物を分取 HPLC (ベーシック、ACN / 水 20 ~ 70 % で溶出する) によって精製することで、表題の化合物が産生された。

## 【化 9 5】



40

## 【 0 2 9 9】

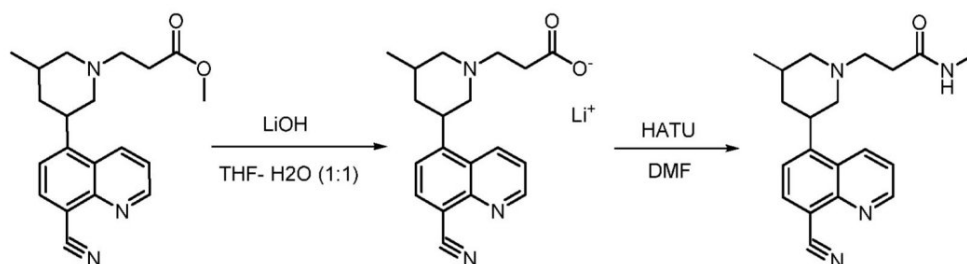
化合物 49 : LC - MS (M + 1) = 323.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 9.05 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.79 (dd、J = 9.0、1.6 Hz、1H)、8.22 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.82 - 7.61 (m、2H)、3.79 (t、J = 11.7 Hz、2H)、3.10 (d、J = 12.2 Hz、2H)、2.85 - 2.71 (m、2H)、2.47 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.21 (t、J =

50

11.2 Hz、1H)、2.04 (d、J = 12.8 Hz、2H)、1.85 (t、J = 11.0 Hz、1H)、1.41 (q、J = 12.5 Hz、1H)、1.04 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

例10：化合物50 (3-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-プロピオンアミド)の合成

【化96】



10

【0300】

3-[3-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-プロピオン酸のリチウム塩：THF (1 ml) 中 3-[3-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-プロピオン酸メチルエステル (150.00 mg; 0.44 mmol) の溶液へ、水 (1 ml) および水酸化リチウム (21.29 mg; 0.89 mmol) を加えた。その結果得られた混合物を rt にて 3 hr 撹拌した。完了した反応物を濃縮することで、表題の化合物が黄色固体として産生された。これを次のステップ反応のために精製せずに直接使用した。LC-MS (M+1) = 323。

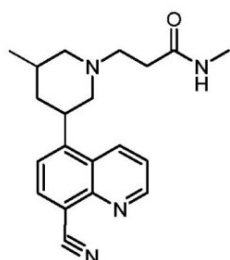
20

【0301】

3-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-プロピオンアミド：DMF (2 ml) 中 3-[3-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-プロピオン酸 (75 mg; 0.23 mmol) のリチウム塩の溶液へ、HATU (129 mg; 0.34 mmol) を加えた。10 mins 撹拌した後、DIEA (0.25 ml; 1.37 mmol) を、その後メタンアミン塩酸塩 (30 mg; 0.46 mmol) を加えた。その結果得られた混合物 RT にて終夜撹拌した。反応物を濃縮した。粗製物を分取 HPLC (ベーシック、ACN/水 20~70% で溶出する) によって精製することで、表題の化合物が産生された。

30

【化97】



40

【0302】

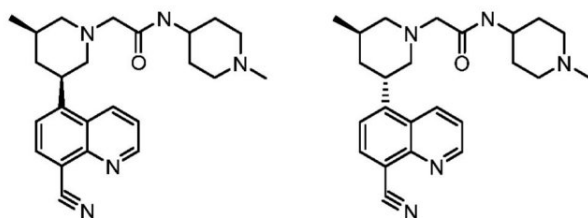
化合物50：LC-MS (M+1) = 327。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.10 (dd、J = 4.2、1.5 Hz、1H)、8.77 (dd、J = 8.8、1.6 Hz、1H)、8.32 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.77 (dd、J = 8.7、4.1 Hz、2H)、7.66 (d、J = 7.7 Hz、1H)、3.68 (t、J = 11.6 Hz、2H)、2.97 (dd、J = 25.1、11.0 Hz、2H)、2.69 - 2.61 (m、1H)、2.61 - 2.52 (m、3H)、2.26 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.12 (t、J = 10.9 Hz、1H)、1.92 (t、J = 13.3 Hz、2H)、1.71 (t、J = 10.9 Hz、1H)、1.26 (q、J = 12.1 Hz、1H)、0.92 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

【0303】

以下の化合物を類似したやり方で調製した：

50

## 【化 9 8】



## 【0304】

化合物 68 (cis - 2 - [3 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アセトアミド) および化合物 69 (trans - 2 - [3 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アセトアミド) : [3 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - 酢酸メチルエステルおよび 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミンから。

## 【0305】

化合物 68 : LC - MS (M + 1) = 406。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

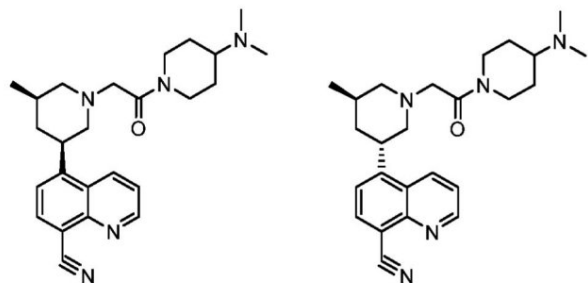
9.05 (dd, J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.84 (dd, J = 8.9、1.6 Hz、1H)、8.22 (d, J = 7.6 Hz、1H)、7.74 (dd, J = 8.7、4.2 Hz、1H)、7.68 (d, J = 7.6 Hz、1H)、3.97 - 3.83 (m、1H)、3.74 (td, J = 10.9、5.4 Hz、1H)、3.19 - 2.93 (m、4H)、2.86 (d, J = 11.8 Hz、2H)、2.30 (s、3H)、2.29 - 2.09 (m、4H)、1.99 - 1.81 (m、3H)、1.62 (qd, J = 11.8、3.9 Hz、2H)、1.42 (q, J = 12.0 Hz、1H)、1.03 (d, J = 6.5 Hz、3H)。

## 【0306】

化合物 69 : LC - MS (M + 1) = 406。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

9.04 (d, J = 4.2 Hz、1H)、8.77 (d, J = 8.7 Hz、1H)、8.23 (d, J = 7.6 Hz、1H)、8.08 (d, J = 7.6 Hz、1H)、7.74 (dd, J = 8.8、4.1 Hz、1H)、4.06 (s、1H)、3.72 (d, J = 11.6 Hz、2H)、3.15 (d, J = 15.3 Hz、1H)、2.93 (dt, J = 39.2、14.8 Hz、4H)、2.76 (s、1H)、2.65 (d, J = 10.6 Hz、1H)、2.41 (d, J = 10.0 Hz、1H)、2.31 (s、3H)、2.17 (t, J = 11.8 Hz、2H)、2.05 (s、1H)、1.98 - 1.73 (m、4H)、1.59 (q, J = 13.1、12.5 Hz、2H)、1.21 (d, J = 6.9 Hz、3H)。

## 【化 9 9】



## 【0307】

化合物 70 (cis - 5 - (1 - {2 - [4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル} - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル)キノリン - 8 - カルボニトリル) および化合物 71 (trans - 5 - (1 - {2 - [4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル} - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル)キノリン - 8 - カルボニトリル) : [3 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - 酢酸メチルエステルおよびジメチル - ピペリジン - 4 - イル - アミンから。

## 【0308】

10

20

30

40

50

化合物 70 : LC - MS (M + 1) = 419。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

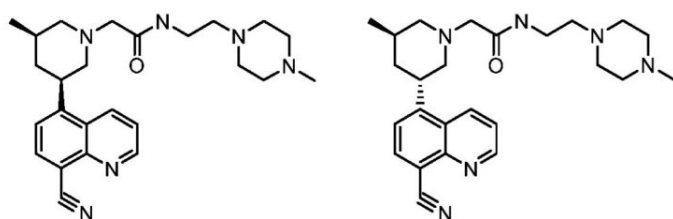
9.04 (dd, J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.81 (dd, J = 8.8、1.6 Hz、1H)、8.21 (d, J = 7.7 Hz、1H)、7.74 (dt, J = 8.3、4.0 Hz、1H)、7.67 (d, J = 7.7 Hz、1H)、4.57 (t, J = 9.5 Hz、1H)、4.20 (s、1H)、3.93 - 3.77 (m、1H)、3.42 (t, J = 14.2 Hz、1H)、3.35 - 3.20 (m、3H)、3.19 - 2.94 (m、3H)、2.64 (t, J = 13.3 Hz、1H)、2.47 (dt, J = 11.3、5.7 Hz、1H)、2.31 (d, J = 1.7 Hz、6H)、2.27 - 2.18 (m、1H)、2.16 - 1.81 (m、5H)、1.55 - 1.22 (m、3H)、1.02 (d, J = 6.5 Hz、3H)。

【0309】

化合物 71 : LC - MS (M + 1) = 419。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

9.04 LC - MS (M + 1) = 419。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.03 (dd, J = 4.2、1.5 Hz、1H)、8.71 (dd, J = 8.7、4.3 Hz、1H)、8.28 - 8.11 (m、2H)、7.78 - 7.66 (m、1H)、4.56 (s、1H)、4.38 - 4.21 (m、1H)、3.99 (d, J = 6.5 Hz、1H)、3.32 - 3.05 (m、3H)、2.86 (d, J = 21.3 Hz、2H)、2.74 - 2.57 (m、2H)、2.57 - 2.37 (m、2H)、2.33 (d, J = 2.4 Hz、6H)、2.12 - 1.84 (m、4H)、1.76 (dt, J = 12.6、5.9 Hz、1H)、1.57 - 1.43 (m、1H)、1.32 (td, J = 13.0、8.4 Hz、2H)、1.13 (dd, J = 18.9、6.7 Hz、3H)。

【化100】



【0310】

化合物 72 (cis - 2 - [3 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - N - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - アセトアミド) および化合物 73 (trans - 2 - [3 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - N - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - アセトアミド) : [3 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - 酢酸メチルエステルおよび 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルアミンから

【0311】

化合物 72 : LC - MS (M + 1) = 435。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

9.05 (dd, J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.82 (dd, J = 8.9、1.6 Hz、1H)、8.22 (d, J = 7.6 Hz、1H)、7.75 (dd, J = 8.7、4.2 Hz、1H)、7.68 (d, J = 7.7 Hz、1H)、3.96 - 3.79 (m、1H)、3.40 (q, J = 6.5 Hz、2H)、3.35 (d, J = 6.3 Hz、2H)、3.21 - 3.06 (m、3H)、3.06 - 2.95 (m、1H)、2.51 (t, J = 6.4 Hz、4H)、2.34 (t, J = 11.0 Hz、3H)、2.17 (s、3H)、2.10 - 2.02 (m、1H)、1.96 (t, J = 11.0 Hz、1H)、1.45 - 1.28 (m、1H)、1.02 (d, J = 6.5 Hz、3H)。

【0312】

化合物 73 : LC - MS (M + 1) = 435。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

9.05 (dd, J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.74 (dd, J = 8.9、1.6 Hz、1H)、8.23 (d, J = 7.7 Hz、1H)、8.04 (d, J = 7.7 Hz、1H)、7.75 (dd, J = 8.7、4.2 Hz、1H)、4.05 (dt, J = 8.1、4.0 Hz、1H)、3.40 (td, J = 6.3、2.0 Hz、2H)、3.08 (d, J = 3.0 Hz、2H)、2.95 (dd, J = 11.2、3.6 Hz、1H)、2.79 (d, J = 9.4 Hz、1H)、2.68 (dd, J = 11.1、3.5 Hz、1H)、2.51 (td, J = 6.4、1.1 Hz、6H)、2.18 (s、3H)、2.12 - 1.96 (m、2H)、1.92 (ddd, J = 12.9、8.7、4.3 Hz、1H)、1.88 - 1.72 (m、1H)、1.25 (d, J = 6.9 Hz、3H)。

10

20

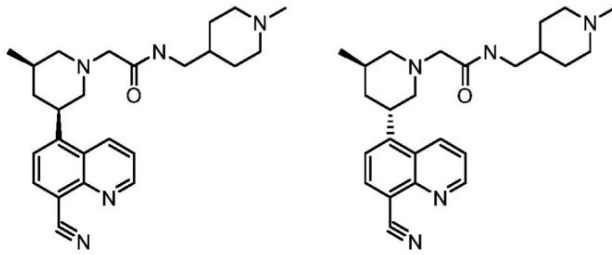
30

40

50



## 【化 1 0 1】



## 【 0 3 1 3】

10

化合物 7 4 (cis - 2 - [ 3 - ( 8 - シアノ - キノリン - 5 - イル ) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル ) - アセトアミド) および化合物 7 5 (trans - 2 - [ 3 - ( 8 - シアノ - キノリン - 5 - イル ) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル ) - アセトアミド) : [ 3 - ( 8 - シアノ - キノリン - 5 - イル ) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ] - 酢酸メチルエステルおよび C - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - メチルアミンから。

## 【 0 3 1 4】

化合物 7 4 : LC - MS ( M + 1 ) = 4 2 0 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、メタノール- $d_4$  ) 9.05 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.85 (dd、J = 8.9、1.6 Hz、1H)、8.22 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.74 (dd、J = 8.7、4.2 Hz、1H)、7.68 (d、J = 7.7 Hz、1H)、3.91 (t、J = 11.6 Hz、1H)、3.19 - 3.09 (m、3H)、3.09 - 2.94 (m、2H)、2.81 (t、J = 10.0 Hz、2H)、2.36 - 2.26 (m、1H)、2.24 (s、3H)、2.08 (dd、J = 32.9、9.9 Hz、2H)、1.94 (dt、J = 18.1、10.6 Hz、2H)、1.68 (d、J = 13.1 Hz、1H)、1.54 (td、J = 8.9、7.6、5.2 Hz、1H)、1.41 (q、J = 12.1 Hz、1H)、1.34 - 1.22 (m、2H)、1.02 (d、J = 6.6 Hz、3H)。

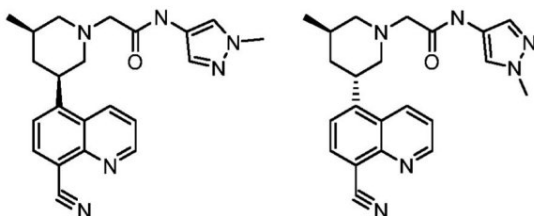
20

## 【 0 3 1 5】

化合物 7 5 : LC - MS ( M + 1 ) = 4 2 0 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、メタノール- $d_4$  ) 9.04 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.77 (dd、J = 8.9、1.6 Hz、1H)、8.22 (d、J = 7.7 Hz、1H)、8.07 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.74 (dd、J = 8.7、4.2 Hz、1H)、4.06 (d、J = 5.3 Hz、1H)、3.24 - 2.99 (m、4H)、2.97 - 2.80 (m、3H)、2.80 - 2.58 (m、2H)、2.44 (s、1H)、2.26 (s、2H)、2.08 (s、1H)、2.03 - 1.87 (m、2H)、1.85 - 1.74 (m、1H)、1.68 (s、3H)、1.49 (s、1H)、1.39 - 1.26 (m、1H)、1.21 (d、J = 6.9 Hz、3H)。

30

## 【化 1 0 2】



40

## 【 0 3 1 6】

化合物 7 6 (cis - 2 - [ 3 - ( 8 - シアノ - キノリン - 5 - イル ) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - アセトアミド) および化合物 7 7 (trans - 2 - [ 3 - ( 8 - シアノ - キノリン - 5 - イル ) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - アセトアミド) : [ 3 - ( 8 - シアノ - キノリン - 5 - イル ) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ] - 酢酸メチルエステルおよび 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミンから。

50

## 【 0 3 1 7 】

化合物 7 6 : LC - MS ( M + 1 ) = 3 8 9 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、メタノール- $d_4$  )

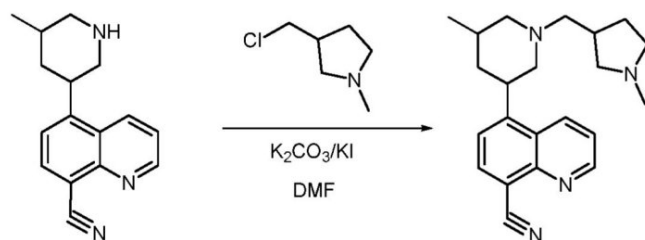
9.03 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.83 (dd、J = 9.0、1.6 Hz、1H)、8.22 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.94 (d、J = 0.7 Hz、1H)、7.76 - 7.63 (m、2H)、7.60 (d、J = 0.8 Hz、1H)、4.04 - 3.91 (m、1H)、3.88 (s、3H)、3.30 - 3.15 (m、1H)、3.15 - 2.98 (m、2H)、2.32 (t、J = 11.1 Hz、1H)、2.25 - 2.12 (m、1H)、2.02 (dt、J = 22.1、12.0 Hz、2H)、1.43 (q、J = 12.1 Hz、1H)、1.36 - 1.21 (m、1H)、1.04 (d、J = 6.6 Hz、3H)。

## 【 0 3 1 8 】

化合物 7 7 : LC - MS ( M + 1 ) = 3 8 9 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO- $d_6$  ) 9.80 (d、J = 9.3 Hz、1H)、9.08 (dd、J = 4.1、1.6 Hz、1H)、8.75 (d、J = 7.4 Hz、1H)、8.39 - 8.18 (m、2H)、7.91 (s、1H)、7.83 - 7.65 (m、1H)、7.47 (d、J = 0.7 Hz、1H)、4.09 - 3.88 (m、2H)、3.79 (d、J = 1.1 Hz、2H)、3.23 (d、J = 14.9 Hz、1H)、3.07 (d、J = 14.9 Hz、1H)、2.79 (s、2H)、2.74 - 2.59 (m、2H)、2.26 (s、2H)、1.96 - 1.72 (m、2H)、1.65 (s、1H)、1.00 (dd、J = 41.6、6.6 Hz、3H)。

例 1 1 : 化合物 5 1 ( 5 - メチル - 1 - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル ) - ピペリジン - 3 - イル ) - キノリン - 8 - カルボニトリルの合成

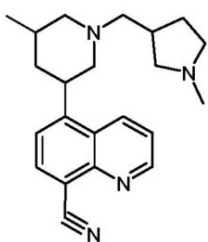
## 【 化 1 0 3 】



## 【 0 3 1 9 】

DMF ( 1 . 5 m l ) 中 5 - ( メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - キノリン - 8 - カルボニトリル二塩酸塩 ( 7 0 m g ; 0 . 2 2 m m o l ) 、 3 - クロロメチル - 1 - メチル - ピロリドン ( 5 7 . 6 9 m g ; 0 . 4 3 m m o l ) 、 DIEA ( 0 . 1 9 m l ; 1 . 0 8 m m o l ) 、 ヨウ化カリウム ( 1 0 m g 、 0 . 3 e q ) 、 および炭酸カリウム ( 3 5 m g 、 0 . 2 6 m m o l ) の混合物を、140 にて2hrマイクロ波中に置いた。反応混合物を濃縮して、残渣を分取HPLC ( ベーシック、ACN / 水 20 ~ 70 % で溶出する ) によって精製することで、表題の化合物が産生された。

## 【 化 1 0 4 】



## 【 0 3 2 0 】

化合物 5 1 : LC - MS ( M + 1 ) = 3 4 9 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、メタノール- $d_4$  )

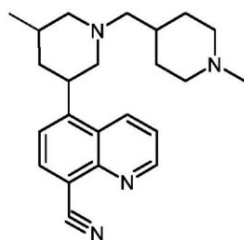
9.03 (ddd、J = 5.0、3.4、1.6 Hz、1H)、8.77 (dt、J = 8.8、2.1 Hz、1H)、8.21 (dd、J = 7.6、1.7 Hz、1H)、7.79 - 7.62 (m、2H)、3.79 (tt、J = 11.8、3.7 Hz、1H)、3.24 - 2.95 (m、2H)、2.90 - 2.75 (m、1H)、2.75 - 2.61 (m、2H)、2.61 - 2.42 (m、4H)、2.42 (s、3H)、2.18 - 1.95 (m、4H)、1.76 (dt、J = 18.1、11.1

Hz、1H)、1.65 - 1.48 (m、1H)、1.47 - 1.27 (m、1H)、1.02 (dd、J = 6.4、1.2 Hz、3H)。

【 0 3 2 1 】

以下の化合物を類似したやり方で合成した：

【 化 1 0 5 】



10

【 0 3 2 2 】

化合物 5 2 (5 - メチル - 1 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 3 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリル) : 5 - (メチル - ピペリジン - 3 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリル二塩酸塩および 4 - クロロメチル - 1 - メチル - ピペリジン塩酸塩から。LC - MS (M + 1) = 363。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.03 (td、J = 3.9、1.6 Hz、1H)、8.77 (dd、J = 8.8、1.6 Hz、1H)、8.21 (dd、J = 7.5、1.9 Hz、1H)、7.78 - 7.66 (m、2H)、3.77 (tt、J = 11.8、3.2 Hz、1H)、3.15 - 3.04 (m、2H)、2.85 (tdd、J = 8.4、6.8、3.7 Hz、1H)、2.78 - 2.63 (m、1H)、2.61 - 2.39 (m、3H)、2.36 (dd、J = 2.8、1.7 Hz、3H)、2.26 - 2.10 (m、4H)、2.10 - 1.95 (m、2H)、1.82 - 1.58 (m、3H)、1.56 - 1.33 (m、2H)、1.03 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

20

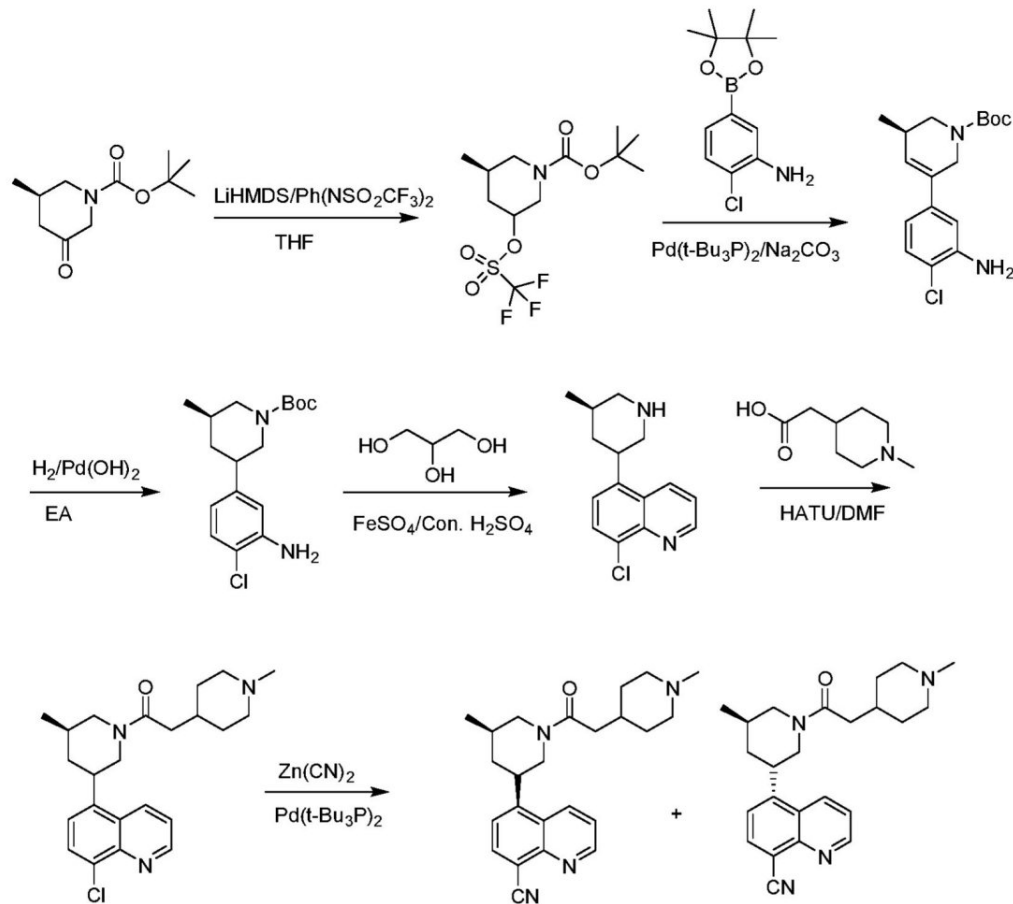
例 1 2 : 化合物 5 3 (5 - {(3R, 5R) - 5 - メチル - 1 - [2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アセチル] - ピペリジン - 3 - イル} - キノリン - 8 - カルボニトリル) および化合物 5 4 (5 - {(3S, 5R) - 5 - メチル - 1 - [2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アセチル] - ピペリジン - 3 - イル} - キノリン - 8 - カルボニトリル) の合成

30

40

50

## 【化 106】



10

20

## 【0323】

(R)-3-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：-78にて冷却されたTHF(50ml)中(R)-3-メチル-5-オキシ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2000mg、9.38mmol)の溶液へ、[ビス(トリメチルシリル)アミノ]リチウム(10.32ml; 10.32mmol)を滴加した。混合物を約30min攪拌し、25ml THF中N,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリン(3517mg; 9.85mmol)の溶液を加えた。添加が完了した後、混合物を-78にてさらにおよそ10mins攪拌し、次いで約0℃まで加温させて約2ht攪拌した。反応を1mlの5%NaHCO<sub>3</sub>溶液でクエンチして、混合物を濃縮した。残渣に250mlのヘキサンを加えて、10min攪拌し濾過した。濾過物を濃縮することで、表題の化合物が黄色油として産生された。これを次のステップ反応に直接使用した。

30

## 【0324】

(R)-5-(3-アミノ-4-クロロ-フェニル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：ジオキサン(150ml)および水(15ml)中の3-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3237mg; 9.37mmol)、2-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルアミン(1.90g; 7.50mmol)および炭酸ナトリウム(1.99g; 18.75mmol)の混合物を脱気し、次いでビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(239.52mg; 0.47mmol)を加えた。混合物を45℃にて終夜攪拌した。反応混合物を濾過した。濾過物を濃縮した。粗製物をBiotageシリカゲルカラム(150g、hex/EAO~3

40

50

5 %で溶出された)によって精製することで、(R) - 5 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルが主生成物 (526 mg、18 %) として産生された。LC - MS (M + 1) = 323。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 7.41 (ddt、J = 8.9、6.7、1.8 Hz、1H)、7.37 - 7.30 (m、1H)、7.22 - 7.12 (m、1H)、6.87 - 6.68 (m、2H)、4.11 - 3.74 (m、3H)、2.51 - 2.40 (m、1H)、2.10 - 1.94 (m、2H)、1.55 (s、9H)、1.10 (d、J = 6.1 Hz、3H)および(R) - 5 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (300 mg、10 %)。LC - MS (M + 1) = 323。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 7.21 (d、J = 8.3 Hz、1H)、6.76 (dd、J = 22.4、5.2 Hz、2H)、6.01 (dt、J = 3.6、1.9 Hz、1H)、4.32 (d、J = 17.5 Hz、1H)、4.09 (d、J = 23.5 Hz、2H)、2.93 (d、J = 51.9 Hz、1H)、2.50 (s、1H)、1.52 (s、9H)、1.33 - 1.24 (m、3H)、1.08 (d、J = 7.1 Hz、3H)。

**【0325】**

(R) - 3 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル: 12 ml の EA 中 (R) - 5 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (526.00 mg; 1.63 mmol) の溶液へ、10 % Pd/C (500 mg) を加えた。脱気後、2つのH<sub>2</sub>バルーンをその上に置き、反応混合物を40 °Cにて5 hr 攪拌した。LCMSは60 ~ 70 %変換を示した。反応を、副生成物が形成するため止めた。反応混合物を脱気し、N<sub>2</sub>でパージして濾過した。濾過物を濃縮した。粗製物をBiotageシリカゲルカラム (50 g、hex/E A 0 ~ 35 %で溶出された) によって精製することで、表題の化合物 (190 mg、収率36 %) が産生された。LC - MS (M + 1) = 323。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 7.18 (d、J = 8.2 Hz、1H)、6.64 (d、J = 2.0 Hz、1H)、6.57 (dd、J = 8.2、2.1 Hz、1H)、4.33 - 3.92 (m、4H)、2.60 (d、J = 9.2 Hz、2H)、2.41 - 2.17 (m、1H)、1.97 (ddq、J = 12.8、3.5、1.7 Hz、1H)、1.69 (ddd、J = 17.8、12.5、7.2 Hz、2H)、1.32 - 1.16 (m、2H)、1.11 - 1.00 (m、1H)、1.00 - 0.88 (m、4H)。

**【0326】**

8 - クロロ - 5 - ((R) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - キノリン: 10 ml フラスコ中の(R) - 3 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (180 mg; 0.55 mmol) へ、グリセロール (0.16 ml; 2.22 mmol)、硫酸鉄(ii)七水和物 (30 mg; 0.11 mmol) および硫酸 (0.26 ml; 4.43 mmol) を加えた。その結果得られた混合物を120 °Cにて2 hr 攪拌した。氷 (10 g) および水酸化ナトリウム (398 mg; 9.97 mmol) を加えた。混合物を30 min 攪拌し、DCM (30 ml x 2) で抽出した。組み合わせられた有機層をブライン (10 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて濃縮することで、表題の化合物が黄色油として産生された、これを次のステップ反応に直接使用した。LC - MS (M + 1) = 261。

**【0327】**

1 - [(R) - 3 - (8 - クロロ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - エタノン: DMSO (2 ml) 中の8 - クロロ - 5 - ((R) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - キノリン (100 mg; 0.28 mmol)、(1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 酢酸 (52 mg; 0.34 mmol) およびDIEA (0.15 ml; 0.84 mmol) の混合物を、RTにて5 min 攪拌した。BOP (148 mg; 0.34 mmol) を加えた後、その得られた混合物をRTにて1 hr 攪拌した。完了した反応物をEAで希薄してブラインで洗浄し、乾燥させて濃縮することで、表題の化合物が産生された。これを次のステップ反応に直接使用した。LC - MS (M + 1) = 400。

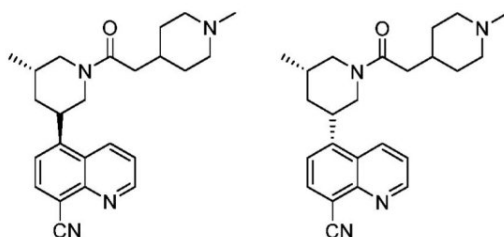
**【0328】**



## 【 0 3 3 1 】

以下の化合物を類似したやり方で合成した：

## 【 化 1 0 9 】



10

## 【 0 3 3 2 】

化合物 55 (5 - { (3S, 5R) - 5 - メチル - 1 - [ 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アセチル ] - ピペリジン - 3 - イル } - キノリン - 8 - カルボニトリル) および化合物 56 (5 - { (3S, 5S) - 5 - メチル - 1 - [ 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アセチル ] - ピペリジン - 3 - イル } - キノリン - 8 - カルボニトリル) : (S) - 3 - メチル - 5 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから。

## 【 0 3 3 3 】

化合物 55 : LC - MS (M + 1) = 391. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12 (td、J = 4.6、1.5 Hz、1H)、8.76 (dd、J = 8.8、1.5 Hz、1H)、8.34 (dd、J = 12.9、7.6 Hz、1H)、7.80 (dd、J = 8.7、4.2 Hz、1H)、7.69 (dd、J = 26.5、7.7 Hz、1H)、4.26 (dd、J = 12.9、3.7 Hz、2H)、3.91 (s、1H)、3.76 (dq、J = 9.0、4.7、4.0 Hz、1H)、3.52 (qd、J = 13.5、3.9 Hz、2H)、2.70 (dd、J = 32.9、11.1 Hz、2H)、2.36 (dd、J = 15.2、6.7 Hz、1H)、2.24 (ddd、J = 15.3、6.4、4.3 Hz、1H)、2.20 - 1.96 (m、5H)、1.93 - 1.73 (m、3H)、1.73 - 1.40 (m、3H)、1.25 - 1.11 (m、1H)、1.07 (dd、J = 6.9、2.9 Hz、3H)。

20

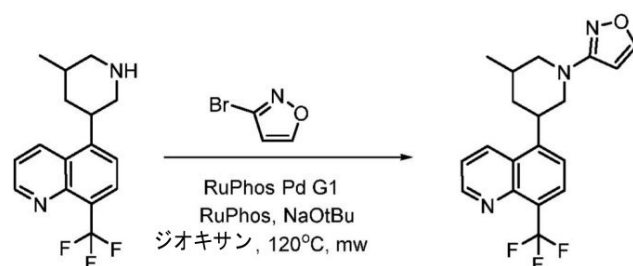
## 【 0 3 3 4 】

化合物 56 : LC - MS (M + 1) = 391. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12 (dd、J = 4.2、1.5 Hz、1H)、8.85 (td、J = 8.9、1.6 Hz、1H)、8.36 (dd、J = 7.6、5.7 Hz、1H)、7.86 - 7.59 (m、2H)、4.58 (dd、J = 28.7、12.4 Hz、2H)、3.98 (t、J = 12.0 Hz、1H)、3.48 (t、J = 11.6 Hz、1H)、2.86 - 2.57 (m、3H)、2.45 - 2.18 (m、3H)、2.12 (d、J = 13.0 Hz、3H)、2.01 (d、J = 11.5 Hz、1H)、1.93 - 1.73 (m、3H)、1.71 - 1.57 (m、3H)、1.32 - 1.03 (m、2H)、0.95 (dd、J = 20.5、6.5 Hz、3H)。

30

例 13 : 化合物 57 (5 - (1 - イソキサゾール - 3 - イル - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - 8 - トリフルオロメチル - キノリン) の合成

## 【 化 1 1 0 】



40

## 【 0 3 3 5 】

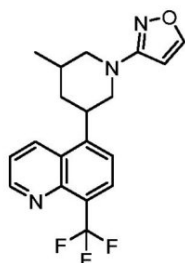
10 ml マイクロ波管中のジオキサン (2 ml) 中 5 - (5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - 8 - トリフルオロメチル - キノリン (150 mg ; 0.51 mmol)、3 -

50

ブロモ - イソキサゾール ( 150 . 82 mg ; 1 . 02 mmol )、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジ - i - プロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル ( 11 . 89 mg ; 0 . 03 mmol )、クロロ ( 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジ - i - プロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル ) [ 2 - ( 2 - アミノエチルフェニル ) ] パラジウム ( ii )、メチル - t - ブチルエーテル付加体 ( adduct ) ( 20 . 82 mg ; 0 . 03 mmol )、およびナトリウム tert - ブトキシド ( 97 . 96 mg ; 1 . 02 mmol ) の反応混合物を、120 にて3hrマイクロ波中に置いた。完了した反応物を分取HPLC ( 30 ~ 70 % ACN / 水で溶出された ) によって精製することで、表題の化合物が産生された。

【化111】

10



【0336】

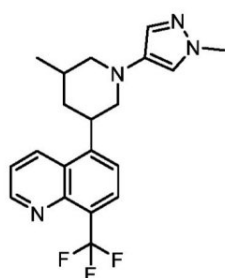
化合物57 : LC - MS ( M + 1 ) = 362 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub> ) 9.08 ( ddd、J = 4.4、3.0、1.6 Hz、1H)、8.90 ( dd、J = 8.8、1.7 Hz、1H)、8.79 ( dd、J = 8.8、1.7 Hz、1H)、8.18 ( d、J = 7.6 Hz、1H)、7.84 - 7.62 ( m、3H)、4.51 ( dd、J = 31.9、11.8 Hz、1H)、4.24 - 3.94 ( m、2H)、3.77 ( t、J = 12.0 Hz、1H)、3.57 ( t、J = 11.9 Hz、1H)、2.95 - 2.63 ( m、1H)、2.37 ( t、J = 12.2 Hz、1H)、2.04 ( d、J = 32.0 Hz、1H)、1.79 ( d、J = 17.2 Hz、1H)、1.58 ( dq、J = 41.6、12.0 Hz、1H)、0.96 ( dd、J = 7.8、6.4 Hz、3H)。

20

【0337】

以下の化合物を類似したやり方で合成した :

【化112】



30

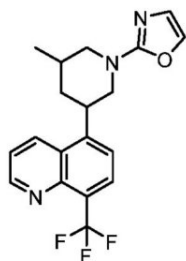
【0338】

化合物58 ( 5 - [ 5 - メチル - 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - ピペリジン - 3 - イル ] - 8 - トリフルオロメチル - キノリン ) : 5 - ( 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - 8 - トリフルオロメチル - キノリンおよび4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールから。LC - MS ( M + 1 ) = 374 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub> ) 9.01 ( s、1H)、8.79 ( d、J = 8.8 Hz、1H)、8.13 ( d、J = 7.8 Hz、1H)、7.71 ( d、J = 7.6 Hz、2H)、7.30 ( d、J = 9.3 Hz、2H)、3.89 ( d、J = 11.0 Hz、1H)、3.81 ( d、J = 1.8 Hz、2H)、3.57 ( s、3H)、2.79 - 2.63 ( m、2H)、2.34 ( t、J = 11.1 Hz、1H)、2.25 - 2.00 ( m、2H)、1.54 ( t、J = 12.1 Hz、1H)、1.09 ( d、J = 6.3 Hz、2H)。

40



## 【化 1 1 3】

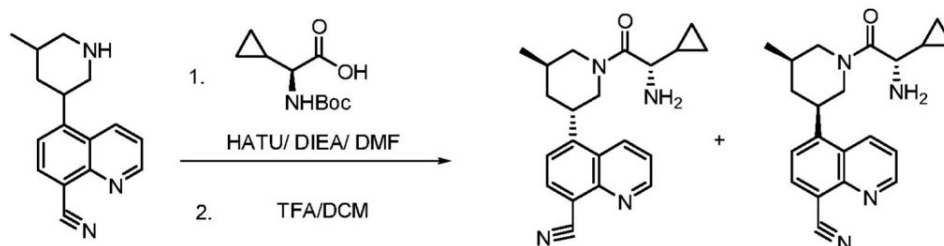


## 【 0 3 3 9】

化合物 59 (5-(5-メチル-1-オキサゾール-2-イル-ピペリジン-3-イル)-8-トリフルオロメチル-キノリン): 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-8-トリフルオロメチル-キノリンおよび2-プロモ-オキサゾールから。LC-MS (M+1) = 362。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.09 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.92 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 1H), 3.75 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 12.8, 11.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.65 (m, 1H), 2.11 - 1.85 (m, 2H), 1.66 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

例 14: 化合物 60 (trans-1-((S)-2-アミノ-2-シクロプロピル-アセチル)-5-メチル-ピペリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル) および化合物 61 (cis-1-((S)-2-アミノ-2-シクロプロピル-アセチル)-5-メチル-ピペリジン-3-イル]-キノリン-8-カルボニトリル) の合成

## 【化 1 1 4】



## 【 0 3 4 0】

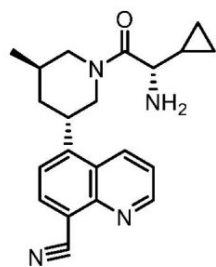
DMF (1.0 ml) 中の Boc-1-シクロプロピルグリシン (62 mg, 0.28 mmol) へ、HATU (98 mg; 0.26 mmol) を加えた。10 min 攪拌した後、DIEA (0.13 ml; 0.74 mmol) を、その後 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩 (60 mg; 0.19 mmol) を加えた。その結果得られた混合物を RT にて 1 hr 攪拌した。完了した反応物を水 (10 ml) で希釈して、DCM (20 x 2) で抽出した。組み合わされた有機層を 5 ml のブラインで洗浄し、乾燥させて約 1 ~ 2 ml 溶液になるまで濃縮することで、tert-ブチル N-[(1S)-2-[trans-3-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-メチルピペリジン-1-イル]-1-シクロプロピル-2-オキシエチル]カルバマート & tert-ブチル N-[(1S)-2-[cis-3-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-メチルピペリジン-1-イル]-1-シクロプロピル-2-オキシエチル]カルバマートの混合物の DCM 溶液が産生された。

## 【 0 3 4 1】

上の溶液へ 0.5 ml の TFA を加えた。混合物を RT にて 30 min 攪拌した。完了した反応物を 20 ml の DCM で希釈して、5% NaHCO<sub>3</sub> aq で洗浄した。有機相を濃縮し、粗製物を分取 HPLC (ベーシック、10 ~ 60% 水中 CAN で溶出された) に

よって精製することで、表題の化合物が産生された。

【化 1 1 5】

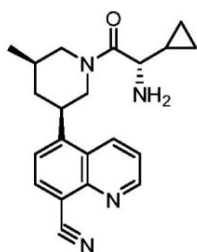


10

【 0 3 4 2】

化合物 60 : LC - MS ( M + 1 ) = 349。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)  
 9.11 - 8.98 (m、1H)、8.92 - 8.82 (m、1H)、8.29 - 8.19 (m、1H)、7.78 - 7.68 (m、2H)、4.11 (d、J = 14.1 Hz、1H)、3.64 (d、J = 16.9 Hz、1H)、3.43 (dd、J = 31.6、11.1 Hz、1H)、2.90 (t、J = 12.7 Hz、1H)、2.78 (t、J = 12.1 Hz、1H)、2.43 (t、J = 12.4 Hz、1H)、2.17 (d、J = 12.8 Hz、1H)、2.00 (s、1H)、1.76 (q、J = 11.9 Hz、1H)、1.27 - 1.13 (m、1H)、1.07 (dd、J = 11.7、6.6 Hz、3H)、0.66 - 0.26 (m、4H)。

【化 1 1 6】



20

【 0 3 4 3】

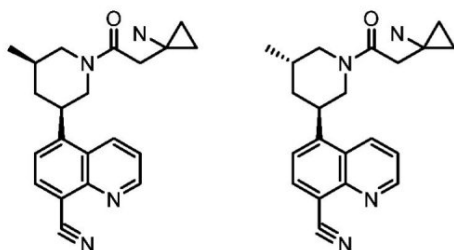
化合物 61 : LC - MS ( M + 1 ) = 349。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)  
 9.11 - 8.99 (m、1H)、8.87 (t、J = 7.6 Hz、1H)、8.25 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.75 (ddt、J = 10.1、5.5、2.8 Hz、2H)、4.68 (d、J = 12.8 Hz、1H)、4.14 (dd、J = 27.0、13.6 Hz、1H)、3.79 (d、J = 12.0 Hz、1H)、3.70 - 3.54 (m、1H)、3.51 - 3.40 (m、1H)、3.00 - 2.84 (m、1H)、2.77 (t、J = 12.1 Hz、1H)、2.44 (t、J = 12.2 Hz、1H)、2.20 (d、J = 23.9 Hz、1H)、1.95 (d、J = 35.6 Hz、1H)、1.69 (dq、J = 48.5、13.0、12.5 Hz、1H)、1.28 - 1.13 (m、1H)、1.13 - 0.96 (m、3H)、0.80 - 0.16 (m、4H)。

30

【 0 3 4 4】

以下の化合物を類似したやり方で合成した：

【化 1 1 7】



40

【 0 3 4 5】

化合物 62 (Cis - 1 - [ 2 - ( 1 - アミノ - シクロプロピル ) - アセチル ] - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル - キノリン - 8 - カルボニトリル) および化合物 63

50

(Trans - 1 - [ 2 - ( 1 - アミノ - シクロプロピル ) - アセチル ] - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル - キノリン - 8 - カルボニトリル ) : 5 - ( 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - キノリン - 8 - カルボニトリル二塩酸塩および 2 - ( 1 - ( (tert - ブトキシカルボニル) アミノ ) シクロプロピル ) 酢酸から。

【 0 3 4 6 】

化合物 6 2 : LC - MS ( M + 1 ) = 3 4 9 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.06 (dd、J = 4.2、1.5 Hz、1H)、8.93 - 8.77 (m、1H)、8.25 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.74 (ddd、J = 15.6、8.1、3.9 Hz、2H)、4.75 (dd、J = 24.9、13.0 Hz、1H)、4.02 (dd、J = 24.9、13.0 Hz、1H)、3.75 (t、J = 11.7 Hz、1H)、3.63 (s、1H)、2.90 - 2.77 (m、1H)、2.36 (t、J = 12.3 Hz、1H)、2.15 (d、J = 12.6 Hz、1H)、1.94 (s、1H)、1.82 - 1.51 (m、2H)、1.06 (dd、J = 10.9、6.5 Hz、3H)。

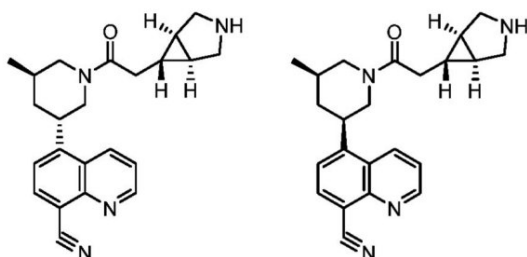
10

【 0 3 4 7 】

化合物 6 3 : LC - MS ( M + 1 ) = 3 4 9 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.06 LC-MS (M+1) = 349 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.06 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.86 (ddd、J = 20.9、8.8、1.6 Hz、1H)、8.24 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.74 (ddd、J = 15.9、8.1、3.9 Hz、2H)、4.14 - 3.90 (m、1H)、3.62 (t、J = 11.8、3.4 Hz、1H)、2.83 (dd、J = 13.6、11.6 Hz、1H)、2.76 - 2.49 (m、3H)、2.15 (d、J = 13.0 Hz、1H)、1.93 (s、1H)、1.65 (dq、J = 52.3、12.1 Hz、1H)、1.06 (dd、J = 11.1、6.6 Hz、3H)、0.75 - 0.35 (m、4H)。

20

【 化 1 1 8 】



【 0 3 4 8 】

化合物 6 4 ( trans - 5 - メチル - 1 - [ 2 - ( ( 1 S , 5 R , 6 S ) - 3 - メチル - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 6 - イル ) - アセチル ] - ピペリジン - 3 - イル } - キノリン - 8 - カルボニトリル ) および化合物 6 5 ( cis - 5 - メチル - 1 - [ 2 - ( ( 1 S , 5 R , 6 S ) - 3 - メチル - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 6 - イル ) - アセチル ] - ピペリジン - 3 - イル } - キノリン - 8 - カルボニトリル ) : 5 - ( 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - キノリン - 8 - カルボニトリル二塩酸塩および 2 - ( ( 1 r , 5 s , 6 s ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - イル ) 酢酸から。

30

【 0 3 4 9 】

化合物 6 4 : LC - MS ( M + 1 ) = 3 8 9 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.11 (dd、J = 4.1、1.7 Hz、1H)、8.77 (t、J = 8.3 Hz、1H)、8.35 (dd、J = 11.9、7.6 Hz、1H)、7.83 - 7.59 (m、2H)、4.19 (d、J = 13.3 Hz、1H)、4.03 (d、J = 12.4 Hz、1H)、3.95 - 3.69 (m、2H)、3.47 (d、J = 11.5 Hz、2H)、3.04 - 2.89 (m、2H)、2.88 - 2.69 (m、2H)、2.45 - 2.13 (m、2H)、2.06 (dd、J = 26.5、13.1 Hz、2H)、1.81 (d、J = 10.8 Hz、1H)、1.42 - 1.27 (m、1H)、1.21 (d、J = 14.0 Hz、1H)、1.11 - 0.93 (m、3H)。

40

【 0 3 5 0 】

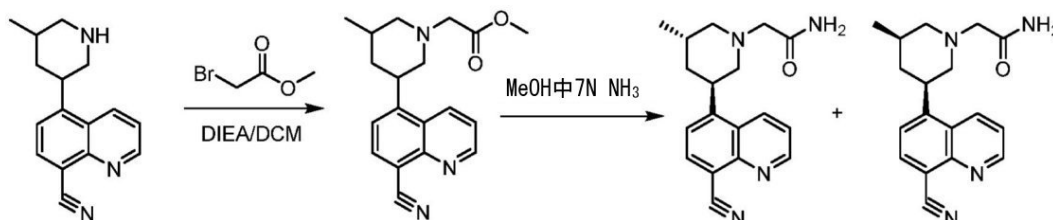
化合物 6 5 : LC - MS ( M + 1 ) = 3 8 9 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.11 (dd、J = 4.2、1.7 Hz、1H)、8.91 - 8.77 (m、1H)、8.36 (dd、J = 7.6、2.7 Hz、1H)、7.85 - 7.65 (m、2H)、4.56 (dd、J = 26.7、12.8 Hz、1H)、3.92 (t、J = 12.7 Hz、1H)、3.67 (s、1H)、3.48 (t、J = 13.4 Hz、2H)、2.89 - 2.70 (m、2H)

50

、2.70 - 2.53 (m、2H)、2.43 - 2.19 (m、2H)、2.00 (s、1H)、1.82 (d、J = 37.3 Hz、1H)、1.55 (dq、J = 53.3、12.1 Hz、2H)、1.22 (dt、J = 7.3、3.4 Hz、1H)、1.10 (d、J = 7.9 Hz、1H)、0.95 (dd、J = 16.1、6.5 Hz、3H)。

例15：化合物66 (trans-3-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-アセトアミド)および化合物67 (cis-3-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-アセトアミド)の合成

【化119】



10

【0351】

[3-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-酢酸メチルエステル：DCM (5 ml) 中 5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩 (350 mg; 1.08 mmol)、プロモ-酢酸メチルエステル (0.11 ml; 1.19 mmol) および DIEA (0.78 ml; 4.32 mmol) の反応混合物を、RT にて 1 h 撹拌した。完了した反応物を DCM で希釈して、ブラインで洗浄し乾燥させて濃縮することで、粗製物 [3-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-酢酸メチルエステルが産生された。これを次のステップ反応に精製せずに直接使用した。LC-MS (M+1) = 324。

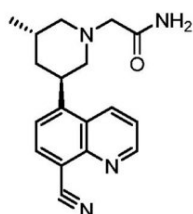
20

【0352】

Trans & cis-3-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-アセトアミド：メタノール (2.00 ml; 14.00 mmol) 中の 7N アンモニア中の [3-(8-シアノキノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-酢酸メチルエステル (45.00 mg; 0.14 mmol) の溶液を、RT にて 終夜撹拌した。LCMS は、およそ 20% 変換を示した。反応混合物を次いで、70 にて 24 h 撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗製物を分取 HPLC (ベシック、ACN/水 10~50% で溶出された) によって精製することで、表題の化合物が産生された。

30

【化120】



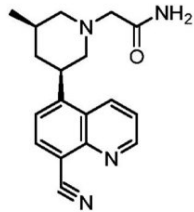
40

【0353】

化合物66：LC-MS (M+1) = 309。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.04 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.84 (dd、J = 8.9、1.6 Hz、1H)、8.22 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.73 (dd、J = 8.7、4.2 Hz、1H)、7.68 (d、J = 7.6 Hz、1H)、3.89 (tt、J = 11.5、3.3 Hz、1H)、3.13 - 2.97 (m、4H)、2.29 (t、J = 11.0 Hz、1H)、2.18 - 1.98 (m、2H)、1.94 (t、J = 11.0 Hz、1H)、1.40 (q、J = 12.1 Hz、1H)、1.02 (d、J = 6.6 Hz、3H)。

50

## 【化 1 2 1】



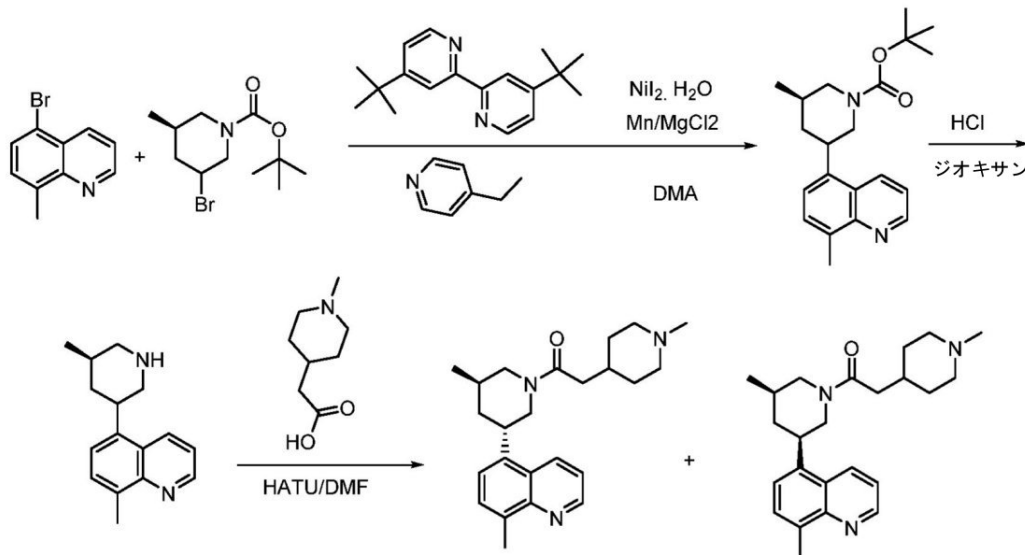
## 【 0 3 5 4】

化合物 67 : LC - MS (M + 1) = 309. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

9.03 (dd, J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.77 (dd, J = 8.9、1.6 Hz、1H)、8.22 (d, J = 7.7 Hz、1H)、8.07 (s、1H)、7.73 (dd, J = 8.7、4.2 Hz、1H)、4.07 (dt, J = 8.3、4.1 Hz、2H)、3.06 (s、2H)、2.95 (d, J = 11.7 Hz、1H)、2.78 - 2.64 (m、2H)、2.47 (s、1H)、2.05 (s、1H)、1.99 - 1.86 (m、1H)、1.79 (dd, J = 12.3、6.2 Hz、1H)、1.22 (d, J = 6.9 Hz、3H)。

例 16 : 化合物 80 (1 - [(3R, 5S) - 3 - メチル - 5 - (8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - エタノン) および化合物 81 (1 - [(3R, 5R) - 3 - メチル - 5 - (8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - エタノン) の合成

## 【化 1 2 2】



## 【 0 3 5 5】

(R) - 3 - メチル - 5 - (8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル : DMA (5 ml) 中の 5 - ブロモ - 8 - メチルキノリン (222 mg ; 1.00 mmol)、(R) - 3 - ブロモ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (305 mg ; 1.10 mmol)、4 - エチルピリジン (0.11 ml ; 1.00 mmol)、4, 4' - ジ - tert - ブチル - 2, 2' - ビピリジン (26 mg ; 0.10 mmol) および塩化マグネシウム (95 mg ; 1.00 mmol) の混合物をアルゴンでパージして、ヨウ化ニッケル (ii) 水和物 (42.04 mg ; 0.10 mmol) を、その後マンガン (109.84 mg ; 2.00 mmol) を加えた。反応混合物を 60 にて終夜攪拌した。完了した反応物を濾過して EA で洗浄した。濾過物を濃縮し、残渣を Biotage シリカゲルカラム (50 G、0 ~ 50 % hex / EA で溶出された) によって精製することで、表題の化合物 (140 mg、収率 41%) が産生された。LC - MS (M + 1) = 341。

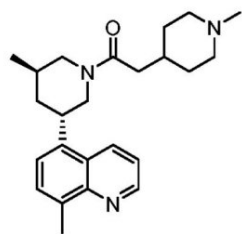
## 【 0 3 5 6 】

8 - メチル - 5 - ( ( R ) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - キノリン二塩酸塩 : メタノール ( 1 m l ) 中 ( R ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - メチル - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 1 4 0 . 0 0 m g ; 0 . 4 1 m m o l ) へ、ジオキサン ( 1 . 5 4 m l ; 6 . 1 7 m m o l ) 中 4 M 塩化水素を加えた。混合物を R T にて 1 h r 撹拌した。完了した反応物を濃縮することで、表題の化合物が産生された。これを次のステップ反応に直接使った。L C - M S ( M + 1 ) = 2 4 1。

## 【 0 3 5 7 】

1 - [ ( 3 R , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - メチル - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - エタノン & 1 - [ ( 3 R , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - メチル - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - エタノン : D M F ( 1 m l ) 中 ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 酢酸 ( 4 9 m g , 0 . 3 1 m m o l ) へ、H A T U ( 1 1 0 . 7 4 m g ; 0 . 2 9 m m o l ) を加えた。1 0 m i n s 撹拌した後、D I E A ( 0 . 0 7 m l ; 0 . 4 2 m m o l ) を、その後 8 - メチル - 5 - ( ( R ) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - キノリン ( 5 0 . 0 0 m g ; 0 . 2 1 m m o l ) を加えた。混合物を r t にて 1 h r 撹拌した。完了した反応物を濃縮し、粗製物を分取 H P L C ( ベーシック、1 0 ~ 5 0 % A C N / 水 ) によって精製することで、表題の化合物が産生された。

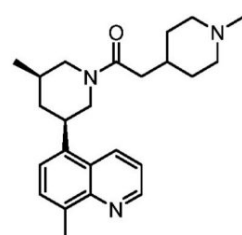
## 【 化 1 2 3 】



## 【 0 3 5 8 】

化合物 8 0 : L C - M S ( M + 1 ) = 3 8 0。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9.02 - 8.88 ( m , 1 H ) , 8.56 ( t , J = 6.8 H z , 1 H ) , 7.65 - 7.51 ( m , 2 H ) , 7.43 ( d d , J = 23.0 , 7.4 H z , 1 H ) , 4.35 ( d , J = 12.7 H z , 1 H ) , 4.00 - 3.82 ( m , 1 H ) , 3.75 ( s , 1 H ) , 3.60 ( d , J = 12.9 H z , 1 H ) , 3.52 - 3.37 ( m , 1 H ) , 3.14 ( d , J = 16.2 H z , 1 H ) , 3.10 - 2.94 ( m , 1 H ) , 2.70 ( d , J = 3.9 H z , 3 H ) , 2.67 - 2.58 ( m , 1 H ) , 2.36 ( d d , J = 15.1 , 6.6 H z , 1 H ) , 2.23 ( p , J = 7.4 H z , 1 H ) , 2.18 - 1.93 ( m , 4 H ) , 1.90 - 1.60 ( m , 4 H ) , 1.53 ( d d , J = 22.7 , 12.5 H z , 1 H ) , 1.32 - 1.15 ( m , 1 H ) , 1.07 ( d d , J = 8.6 , 6.8 H z , 3 H ) 。

## 【 化 1 2 4 】



## 【 0 3 5 9 】

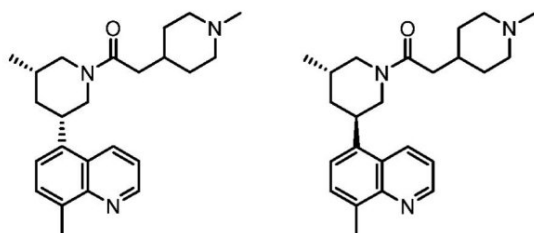
化合物 8 1 : L C - M S ( M + 1 ) = 3 8 0。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 8.95 ( d d , J = 4.1 , 1.7 H z , 1 H ) , 8.64 ( d d , J = 8.8 , 1.6 H z , 1 H ) , 7.67 - 7.51 ( m , 2 H ) , 7.43 ( d d , J = 18.2 , 7.4 H z , 1 H ) , 4.58 ( d d , J = 34.3 , 12.3 H z , 1 H )

、3.96 (d、 $J = 11.9$  Hz、1H)、3.49 (d、 $J = 12.0$  Hz、1H)、3.25 - 3.06 (m、1H)、2.79 - 2.60 (m、5H)、2.40 - 2.15 (m、2H)、2.12 (d、 $J = 11.6$  Hz、3H)、1.99 (d、 $J = 12.8$  Hz、1H)、1.91 - 1.71 (m、3H)、1.72 - 1.42 (m、4H)、1.20 (td、 $J = 30.6$ 、29.0、13.4 Hz、2H)、0.96 (dd、 $J = 18.3$ 、6.5 Hz、3H)。

【0360】

以下の化合物を類似したやり方で合成した：

【化125】



10

【0361】

化合物82 (1 - [(3S, 5S) - 3 - メチル - 5 - (8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - エタノン) および化合物83 (1 - [(3S, 5R) - 3 - メチル - 5 - (8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - エタノン) : (S) - 3 - プロモ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから。

20

【0362】

化合物82 : LC - MS ( $M + 1$ ) = 380。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.94 (dt、 $J = 3.9$ 、1.8 Hz、1H)、8.63 (dd、 $J = 8.7$ 、1.7 Hz、1H)、7.59 (qd、 $J = 6.7$ 、2.9 Hz、2H)、7.42 (dd、 $J = 18.8$ 、7.4 Hz、1H)、4.67 - 4.49 (m、1H)、3.94 (dt、 $J = 12.0$ 、5.2 Hz、1H)、3.50 (ddt、 $J = 12.0$ 、8.7、3.5 Hz、0H)、3.22 - 3.11 (m、0H)、2.77 - 2.63 (m、5H)、2.54 (s、0H)、2.40 - 2.28 (m、1H)、2.31 - 2.17 (m、1H)、2.12 (d、 $J = 11.7$  Hz、3H)、1.98 (d、 $J = 12.7$  Hz、1H)、1.81 (dt、 $J = 20.1$ 、8.9、2.5 Hz、3H)、1.73 - 1.40 (m、4H)、1.31 - 1.07 (m、1H)、0.95 (dd、 $J = 17.5$ 、6.5 Hz、3H)。

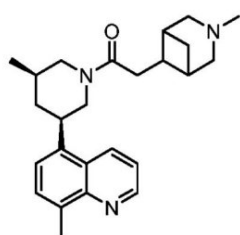
30

【0363】

化合物83 : LC - MS ( $M + 1$ ) = 380。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.99 - 8.89 (m、1H)、8.63 - 8.50 (m、1H)、7.67 - 7.51 (m、2H)、7.43 (dd、 $J = 22.9$ 、7.4 Hz、1H)、4.34 (d、 $J = 11.5$  Hz、1H)、4.00 - 3.82 (m、1H)、3.75 (s、1H)、3.60 (d、 $J = 13.2$  Hz、1H)、3.52 - 3.36 (m、2H)、3.20 - 3.09 (m、1H)、3.04 (dd、 $J = 12.8$ 、9.6 Hz、1H)、2.70 (d、 $J = 3.9$  Hz、4H)、2.36 (dd、 $J = 15.0$ 、6.7 Hz、1H)、2.23 (dt、 $J = 14.7$ 、7.0 Hz、1H)、2.16 - 1.94 (m、4H)、1.88 - 1.60 (m、4H)、1.53 (dd、 $J = 22.2$ 、12.4 Hz、1H)、1.34 - 1.15 (m、1H)、1.07 (dd、 $J = 8.6$ 、6.8 Hz、3H)。

40

【化126】



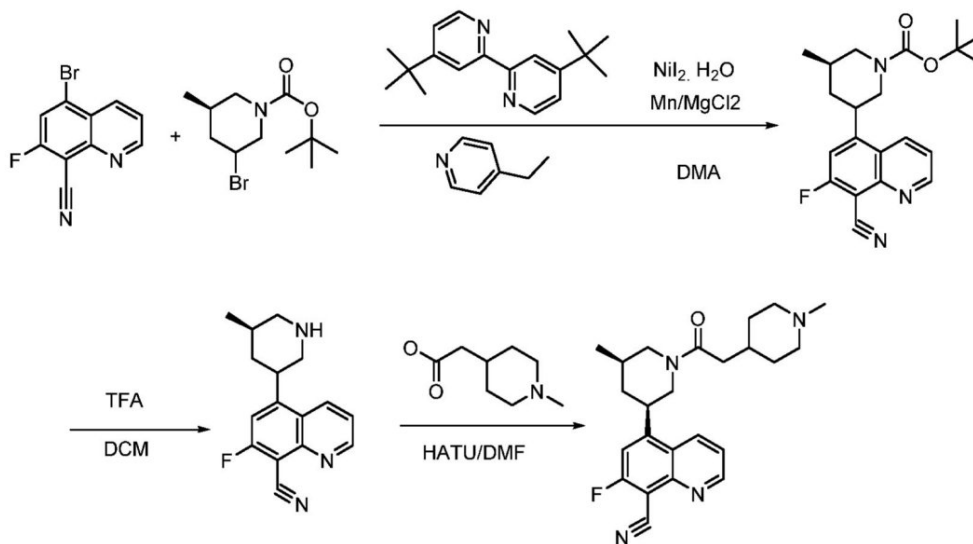
【0364】

50

化合物 84 (2-(3-メチル-3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル)-1-[(3R,5R)-3-メチル-5-(8-メチル-キノリン-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-エタノン):(3-メチル-3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル)-酢酸とカップリングされた8-メチル-5-((R)-5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリンから。LC-MS(M+1)=392。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.94(d, J=3.2 Hz, 1H)、8.65(t, J=7.8 Hz, 1H)、7.60(t, J=8.2 Hz, 2H)、7.44(dd, J=23.3, 7.4 Hz, 1H)、4.56(dd, J=34.5, 12.9 Hz, 1H)、3.95(d, J=12.3 Hz, 1H)、3.52(d, J=12.0 Hz, 1H)、3.24-3.02(m, 1H)、2.94-2.74(m, 3H)、2.70(d, J=2.4 Hz, 3H)、2.48-2.36(m, 2H)、2.33(s, 3H)、2.20(s, 2H)、2.00(d, J=12.8 Hz, 1H)、1.80(p, J=8.5, 8.1 Hz, 2H)、1.68-1.39(m, 2H)、0.96(dd, J=19.8, 6.5 Hz, 3H)。

例 17: 化合物 85 (7-フルオロ-5-{(3R,5R)-5-メチル-1-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル}-キノリン-8-カルボニトリルの合成

【化 127】



【0365】

(R)-3-(8-シアノ-7-フルオロ-キノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:(R)-3-ブromo-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(250.00 mg; 0.90 mmol)、5-ブromo-7-フルオロ-キノリン-8-カルボニトリル(248.18 mg; 0.99 mmol)、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン(24.12 mg; 0.09 mmol)、塩化マグネシウム(85.56 mg; 0.90 mmol)、マンガン(98.74 mg; 1.80 mmol)およびニッケルジヨージド(28.08 mg; 0.09 mmol)の混合物を脱気し、DMA 5 ml(脱気)を加え、4-エチルピリジン(0.10 ml; 0.90 mmol)を加えた。混合物を80℃にて18 hr 撹拌した。完了した反応物をCANで希釈して濾過した。濾過物を濃縮した。粗製物をBiotageシリカゲルカラム(25 g、ヘキサン/E A 0~50%で溶出された)によって精製することで、表題の化合物が産生された。LC-MS(M+1)=370。

【0366】

7-フルオロ-5-((R)-5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル:DCM(2 ml)中(R)-3-(8-シアノ-7-フルオロ-キノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(90 mg; 0.26 mmol)の溶液へ、トリフルオロ-酢酸(584 mg; 5.12 mmol)を加えた。混合物をRTにて30 min 撹拌した。完了した反応物を濃縮した。

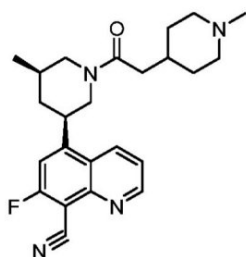


残渣をDCM(30ml)および5%aq NaHCO<sub>3</sub>(10ml)に溶解した。分離された有機層をブラインで洗浄し、乾燥させて濃縮することで、表題の化合物が黄色固体として産出された。これを次のステップ反応に精製せずに直接使用した。LC-MS(M+1)=270。

【0367】

7-フルオロ-5-{(3R,5R)-5-メチル-1-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アセチル]-ピペリジン-3-イル}-キノリン-8-カルボニトリル: DMF(1ml)中(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-酢酸(16mg; 0.10mmol)の混合物へ、HATU(36mg; 0.09mmol)を加えた。10mins 撹拌した後、DIEA(0.02ml; 0.14mmol)を、その後7-フルオロ-5-(R)-5-メチル-ピペリジン-3-イル}-キノリン-8-カルボニトリル(25.00mg; 0.07mmol)を加えた。反応混合物をRTにて1hr 撹拌した。完了した反応物を濃縮した。粗製物を分取HPLC(ベーシック、10~50% ACN/水で溶出された)によって精製することで、表題の化合物が産生された。

【化128】



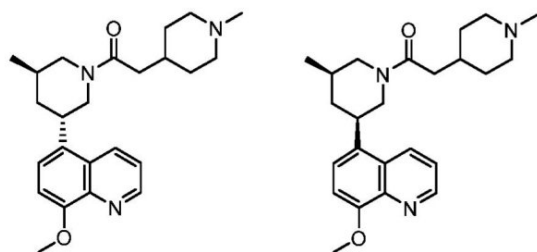
【0368】

化合物85: LC-MS(M+1)=409。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.10 - 9.03 (m, 1H)、8.84 (dd, J = 17.3、8.2 Hz、2H)、7.80 - 7.69 (m, 2H)、7.69 - 7.59 (m, 1H)、4.29 - 4.04 (m, 2H)、3.68 (d, J = 52.6 Hz、2H)、2.97 - 2.79 (m, 2H)、2.74 - 2.63 (m, 1H)、2.55 - 2.43 (m, 1H)、2.37 (s, 1H)、2.31 - 2.20 (m, 4H)、2.20 - 2.04 (m, 3H)、1.91 - 1.69 (m, 4H)、1.46 - 1.17 (m, 2H)、1.07 (dd, J = 20.5、6.6 Hz、3H)。

【0369】

以下の化合物を類似したやり方で合成した:

【化129】



【0370】

化合物86 (1-[ (3S,5R)-3-(8-メトキシ-キノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エタノン)および化合物87 (1-[ (3R,5R)-3-(8-メトキシ-キノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エタノン): (R)-3-プロモ-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、5-プロモ-8-メトキシ-キノリンおよび(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-酢酸から。

【0371】

10

20

30

40

50

化合物 86 : LC - MS (M + 1) = 396。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

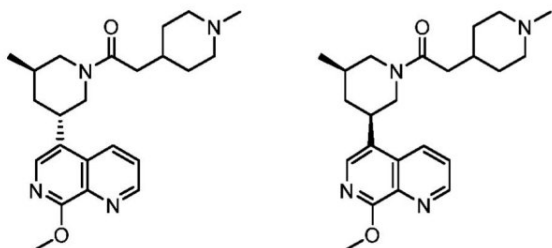
8.84 (ddd、J = 9.2、4.2、1.6 Hz、1H)、8.69 - 8.58 (m、1H)、7.73 - 7.59 (m、1H)、7.52 (dd、J = 23.0、8.2 Hz、1H)、7.19 (dd、J = 15.5、8.2 Hz、1H)、4.51 (d、J = 12.2 Hz、1H)、4.06 (t、J = 5.1 Hz、3H)、4.02 - 3.91 (m、1H)、3.89 - 3.61 (m、2H)、3.61 - 3.48 (m、1H)、3.12 (dd、J = 13.0、9.8 Hz、1H)、3.00 - 2.78 (m、2H)、2.50 (dd、J = 15.1、6.9 Hz、1H)、2.43 - 2.35 (m、1H)、2.35 - 2.16 (m、4H)、2.15 - 2.03 (m、2H)、2.03 - 1.75 (m、4H)、1.61 (s、1H)、1.39 (q、J = 14.7、12.9 Hz、1H)、1.18 (t、J = 7.0 Hz、3H)。

【0372】

化合物 87 : LC - MS (M + 1) = 396。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

8.84 (ddd、J = 5.9、4.2、1.5 Hz、1H)、8.69 (ddd、J = 19.5、8.8、1.6 Hz、1H)、7.65 (td、J = 8.7、4.2 Hz、1H)、7.52 (dd、J = 16.4、8.1 Hz、1H)、7.21 (dd、J = 10.4、8.2 Hz、1H)、4.07 (d、J = 3.0 Hz、4H)、3.53 (t、J = 11.8 Hz、1H)、3.39 (d、J = 11.9 Hz、1H)、2.98 - 2.68 (m、3H)、2.63 - 2.52 (m、1H)、2.46 (t、J = 6.8 Hz、1H)、2.41 - 2.35 (m、1H)、2.29 (d、J = 13.5 Hz、3H)、2.22 - 1.98 (m、3H)、1.97 - 1.53 (m、5H)、1.35 (dt、J = 34.8、11.6 Hz、2H)、1.07 (dd、J = 17.3、6.6 Hz、3H)。

【化130】



【0373】

化合物 88 (1 - [(3S, 5R) - 3 - (8 - メトキシ - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - エタノン) および化合物 89 (1 - [(3R, 5R) - 3 - (8 - メトキシ - [1, 7] ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - エタノン) : (R) - 3 - ブロモ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、5 - ブロモ - 8 - メトキシ - 1, 7 - ナフチリジンおよび (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 酢酸から。

【0374】

化合物 88 : LC - MS (M + 1) = 397。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

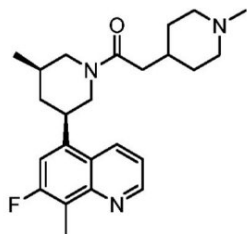
8.99 - 8.89 (m、1H)、8.67 - 8.57 (m、1H)、8.06 (d、J = 25.0 Hz、1H)、7.92 - 7.74 (m、1H)、4.40 (d、J = 12.5 Hz、1H)、4.00 (dd、J = 26.5、14.5 Hz、2H)、3.80 - 3.54 (m、3H)、3.40 (d、J = 10.2 Hz、1H)、2.86 (d、J = 27.1 Hz、3H)、2.50 (dd、J = 15.2、6.8 Hz、1H)、2.41 - 2.13 (m、5H)、2.07 (d、J = 11.7 Hz、2H)、2.01 - 1.89 (m、2H)、1.89 - 1.72 (m、2H)、1.63 (d、J = 13.3 Hz、1H)、1.44 - 1.23 (m、3H)、1.16 (dd、J = 6.9、2.2 Hz、3H)。

【0375】

化合物 89 : LC - MS (M + 1) = 397。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

8.94 (td、J = 4.4、1.5 Hz、1H)、8.71 - 8.58 (m、1H)、8.07 (d、J = 19.5 Hz、1H)、7.86 (dt、J = 8.8、4.7 Hz、1H)、4.13 - 4.00 (m、2H)、3.43 (t、J = 12.1 Hz、1H)、3.31 - 3.22 (m、1H)、3.02 - 2.81 (m、4H)、2.71 - 2.56 (m、1H)、2.53 - 2.35 (m、2H)、2.29 (d、J = 12.8 Hz、4H)、2.24 - 1.99 (m、3H)、1.97 - 1.67 (m、4H)、1.60 (q、J = 12.1 Hz、1H)、1.34 (dq、J = 34.1、11.3、10.7 Hz、2H)、1.17 - 0.99 (m、3H)。

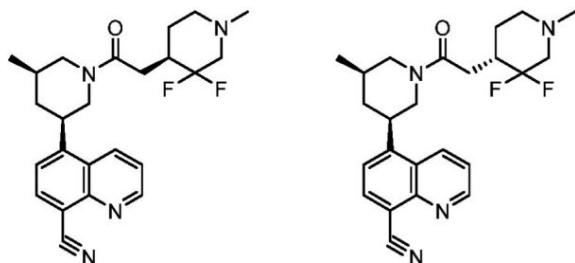
## 【化 1 3 1】



## 【 0 3 7 6】

化合物 90 (1 - [ (3R, 5R) - 3 - (7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - エタノン) : (R) - 3 - ブロモ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、5 - ブロモ - 7 - フルオロ - 8 - メチル - キノリンおよび (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 酢酸から。LC - MS (M + 1) = 398。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.97 (d、J = 4.0 Hz、1H)、8.71 - 8.62 (m、1H)、7.57 (td、J = 9.0、4.0 Hz、1H)、7.44 (dd、J = 26.9、11.0 Hz、1H)、4.56 (dd、J = 28.6、12.6 Hz、1H)、3.94 (d、J = 13.5 Hz、1H)、3.39 (d、J = 11.7 Hz、1H)、3.23 (t、J = 12.4 Hz、1H)、2.71 (q、J = 13.8、12.6 Hz、2H)、2.49 (d、J = 42.2 Hz、2H)、2.41 - 2.17 (m、3H)、2.17 - 2.05 (m、3H)、1.97 (d、J = 12.6 Hz、1H)、1.81 (q、J = 18.9、15.2 Hz、3H)、1.71 - 1.50 (m、4H)、1.15 (dq、J = 28.4、16.4、14.2 Hz、2H)、0.94 (dd、J = 19.3、6.5 Hz、3H)。

## 【化 1 3 2】



## 【 0 3 7 7】

化合物 91 (5 - { (3R, 5R) - 1 - [2 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アセチル] - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル} - キノリン - 8 - カルボニトリル) および化合物 92 (5 - { (3R, 5R) - 1 - [2 - ((S) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アセチル] - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル} - キノリン - 8 - カルボニトリル) : (R) - 3 - ブロモ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、5 - ブロモ - キノリン - 8 - カルボニトリルおよび (3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 酢酸から。

## 【 0 3 7 8】

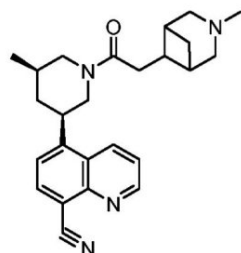
化合物 91 : LC - MS (M + 1) = 427。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.11 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.93 - 8.77 (m、1H)、8.36 (dd、J = 7.6、4.5 Hz、1H)、7.89 - 7.61 (m、2H)、4.57 (dd、J = 28.0、12.5 Hz、1H)、3.97 (d、J = 15.3 Hz、1H)、3.52 (t、J = 11.5 Hz、1H)、2.96 (d、J = 35.8 Hz、1H)、2.80 - 2.58 (m、3H)、2.29 (dd、J = 12.6、5.1 Hz、1H)、2.25 - 2.11 (m、3H)、2.00 (d、J = 12.2 Hz、2H)、1.92 - 1.69 (m、2H)、1.03 - 0.83 (m、3H)。

## 【 0 3 7 9】

化合物 92 : LC - MS (M + 1) = 427。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.

11 (dd,  $J = 4.2, 1.6$  Hz, 1H)、8.94 - 8.78 (m, 1H)、8.36 (dd,  $J = 7.6, 4.5$  Hz, 1H)、7.84 - 7.65 (m, 2H)、4.57 (dd,  $J = 28.0, 12.5$  Hz, 2H)、3.97 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H)、3.52 (t,  $J = 11.5$  Hz, 1H)、2.96 (d,  $J = 35.8$  Hz, 2H)、2.84 - 2.60 (m, 3H)、2.29 (dd,  $J = 12.6, 5.1$  Hz, 1H)、2.25 - 2.11 (m, 3H)、2.00 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H)、1.95 - 1.71 (m, 2H)、1.06 - 0.85 (m, 3H)。

【化 1 3 3】



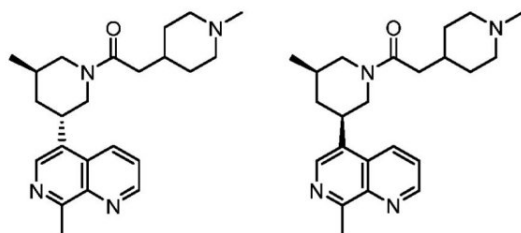
10

【0 3 8 0】

化合物 9 3 (5 - [ (3 R, 5 R) - 5 - メチル - 1 - [ 2 - (3 - メチル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタン - 6 - イル) アセチル ] - 3 - ピペリジル] キノリン - 8 - カルボニトリル) : (R) - 3 - プロモ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、5 - プロモ - キノリン - 8 - カルボニトリルおよびラセミ化合物の (3 - メチル - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 6 - イル) - 酢酸から。LC - MS ( $M + 1$ ) = 403。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 9.06 (dd,  $J = 5.8, 4.1, 1.5$  Hz, 1H)、8.85 (dt,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1H)、8.25 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H)、7.83 - 7.65 (m, 2H)、4.81 - 4.58 (m, 1H)、4.21 - 4.00 (m, 1H)、3.83 - 3.49 (m, 1H)、3.17 - 2.99 (m, 2H)、2.99 - 2.82 (m, 3H)、2.82 - 2.48 (m, 4H)、2.43 (d,  $J = 2.8$  Hz, 3H)、2.34 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H)、2.28 (s, 1H)、2.16 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H)、2.06 - 1.82 (m, 2H)、1.82 - 1.52 (m, 2H)、1.07 (dd,  $J = 23.9, 6.6$  Hz, 3H)。

20

【化 1 3 4】



30

【0 3 8 1】

化合物 9 4 (1 - [ (3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (8 - メチル - [ 1 , 7 ] ナフチリジン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - エタノン) および化合物 9 5 (1 - [ (3 R, 5 R) - 3 - メチル - 5 - (8 - メチル - [ 1 , 7 ] ナフチリジン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - エタノン) : (R) - 3 - プロモ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、5 - プロモ - 8 - メチル - [ 1 , 7 ] ナフチリジンおよび (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 酢酸から。

40

【0 3 8 2】

化合物 9 4 : LC - MS ( $M + 1$ ) = 381。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 9.06 (ddd,  $J = 8.9, 4.1, 1.5$  Hz, 1H)、8.64 (ddd,  $J = 17.9, 8.7, 1.6$  Hz, 1H)、8.35 (d,  $J = 23.1$  Hz, 1H)、7.84 (ddd,  $J = 9.8, 8.7, 4.1$  Hz, 1H)、4.42 (dd,  $J = 13.1, 3.8$  Hz, 1H)、4.20 - 3.96 (m, 1H)、3.91 - 3.78 (m, 1H)、3.78 - 3.67 (m, 1H)、3.67 - 3.57 (m, 1H)、3.37 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H)、3.02 (d,  $J =$

50

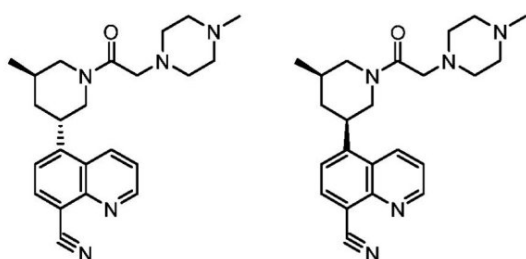
6.7 Hz、3H)、2.87 (dq、J = 21.6、11.8、11.1 Hz、2H)、2.50 (dd、J = 15.2、6.9 Hz、1H)、2.44 - 2.32 (m、1H)、2.28 (d、J = 16.3 Hz、4H)、2.19 (dt、J = 11.0、4.6 Hz、1H)、2.08 (td、J = 11.9、10.3、5.5 Hz、1H)、1.96 (dd、J = 10.9、6.9 Hz、1H)、1.92 - 1.61 (m、3H)、1.48 - 1.30 (m、2H)、1.17 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

【 0 3 8 3 】

化合物 9 5 : LC - MS (M + 1) = 381。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.09 - 9.01 (m、1H)、8.67 (d、J = 7.8 Hz、1H)、8.40 (d、J = 22.0 Hz、2H)、7.82 (ddd、J = 11.6、8.5、4.0 Hz、2H)、4.58 (dd、J = 37.7、12.5 Hz、1H)、3.97 (t、J = 12.8 Hz、1H)、3.45 (s、1H)、2.93 (s、3H)、2.82 - 2.58 (m、3H)、2.39 - 2.17 (m、2H)、2.11 (d、J = 12.6 Hz、3H)、2.01 (t、J = 11.8 Hz、2H)、1.81 (q、J = 10.1、8.2 Hz、2H)、1.74 - 1.53 (m、4H)、1.34 - 1.05 (m、3H)、0.95 (dd、J = 19.7、6.5 Hz、5H)。

10

【 化 1 3 5 】



20

【 0 3 8 4 】

化合物 9 6 (5 - { (3S, 5R) - 5 - メチル - 1 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - アセチル] - ピペリジン - 3 - イル} - キノリン - 8 - カルボニトリル) および化合物 9 7 (5 - { (3R, 5R) - 5 - メチル - 1 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - アセチル] - ピペリジン - 3 - イル} - キノリン - 8 - カルボニトリル) : (R) - 3 - ブロモ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、5 - ブロモ - キノリン - 8 - カルボニトリルおよび (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 酢酸から。

30

【 0 3 8 5 】

化合物 9 6 : LC - MS (M + 1) = 392。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12 (dd、J = 12.6、4.1 Hz、1H)、8.76 (t、J = 9.6 Hz、1H)、8.34 (dd、J = 23.3、7.7 Hz、1H)、7.86 - 7.72 (m、1H)、7.65 (d、J = 7.7 Hz、1H)、4.11 (t、J = 10.7 Hz、1H)、4.03 - 3.74 (m、2H)、3.55 (d、J = 4.1 Hz、1H)、3.48 - 3.33 (m、2H)、3.28 - 3.24 (m、1H)、3.13 - 2.95 (m、2H)、2.82 (d、J = 12.9 Hz、1H)、2.43 (s、3H)、2.27 (d、J = 32.2 Hz、3H)、2.11 (d、J = 33.0 Hz、4H)、1.79 (d、J = 12.4 Hz、1H)、1.08 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

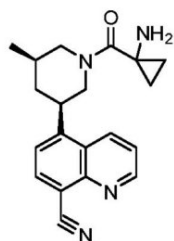
【 0 3 8 6 】

化合物 9 7 : LC - MS (M + 1) = 392。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12 (ddd、J = 6.6、4.2、1.5 Hz、1H)、8.86 (ddd、J = 40.3、8.8、1.6 Hz、1H)、8.36 (t、J = 8.1 Hz、1H)、7.89 - 7.66 (m、2H)、4.51 (dd、J = 29.3、11.6 Hz、1H)、4.16 (t、J = 15.3 Hz、1H)、3.68 (t、J = 11.8 Hz、1H)、3.49 (t、J = 11.8 Hz、1H)、3.35 (d、J = 1.4 Hz、1H)、3.29 - 3.17 (m、1H)、3.08 (d、J = 13.3 Hz、1H)、2.88 (d、J = 12.9 Hz、1H)、2.69 (q、J = 12.5 Hz、1H)、2.45 - 2.20 (m、5H)、2.11 (d、J = 40.9 Hz、3H)、2.00 (d、J = 12.7 Hz、1H)、1.83 (d、J = 61.2 Hz、1H)、1.57 (dq、J = 36.5、12.1 Hz、1H)、0.95 (dd、J = 11.5、6.5 Hz、3H)。

40

50

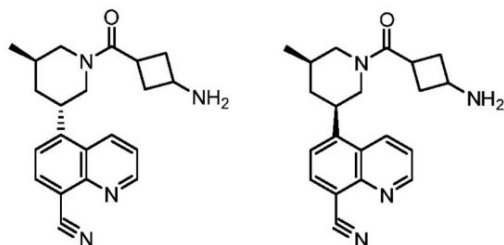
## 【化 1 3 6】



## 【 0 3 8 7】

化合物 98 (5 - [ (3 R , 5 R ) - 1 - ( 1 - アミノ - シクロプロパンカルボニル ) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ] - キノリン - 8 - カルボニトリル) : ( R ) - 3 - ブロモ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、5 - ブロモ - キノリン - 8 - カルボニトリルおよび 1 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - シクロプロパンカルボン酸から、その後 Boc の脱保護が続く。LC - MS ( M + 1 ) = 335。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.11 (dd、J = 4.2、1.5 Hz、1H)、8.90 (d、J = 8.7 Hz、1H)、8.36 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.86 - 7.67 (m、2H)、4.48 (dd、J = 31.0、12.5 Hz、2H)、3.65 (s、1H)、2.94 (s、1H)、2.54 (s、1H)、2.26 (s、2H)、1.99 (d、J = 12.7 Hz、1H)、1.87 (s、1H)、1.61 (q、J = 12.1 Hz、1H)、0.97 (d、J = 6.5 Hz、4H)、0.93 - 0.78 (m、1H)、0.63 (s、2H)。

## 【化 1 3 7】



## 【 0 3 8 8】

化合物 99 (5 - [ (3 S , 5 R ) - 1 - ( 3 - アミノシクロブタンカルボニル ) - 5 - メチル - 3 - ピペリジル ] キノリン - 8 - カルボニトリル) および化合物 100 (5 - [ (3 R , 5 R ) - 1 - ( 3 - アミノシクロブタンカルボニル ) - 5 - メチル - 3 - ピペリジル ] キノリン - 8 - カルボニトリル) : ( R ) - 3 - ブロモ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、5 - ブロモ - キノリン - 8 - カルボニトリルおよびラセミ化合物の 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - シクロブタンカルボン酸から、その後 Boc の脱保護が続く。

## 【 0 3 8 9】

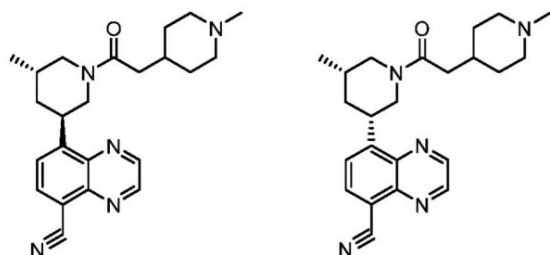
化合物 99 : LC - MS ( M + 1 ) = 392。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12 LC - MS ( M + 1 ) = 349。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.06 (dd、J = 5.9、4.2、1.6 Hz、1H)、8.85 - 8.72 (m、1H)、8.23 (t、J = 7.9 Hz、1H)、7.82 - 7.62 (m、2H)、4.41 (d、J = 11.0 Hz、1H)、4.18 - 4.08 (m、1H)、4.03 - 3.81 (m、2H)、3.65 - 3.52 (m、2H)、3.45 - 3.37 (m、1H)、3.27 (dd、J = 13.4、5.4 Hz、1H)、3.18 - 3.06 (m、1H)、3.00 (t、J = 8.7 Hz、1H)、2.55 (qd、J = 7.4、3.8 Hz、1H)、2.45 (d、J = 9.9 Hz、1H)、2.39 - 2.26 (m、1H)、2.26 - 2.05 (m、3H)、2.07 - 1.90 (m、2H)、1.17 (dd、J = 16.3、6.9 Hz、3H)。

## 【 0 3 9 0】

化合物 100 : LC - MS ( M + 1 ) = 349。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.06 (ddd、J = 4.3、2.7、1.6 Hz、1H)、8.83 (ddd、J = 25.0、8.8、1.6 Hz、1H)、8.24 (dd、J = 7.7、4.1 Hz、1H)、7.83 - 7.57 (m、2H)、4.79 - 4.54 (m、

1H)、4.08 - 3.91 (m、1H)、3.74 - 3.49 (m、1H)、3.46 - 3.34 (m、1H)、3.21 - 2.95 (m、1H)、2.82 (dd、J = 13.6、11.5 Hz、1H)、2.75 - 2.63 (m、1H)、2.55 (dddd、J = 14.5、12.4、7.7、3.7 Hz、1H)、2.47 - 2.34 (m、1H)、2.22 - 1.95 (m、3H)、1.95 - 1.82 (m、1H)、1.65 (dq、J = 57.8、12.1 Hz、1H)、1.06 (dd、J = 16.4、6.6 Hz、3H)。

【化138】



10

【0391】

化合物101 (8 - { (3R, 5S) - 5 - メチル - 1 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - アセチル ] - ピペリジン - 3 - イル } - キノキサリン - 5 - カルボニトリル) および化合物102 (8 - { (3S, 5S) - 5 - メチル - 1 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - アセチル ] - ピペリジン - 3 - イル } - キノキサリン - 5 - カルボニトリル) : (S) - 3 - ブロモ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、8 - ブロモ - キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 酢酸から。

20

【0392】

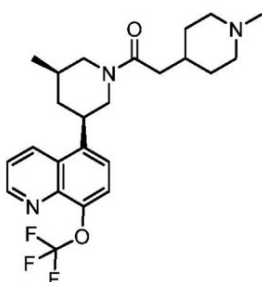
化合物101 : LC - MS (M + 1) = 392。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.09 (d、J = 6.7 Hz、1H)、8.34 (dddd、J = 27.9、10.8、7.9、1.4 Hz、2H)、7.92 (ddd、J = 10.0、8.5、7.3 Hz、1H)、4.47 (dd、J = 13.3、4.8 Hz、1H)、4.20 - 3.92 (m、1H)、3.83 (dd、J = 13.5、4.2 Hz、1H)、3.77 - 3.57 (m、2H)、3.49 (dd、J = 13.0、6.6 Hz、1H)、3.22 - 3.07 (m、2H)、2.78 - 2.57 (m、3H)、2.53 - 2.30 (m、4H)、2.01 - 1.74 (m、4H)、1.21 - 1.13 (m、1H)、1.10 (dd、J = 6.9、1.7 Hz、4H)。

30

【0393】

化合物102 : LC - MS (M + 1) = 392。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.12 - 9.00 (m、1H)、8.40 - 8.20 (m、2H)、7.97 - 7.88 (m、1H)、4.38 - 4.19 (m、1H)、3.93 (ddd、J = 13.6、10.1、4.0 Hz、1H)、3.76 (ddd、J = 26.9、13.3、3.9 Hz、1H)、3.67 - 3.51 (m、1H)、2.80 (ddd、J = 50.2、28.6、13.5 Hz、2H)、2.61 - 2.39 (m、2H)、2.40 - 2.25 (m、4H)、1.96 - 1.59 (m、5H)、1.43 - 1.20 (m、2H)、1.18 - 1.02 (m、4H)。

【化139】



40

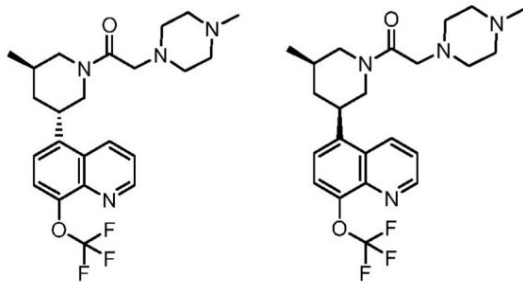
【0394】

化合物103 (2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 - [ ( 3R, 5R ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - トリフルオロメトキシ - キノリン - 5 - イル ) - ピペリジン -

50

1 - イル] - エタノン) : (S) - 3 - ブロモ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、5 - ブロモ - 8 - トリフルオロメトキシ - キノリンおよび (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 酢酸から。LC - MS (M + 1) = 450。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.02 - 8.91 (m, 1H)、8.85 - 8.71 (m, 1H)、7.78 - 7.58 (m, 3H)、4.10 (t, J = 15.3 Hz, 1H)、3.52 (s, 2H)、2.99 - 2.78 (m, 3H)、2.66 (t, J = 12.2 Hz, 1H)、2.53 - 2.44 (m, 2H)、2.44 - 2.33 (m, 2H)、2.13 (d, J = 12.7 Hz, 3H)、1.99 - 1.68 (m, 4H)、1.48 - 1.23 (m, 3H)、1.07 (dd, J = 18.6、6.6 Hz, 3H)。

【化140】



10

【0395】

化合物104 (2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 - [(3R, 5S) - 3 - メチル - 5 - (8 - トリフルオロメトキシ - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノン) および化合物105 (2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 - [(3R, 5R) - 3 - メチル - 5 - (8 - トリフルオロメトキシ - キノリン - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノン) : (S) - 3 - ブロモ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、5 - ブロモ - 8 - トリフルオロメトキシ - キノリンおよび (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 酢酸から。

20

【0396】

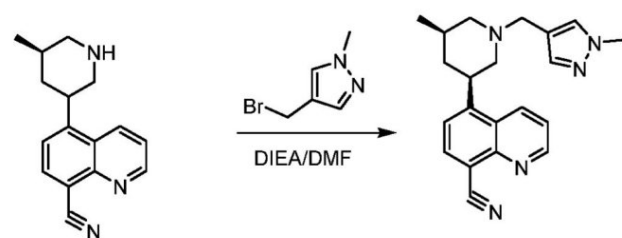
化合物104 : LC - MS (M + 1) = 451。

【0397】

化合物105 : LC - MS (M + 1) = 451。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.06 (ddd, J = 5.9、4.2、1.5 Hz, 1H)、8.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、8.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.85 - 7.69 (m, 2H)、7.62 (dd, J = 16.8、8.1 Hz, 1H)、4.52 (dd, J = 34.0、11.8 Hz, 1H)、4.13 (td, J = 26.6、10.4 Hz, 1H)、3.69 - 3.47 (m, 1H)、3.45 - 3.31 (m, 4H)、3.23 - 2.96 (m, 2H)、2.87 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、2.78 - 2.55 (m, 2H)、2.28 (dd, J = 27.6、15.5 Hz, 4H)、1.91 (s, 1H)、1.74 (s, 1H)、1.57 (dq, J = 36.0、12.0 Hz, 2H)、0.96 (dd, J = 11.1、6.5 Hz, 3H)。  
例18 : 化合物106 (5 - [(3R, 5R) - 5 - メチル - 1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 - ピペリジル]キノリン - 8 - カルボニトリル) の合成

30

【化141】



40

【0398】

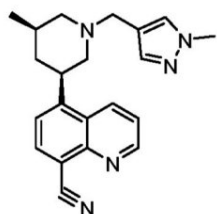
DMF (1 ml) 中 4 - ブロモメチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾールヒドロブロミド (45.83 mg ; 0.18 mmol) および DIEA (0.07 ml ; 0.40 mmol)

50



1) の溶液へ、5 - ( ( R ) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - キノリン - 8 - カルボニトリル ( 50 . 00 mg ; 0 . 20 mmol ) を加えた。混合物を RT にて 30 min 攪拌した。完了した反応物を分取 HPLC によって精製することで、表題の化合物が産生された。

【化 1 4 2】



10

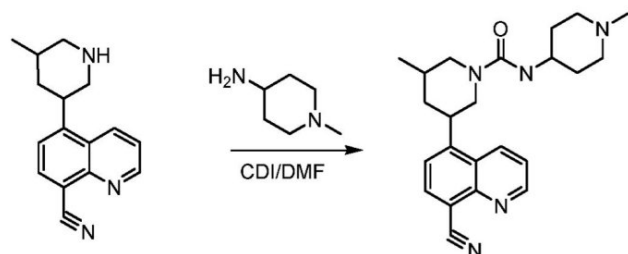
【 0 3 9 9 】

化合物 106 : LC - MS ( M + 1 ) = 346 . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.04 (dd, J = 4.3、1.6 Hz、1H)、8.74 (dd, J = 8.8、1.6 Hz、1H)、8.21 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.72 (dd, J = 8.7、4.2 Hz、1H)、7.66 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.56 (s、1H)、7.44 (s、1H)、3.86 (s、2H)、3.83 - 3.68 (m、1H)、3.58 (s、3H)、3.08 (t、J = 11.9 Hz、2H)、2.14 (t、J = 11.2 Hz、1H)、2.03 (d、J = 11.9 Hz、2H)、1.80 (t、J = 11.1 Hz、1H)、1.38 (q、J = 12.5 Hz、1H)、1.02 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

20

例 19 : 化合物 109 ( 3 - ( 8 - シアノ - キノリン - 5 - イル ) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ) の合成

【化 1 4 3】

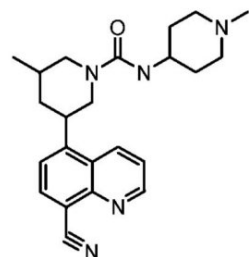


30

【 0 4 0 0 】

DMF ( 1 ml ) 中 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミン ( 28 . 31 mg ; 0 . 25 mmol ) の溶液へ、CDI ( 40 . 21 mg ; 0 . 25 mmol ) を加えた。rt にて 1 h 攪拌した後、DMF ( 1 mL ) 中の DIEA ( 72  $\mu$ l、0 . 41 mmol、2 . 0 eq ) および 5 - ( 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - キノリン - 8 - カルボニトリル二塩酸塩 ( 67 . 00 mg ; 0 . 21 mmol ) の溶液を加えた。混合物を 1 h 継続して攪拌した。完了した反応物を分取 HPLC ( ベーシック、10 ~ 50 % ACN / 水で溶出された ) によって精製することで、表題の化合物が産生された。

【化 1 4 4】



40

【 0 4 0 1 】

化合物 109 : LC - MS ( M + 1 ) = 392 . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)

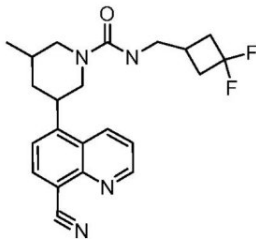
50

9.11 (dd,  $J = 4.2, 1.5$  Hz, 1H)、8.91 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H)、8.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H)、7.78 (dd,  $J = 8.6, 4.2$  Hz, 1H)、7.72 - 7.54 (m, 1H)、6.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H)、4.19 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H)、4.05 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H)、3.60 - 3.37 (m, 3H)、2.81 - 2.67 (m, 3H)、2.40 (dd,  $J = 13.4, 11.4$  Hz, 1H)、2.14 (s, 3H)、1.97 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H)、1.88 (td,  $J = 11.8, 2.5$  Hz, 2H)、1.82 - 1.65 (m, 3H)、1.61 - 1.39 (m, 3H)、0.99 - 0.87 (m, 3H)。

【0402】

以下の化合物を類似したやり方で合成した：

【化145】



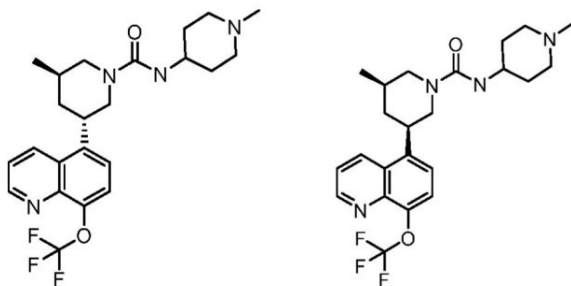
10

【0403】

化合物110 (3-(8-シアノ-キノリン-5-イル)-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸(3,3-ジフルオロ-シクロブチルメチル)-アミド)：5-(5-メチル-ピペリジン-3-イル)-キノリン-8-カルボニトリル二塩酸塩およびC-(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-メチルアミン塩酸塩から。LC-MS ( $M + 1$ ) = 400。UPLC (%面積) = 100%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.11 (dd,  $J = 4.2, 1.5$  Hz, 1H)、8.89 (dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1H)、8.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H)、7.78 (dd,  $J = 8.7, 4.2$  Hz, 1H)、7.68 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H)、6.78 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H)、4.10 (dd,  $J = 56.1, 13.6$  Hz, 3H)、3.52 (s, 1H)、3.19 (h,  $J = 7.5$  Hz, 2H)、2.80 (dd,  $J = 12.9, 11.3$  Hz, 1H)、2.63 - 2.53 (m, 2H)、2.30 (s, 4H)、1.99 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H)、1.54 (q,  $J = 12.0$  Hz, 2H)、0.93 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

20

【化146】



30

【0404】

化合物111 ((3R, 5S)-3-メチル-5-(8-トリフルオロメトキシ-キノリン-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド)および化合物112 ((3R, 5R)-3-メチル-5-(8-トリフルオロメトキシ-キノリン-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド)：5-((R)-5-メチル-ピペリジン-3-イル)-8-トリフルオロメトキシ-キノリンおよび1-メチル-ピペリジン-4-イルアミンから。

40

【0405】

化合物111：LC-MS ( $M + 1$ ) = 451。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.04 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H)、8.77 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H)、7.83 - 7.72 (m, 1H)、7.

50

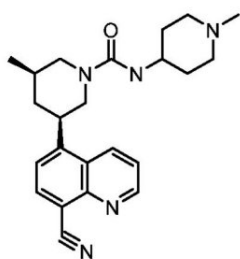
59 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、6.21 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H)、3.99 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H)、2.72 (d,  $J = 11.5$  Hz, 2H)、2.13 (s, 3H)、2.01 (dd,  $J = 24.3, 11.2$  Hz, 2H)、1.88 (t,  $J = 11.3$  Hz, 2H)、1.73 (d,  $J = 36.1$  Hz, 2H)、1.55 - 1.33 (m, 2H)、1.24 (s, 2H)、1.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

【0406】

化合物112: LC-MS ( $M + 1$ ) = 451。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.04 (dd,  $J = 4.1, 1.5$  Hz, 1H)、8.83 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H)、7.83 - 7.68 (m, 2H)、7.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、6.29 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H)、4.25 - 3.97 (m, 2H)、3.44 (d,  $J = 10.7$  Hz, 2H)、2.78 - 2.56 (m, 3H)、2.45 - 2.29 (m, 3H)、2.14 (s, 3H)、2.05 - 1.81 (m, 3H)、1.74 (d,  $J = 28.9$  Hz, 2H)、1.59 - 1.36 (m, 3H)、0.93 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H)。

10

【化147】



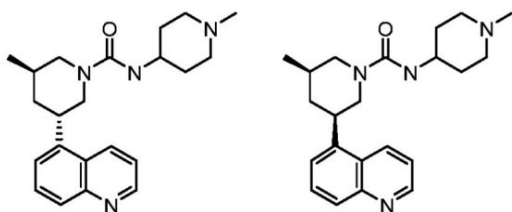
20

【0407】

化合物113 ((3R, 5R) - 3 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド : 5 - ((R) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリルおよび1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミンから。LC-MS ( $M + 1$ ) = 392。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 9.05 (dd,  $J = 4.2, 1.6$  Hz, 1H)、8.91 (dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1H)、8.23 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H)、7.83 - 7.57 (m, 2H)、4.43 - 4.28 (m, 1H)、4.10 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H)、3.63 (ddt,  $J = 11.5, 7.3, 3.8$  Hz, 2H)、3.00 - 2.69 (m, 3H)、2.58 (dd,  $J = 13.5, 11.5$  Hz, 1H)、2.30 (s, 3H)、2.15 (t,  $J = 12.7$  Hz, 3H)、1.92 (d,  $J = 12.7$  Hz, 3H)、1.63 (dt,  $J = 23.7, 12.0$  Hz, 3H)、1.05 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H)。

30

【化148】



【0408】

化合物114 ((3R, 5S) - 3 - メチル - 5 - キノリン - 5 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド) および化合物115 ((3R, 5R) - 3 - メチル - 5 - キノリン - 5 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド) : 5 - ((R) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - キノリンおよび1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミンから。

【0409】

化合物114: LC-MS ( $M + 1$ ) = 451。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.04 LC-MS ( $M + 1$ ) = 392。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.91 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H)、8.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H)、7.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H)、7.71 (dd,  $J = 8.4, 7.2$  Hz, 1H)、7.62 - 7.42 (m, 2H)、6.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H)

50

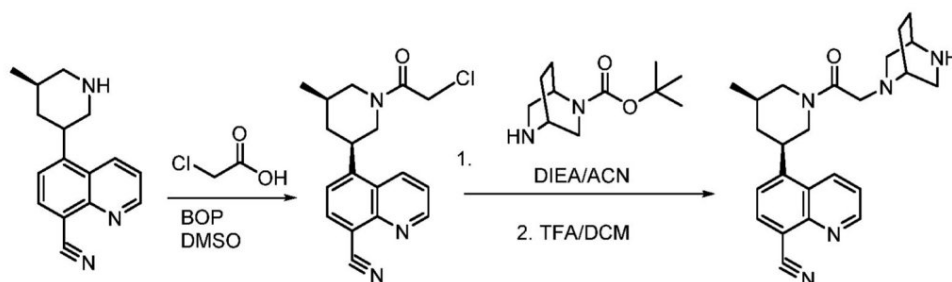
、4.07 - 3.94 (m、1H)、3.77 - 3.56 (m、3H)、3.45 (dd、J = 7.5、3.9 Hz、1H)、3.22 (dd、J = 13.3、3.3 Hz、1H)、3.07 (dd、J = 13.0、9.4 Hz、1H)、2.68 (dd、J = 29.3、10.9 Hz、2H)、2.14 (s、3H)、2.07 - 1.95 (m、2H)、1.96 - 1.84 (m、2H)、1.72 (dd、J = 26.2、12.0 Hz、3H)、1.45 (q、J = 11.9 Hz、2H)、1.06 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

【0410】

化合物115：LC-MS (M+1) = 451。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.04 LC-MS (M+1) = 392である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.91 (dd、J = 4.1、1.6 Hz、1H)、8.72 (dt、J = 8.7、1.3 Hz、1H)、8.02 - 7.86 (m、1H)、7.72 (dd、J = 8.5、7.2 Hz、1H)、7.63 - 7.39 (m、2H)、6.29 (d、J = 7.7 Hz、1H)、4.21 (d、J = 12.9 Hz、1H)、4.06 (d、J = 11.5 Hz、1H)、3.42 (ddt、J = 11.7、8.5、4.0 Hz、2H)、2.82 - 2.62 (m、3H)、2.38 (dd、J = 13.3、11.4 Hz、1H)、2.14 (s、3H)、1.98 (d、J = 12.5 Hz、1H)、1.88 (td、J = 11.8、2.6 Hz、2H)、1.84 - 1.62 (m、3H)、1.61 - 1.31 (m、3H)、0.93 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

例20：化合物116 (5 - [(3R, 5R) - 1 - (2 - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 2 - イル - アセチル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - キノリン - 8 - カルボニトリル (ラセミ化合物) の合成

【化149】



【0411】

5 - [(3R, 5R) - 1 - (2 - クロロ - アセチル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - キノリン - 8 - カルボニトリル：DMSO (1 ml) 中の5 - ((R) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - キノリン - 8 - カルボニトリル (250.00 mg; 0.99 mmol)、クロロ - 酢酸 (121.13 mg; 1.24 mmol) およびDIEA (0.36 ml; 1.99 mmol) の混合物へ、bop (549.93 mg; 1.24 mmol) を滴加した。混合物をRTにて1 hr 撹拌した。完了した反応物を分取HPLC (ベーシック、10 ~ 50% ACN / 水) によって精製することで、表題の化合物が産生された (90 mg、収率25%)。LC-MS (M+1) = 328。

【0412】

5 - [(3R, 5R) - 1 - (2 - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 2 - イル - アセチル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - キノリン - 8 - カルボニトリル (ラセミ化合物)：CAN (1 ml) 中の5 - [(3R, 5R) - 1 - (2 - クロロ - アセチル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - キノリン - 8 - カルボニトリル (50 mg; 0.15 mmol) へ、DIEA (0.05 ml; 0.31 mmol) およびtert - ブチル 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2 - カルボン酸 (39 mg、0.18 mmol) を加えた。反応混合物を80 °Cにて1 hr 撹拌した。完了した反応物を濃縮した。残渣にDCM (0.5 ml) およびトリフルオロ酢酸 (347 mg; 3.05 mmol; 20.00 eq.) を加えた。混合物をRTにて1 hr 撹拌した。完了した反応物を濃縮した。残渣に30 mlのDCMおよび5 mlの5% aq Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub>を加えた。分離された有機層をブラインで洗浄し、乾燥させて濃縮することで、表題の化合物が白色蠟固体として産生された。

10

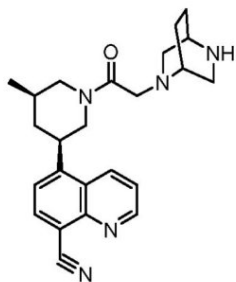
20

30

40

50

## 【化 1 5 0】



10

## 【 0 4 1 3】

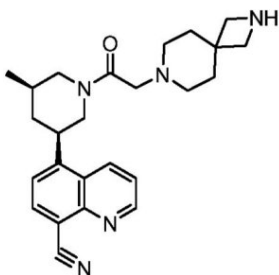
化合物 1 1 6 : LC - MS (M + 1) = 404。NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.05 (d, J = 4.6 Hz、1H)、8.93 - 8.80 (m、1H)、8.25 (dd, J = 7.7、4.3 Hz、1H)、7.83 - 7.65 (m、2H)、4.77 (d, J = 12.9 Hz、1H)、4.29 (d, J = 13.5 Hz、1H)、4.24 - 4.07 (m、1H)、3.87 - 3.69 (m、1H)、3.65 - 3.52 (m、2H)、3.52 - 3.38 (m、2H)、3.15 - 2.95 (m、3H)、2.95 - 2.76 (m、2H)、2.76 - 2.57 (m、1H)、2.45 - 2.31 (m、1H)、2.16 (d, J = 13.1 Hz、2H)、2.08 - 1.95 (m、1H)、1.80 - 1.64 (m、2H)、1.17 - 1.01 (m、3H)。

## 【 0 4 1 4】

以下の化合物を類似したやり方で合成した：

20

## 【化 1 5 1】



30

## 【 0 4 1 5】

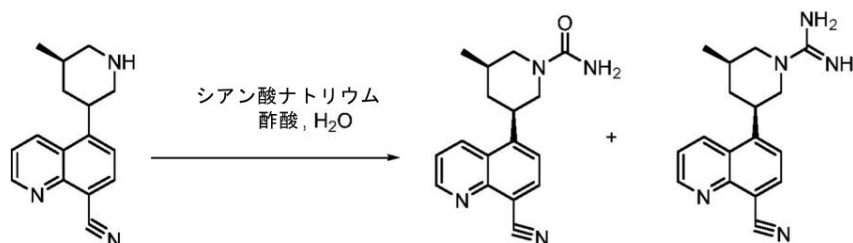
化合物 1 1 7 (5 - [(3R, 5R) - 1 - (2, 2, 7 - ジアザ - スピロ [3.5] ノナ - 7 - イル - アセチル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - キノリン - 8 - カルボニトリル) : 5 - [(3R, 5R) - 1 - (2 - クロロ - アセチル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - キノリン - 8 - カルボニトリルおよび tert - ブチル 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボン酸から。LC - MS (M + 1) = 418。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12 (dd, J = 4.2、1.6 Hz、1H)、8.84 (dd, J = 27.0、8.7 Hz、2H)、8.37 (dd, J = 7.1、2.1 Hz、1H)、7.86 - 7.66 (m、3H)、4.51 (dd, J = 30.5、12.0 Hz、2H)、4.15 (t, J = 15.5 Hz、2H)、3.67 (s、2H)、3.18 - 2.54 (m、5H)、2.29 (dd, J = 28.8、16.6 Hz、4H)、2.00 (d, J = 12.3 Hz、1H)、1.89 (s、1H)、1.74 (s、2H)、1.67 - 1.36 (m、2H)、0.98 - 0.88 (m、4H)。

40

例 2 1 : 化合物 1 1 8 ((3R, 5R) - 3 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸アミド) および化合物 1 1 9 ((3R, 5R) - 3 - (8 - シアノ - キノリン - 5 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキサミジン) の合成

50

## 【化 1 5 2】

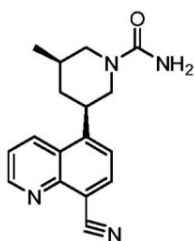


## 【 0 4 1 6】

10

酢酸 ( 1 . 5 0 m l ; 2 8 . 4 8 m m o l ) および水 ( 0 . 5 0 m l ; 2 7 . 7 5 m m o l ) 中の 5 - ( ( R ) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - キノリン - 8 - カルボニトリル ( 5 0 m g ; 0 . 2 0 m m o l ) およびシアン酸ナトリウム ( 3 8 m g ; 0 . 6 0 m m o l ) の混合物を、 r t にて 2 h r 撹拌した。完了した反応物を濃縮した。残渣を D M S O に溶解し、 T E A で P H > 7 まで中和して、分取 H P L C ( ベーシック、 1 0 ~ 7 0 % 水中 A C N ) に供することで、表題の化合物が産生された。

## 【化 1 5 3】



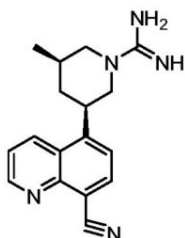
20

## 【 0 4 1 7】

化合物 1 1 8 : L C - M S ( M + 1 ) = 2 9 5 。 <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 メタノール-d<sub>4</sub> ) 9.05 ( dd、 J = 4.2、 1.6 H z、 1 H )、 8.89 ( dd、 J = 9.0、 1.5 H z、 1 H )、 8.24 ( d、 J = 7.7 H z、 1 H )、 7.79 - 7.64 ( m、 2 H )、 4.34 ( d、 J = 13.6 H z、 1 H )、 4.06 ( d、 J = 12.7 H z、 1 H )、 3.66 ( tt、 J = 11.8、 3.5 H z、 1 H )、 2.97 - 2.82 ( m、 1 H )、 2.63 ( dd、 J = 13.5、 11.6 H z、 1 H )、 2.13 ( d、 J = 12.7 H z、 1 H )、 2.02 - 1.81 ( m、 1 H )、 1.64 ( q、 J = 12.0 H z、 1 H )、 1.05 ( d、 J = 6.6 H z、 3 H )。

30

## 【化 1 5 4】



40

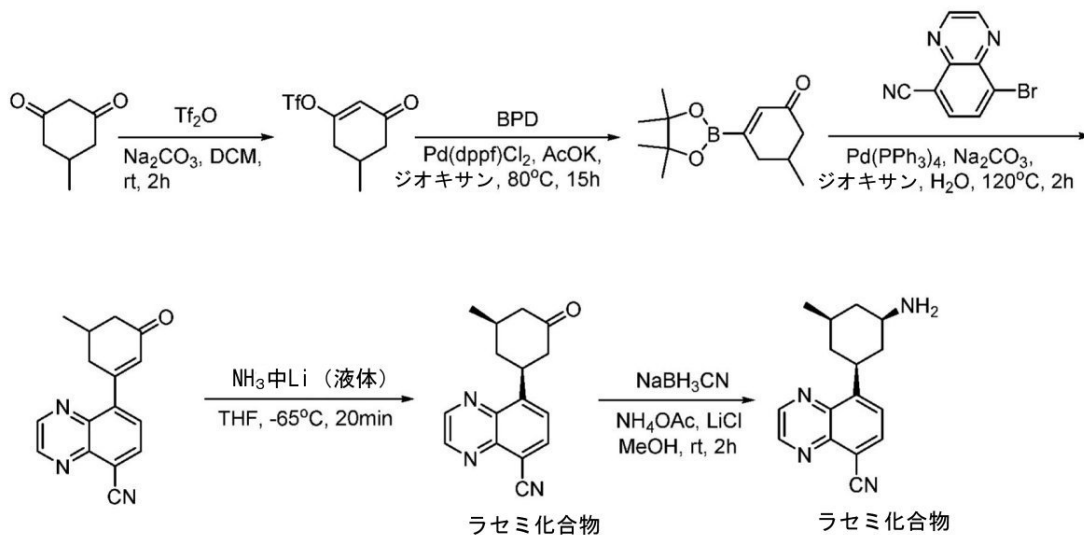
## 【 0 4 1 8】

化合物 1 1 9 : L C - M S ( M + 1 ) = 2 9 4 。 <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 メタノール-d<sub>4</sub> ) 9.06 ( ddd、 J = 4.2、 3.6、 1.6 H z、 1 H )、 8.85 ( dt、 J = 8.8、 1.7 H z、 1 H )、 8.25 ( dd、 J = 7.7、 4.3 H z、 1 H )、 7.82 - 7.63 ( m、 2 H )、 4.82 - 4.58 ( m、 1 H )、 4.13 - 3.92 ( m、 1 H )、 3.86 - 3.69 ( m、 1 H )、 3.61 ( tt、 J = 11.7、 3.4 H z、 1 H )、 2.90 ( dd、 J = 13.6、 11.7 H z、 1 H )、 2.79 - 2.59 ( m、 1 H )、 2.46 - 2.29 ( m、 1 H )、 2.19 ( d、 J = 26.0 H z、 3 H )、 2.04 - 1.80 ( m、 1 H )、 1.66 ( dq、 J = 42.8、 12.1 H z、 1 H )、 1.07 ( dd、 J = 17.2、 6.6 H z、 3 H )。

例 2 2 : 化合物 1 2 0 ( 8 - ( ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロ

50

ヘキシル)キノキサリン-5-カルボニトリル)の合成  
【化155】



10

## 【0419】

5-メチル-3-オキシシクロヘキサ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホン酸：0 にて、ジクロロメタン(100 mL)中5-メチルシクロヘキサン-1,3-ジオン(4.90 g、38.84 mmol)の溶液へ、炭酸ナトリウム(4.39 g、41.41 mmol)を加え、これへジクロロメタン(10 mL)中の $\text{Trf}_2\text{O}$ (11.73 g、41.58 mmol)の溶液を30 min間にわたり滴加した。その結果得られた溶液を室温にて2 h 撪拌した。反応が済んだとき、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液(500 mL)の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物をDCM(300 mL  $\times$  3)で抽出した。有機相を組み合わせてブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、残渣をヘキサン中DCM(0%~50%勾配)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、5-メチル-3-オキシシクロヘキサ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホン酸が黄色油(5.00 g、粗製物)として産生された。MS:  $m/z = 258.8 [M+H]^+$ 。

20

30

## 【0420】

5-メチル-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン：ジオキサン(50 mL)中5-メチル-3-オキシシクロヘキサ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホン酸(5.00 g、粗製物)の溶液へ、BPD(9.03 g、35.54 mmol)、AcOK(5.41 g、55.17 mmol)およびPd(dppf) $\text{Cl}_2$ (1.50 g、2.05 mmol)を室温にて加えた。その結果得られた溶液を次いで、80 にて15 h 撪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を濾過して不溶性個体を除去し、濾過物を減圧下で濃縮することで、5-メチル-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オンが黄色油(5.00 g、粗製物)として産生された。MS:  $m/z = 237.0 [M+H]^+$ 。

40

## 【0421】

8-(5-メチル-3-オキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル)キノキサリン-5-カルボニトリル：ジオキサン(50 mL)中5-メチル-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン(5.00 g、粗製物)の溶液へ、8-プロモキノキサリン-5-カルボニトリル(3.19 g、13.61 mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ (1.90 g、2.60 mmol)および水中(10 mL)炭酸ナトリウム(4.37 g、41.23 mmol)の溶液を室温にて加えた。その結果得られた混合物を120 にて2 h 撪拌した。室温まで冷却後、反応混合物

50

を、水 ( 1 0 0 m L ) の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物を酢酸エチル ( 3 0 0 m L × 3 ) で抽出した。有機相を組み合わせ、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をヘキサン中  $\text{EtOAc}$  ( 0 % ~ 7 0 % 勾配 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、8 - ( 5 - メチル - 3 - オキシシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル ) キノキサリン - 5 - カルボニトリルが赤色固体 ( 1 . 5 0 g 、 3 ステップで 1 5 % ) として産生された。MS :  $m/z = 263.9 [M+H]^+$ 。

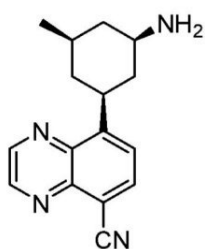
【 0 4 2 2 】

8 - ( ( c i s - 1 , 3 ) - 3 - メチル - 5 - オキシシクロヘキシル ) キノキサリン - 5 - カルボニトリル : - 6 5 にて、 $\text{Li}$  ( 1 1 2 m g 、 1 6 . 1 4 m m o l ) を液体  $\text{NH}_3$  ( 3 0 m L ) 中へゆっくり加え、これへ  $\text{THF}$  ( 5 m L ) 中 8 - ( 5 - メチル - 3 - オキシシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル ) キノキサリン - 5 - カルボニトリル ( 8 5 0 m g 、 3 . 2 3 m m o l ) の溶液を滴加した。その結果得られた溶液を、- 6 5 にて 2 0 m i n 撪拌した。反応が済んだとき、これを  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 2 0 . 0 0 g 、 0 . 3 8 m o l ) の添加によってクエンチして、 $\text{NH}_3$  ガスを蒸発させた。残存混合物を水 ( 5 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 1 5 0 m L × 3 ) で抽出した。有機相を組み合わせ、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、残渣をまずは、ヘキサン中  $\text{EtOAc}$  ( 0 % ~ 1 7 % 勾配 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、*cis* および *trans* 異性体の混合物が与えられた。得られた混合物をさらに、水中アセトニトリル ( 含 1 0 m m o l / L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ) ( 5 0 m i n で 3 0 % ~ 6 0 % 勾配 ) で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィーで精製することで、8 - [ ( c i s - 1 , 3 ) - 3 - メチル - 5 - オキシシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリルが白色固体 ( 2 2 0 m g 、 2 6 % ) として産生された。MS :  $m/z = 266.0 [M+H]^+$ 。

【 0 4 2 3 】

8 - [ ( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリル : メタノール ( 2 0 m L ) 中の 8 - [ ( 1 S , 3 R ) - 3 - メチル - 5 - オキシシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリル ( 4 5 1 m g 、 1 . 7 0 m m o l ) の溶液へ、酢酸アンモニア ( 1 . 4 6 g 、 1 8 . 9 8 m m o l ) 、 $\text{LiCl}$  ( 8 4 m g 、 1 . 8 8 m m o l 、 1 . 1 1 e q u i v 、 9 5 % ) および  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  ( 1 2 4 m g 、 1 . 9 7 m m o l ) を室温にて加えた。その結果得られた混合物を次いで、室温にて 2 h 撪拌した。反応が済んだとき、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液 ( 3 0 m L ) の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物を  $\text{DCM}$  ( 5 0 m L × 3 ) で抽出した。有機相を組み合わせ、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を以下の条件 : カラム、XBridge BEH130 Prep C18 OBD カラム、1 5 0 m m 、5  $\mu\text{m}$ 、1 3 n m ; 移動相、水中アセトニトリル ( 含 0 . 0 5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  ) 、1 0 m i n で 3 0 % ~ 6 5 % 勾配 ; 検出器、UV 2 5 4 n m の下で分取 H P L C によって精製した。8 - [ ( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリルが白色固体 ( 2 0 m g 、 4 % ) として得られた。

【 化 1 5 6 】



ラセミ化合物

10

20

30

40

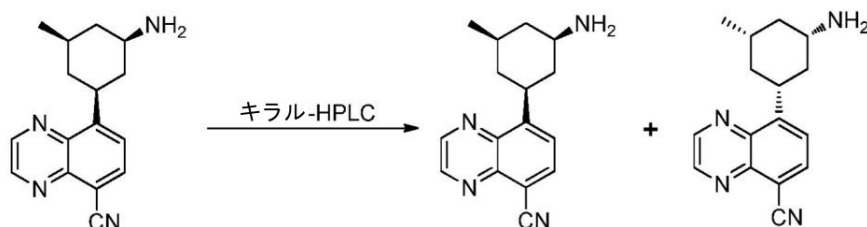
50



## 【 0 4 2 4 】

化合物 1 2 0 : H P L C : 9 9 . 7 % 純度、R T = 1 . 2 2 m i n。M S : m / z = 2 6 7 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ppm) 9.15 (s、2 H)、8.43 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.87 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.09-3.95 (m、1 H)、2.90-2.76 (m、1 H)、1.98-1.62 (m、6 H)、1.38-1.08 (m、2 H)、0.98-0.74 (m、4 H)。  
 例 2 3 : 化合物 1 2 1 ( 8 - [ ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリル ) および化合物 1 2 2 ( 8 - ( ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ) キノキサリン - 5 - カルボニトリル ) の合成

## 【 化 1 5 7 】



ラセミ化合物

10

## 【 0 4 2 5 】

8 - [ ( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリルの 2 種の鏡像異性体(enantiomeric isomers)が、以下の条件：カラム、CHIRALPAK IF-3、0 . 4 6 × 1 0 c m、3 u m；移動相、M e O H 中ヘキサン ( 含 0 . 1 % D E A )、1 5 m i n で 5 0 % 均一濃度；検出器、U V 2 2 0 n m の下、キラル分取 H P L C 上の分離によって得られた。

## 【 0 4 2 6 】

化合物 1 2 1 : ( 2 6 m g、5 %、白色固体 ) H P L C : 9 4 . 8 % 純度、R T = 1 . 3 1 m i n。M S : m / z = 2 6 7 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ppm) 9.15 (s、2 H)、8.43 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.87 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.09-3.95 (m、1 H)、2.90-2.76 (m、1 H)、1.98-1.62 (m、6 H)、1.38-1.08 (m、2 H)、0.98-0.74 (m、4 H)。

## 【 0 4 2 7 】

化合物 1 2 2 : ( 2 6 m g、5 %、白色固体 ) H P L C : 9 3 . 6 % 純度、R T = 1 . 1 3 m i n。M S : m / z = 2 6 7 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ppm) 9.15 (s、2 H)、8.43 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.87 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.09-3.95 (m、1 H)、2.90-2.76 (m、1 H)、1.98-1.62 (m、6 H)、1.38-1.08 (m、2 H)、0.98-0.74 (m、4 H)。

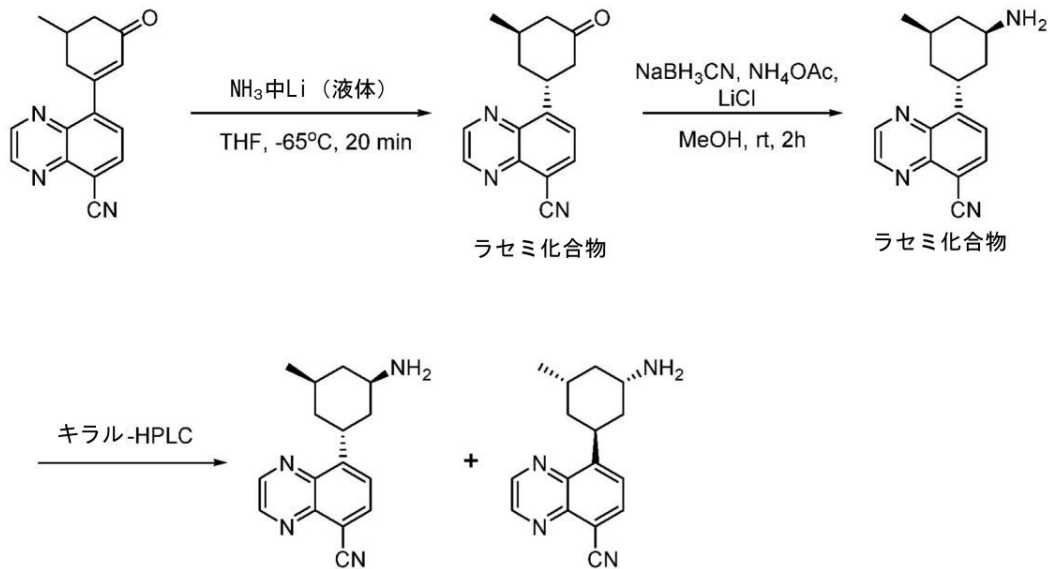
例 2 4 : 化合物 1 2 3 ( 8 - [ ( 1 R , 3 R , 5 R ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリル ) および化合物 1 2 4 ( 8 - ( ( 1 S , 3 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ) キノキサリン - 5 - カルボニトリル ) の合成

20

30

40

## 【化 1 5 8】



10

## 【0 4 2 8】

8 - [ ( trans - 1 , 3 ) - 3 - メチル - 5 - オキシシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリル : - 6 5 にて、Li ( 6 5 1 m g 、 9 3 . 7 5 m m o l ) をゆっくり液体 NH<sub>3</sub> ( 2 2 0 m L ) 中へ加え、これへ THF ( 1 1 0 m L ) 中 8 - ( 5 - メチル - 3 - オキシシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル ) キノキサリン - 5 - カルボニトリル ( 4 . 9 5 g 、 1 8 . 8 0 m m o l ) の溶液を滴加した。その結果得られた溶液を - 6 5 にて 2 0 m i n 撪拌した。反応が済んだとき、これを NH<sub>4</sub>Cl ( 2 0 . 0 0 g 、 0 . 3 8 m o l ) の添加によってクエンチして、NH<sub>3</sub> ガスを蒸発させた。残存混合物混合物を水 ( 5 0 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 6 5 0 m L × 3 ) で抽出した。有機相を組み合わせて、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をまずは、ヘキサン中 EtOAc ( 0 % ~ 1 7 % 勾配 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、cis および trans 異性体の混合物が与えられた。得られた混合物をさらに、水中アセトニトリル ( 含 1 0 m M NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) ( 5 0 m i n で 3 0 % ~ 6 0 % 勾配 ) で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、8 - [ ( trans - 1 , 3 ) - 3 - メチル - 5 - オキシシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリルが白色固体 ( 3 2 4 m g 、 6 % ) として産生された。MS : m / z = 2 6 6 . 0 [ M + H ]<sup>+</sup>。

20

30

## 【0 4 2 9】

8 - [ ( 1 , trans - 3 , cis - 5 , cis ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリル : メタノール ( 2 0 m L ) 中 8 - [ ( 1 R , 3 R ) - 3 - メチル - 5 - オキシシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリル ( 4 5 1 m g 、 1 . 7 0 m m o l ) の溶液へ、酢酸アンモニア ( 1 . 4 6 g 、 1 8 . 9 8 m m o l ) 、 LiCl ( 8 4 m g 、 1 . 8 8 m m o l ) および NaBH<sub>3</sub>CN ( 1 2 4 m g 、 1 . 9 7 m m o l ) を室温にて加えた。その結果得られた混合物を次いで、室温にて 2 h 撪拌した。反応が済んだとき、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液 ( 3 0 m L ) の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物を DCM ( 5 0 m L × 3 ) で抽出した。有機相を組み合わせて、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を以下の条件 : カラム、XBridge BEH130 Prep C18 OBD カラム、1 5 0 m m 、 5 μ m 、 1 3 n m ; 移動相、水中アセトニトリル ( 含 0 . 0 5 % NH<sub>4</sub>OH ) 、 1 0 m i n で 3 0 % ~ 6 5 % 勾配 ; 検出器、UV 2 5 4 n m の下、分取 HPLC によって精製した。8 - [ ( 1 , trans - 3 , cis - 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリルが白色固体 ( 8 m g 、 2 % ) として得られ

40

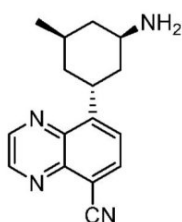
50

た。HPLC：91.3%純度、RT = 1.20 min。MS：m/z = 267.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ppm) 9.16-9.08 (m、2 H)、8.38 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.94 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.49-4.37 (m、1 H)、2.98-2.83 (m、1 H)、2.19-2.08 (m、1 H)、2.05-1.94 (m、1 H)、1.85-1.40 (m、4 H)、0.95-0.76 (m、4 H)。

【0430】

8 - [(1R, 3R, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル]キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび8 - [(1S, 3S, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル]キノキサリン - 5 - カルボニトリル：8 - [(1, trans - 3, cis - 5, cis) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル]キノキサリン - 5 - カルボニトリルの2種の鏡像異性体が、以下の条件：カラム、Lux Cellulose-3、0.46 × 15 cm、3 μm；移動相、EtOH中ヘキサン（含0.2%IPAmine）、15 minで85%均一濃度；検出器、UV 220 nmの下、キラル分取HPLC上の分離によって得られた。

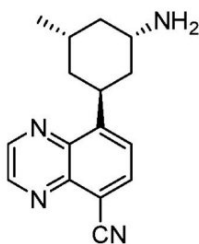
【化159】



【0431】

化合物123：(5 mg、1%、白色固体) HPLC：92.9%純度、RT = 0.82 min。MS：m/z = 267.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ppm) 9.17-9.09 (m、2 H)、8.39 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.95 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.50-4.38 (m、1 H)、2.99-2.84 (m、1 H)、2.20-2.09 (m、1 H)、2.06-1.95 (m、1 H)、1.86-1.41 (m、4 H)、0.96-0.77 (m、4 H)。

【化160】



【0432】

化合物124：(7 mg、1%、白色固体) HPLC：94.4%純度、RT = 0.83 min。MS：m/z = 267.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ppm) 9.16-9.09 (m、2 H)、8.38 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.94 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、4.49-4.37 (m、1 H)、2.98-2.83 (m、1 H)、2.19-2.08 (m、1 H)、2.06-1.94 (m、2 H)、1.85-1.41 (m、4 H)、0.96-0.75 (m、4 H)。

例25：化合物125 ((S) - N - ((1R, 3S, 5R) - 3 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルシクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタンアミドおよび化合物126 ((S) - N - ((1S, 3R, 5S) - 3 - (8 - シアノキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルシクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタンアミド)の合成

10

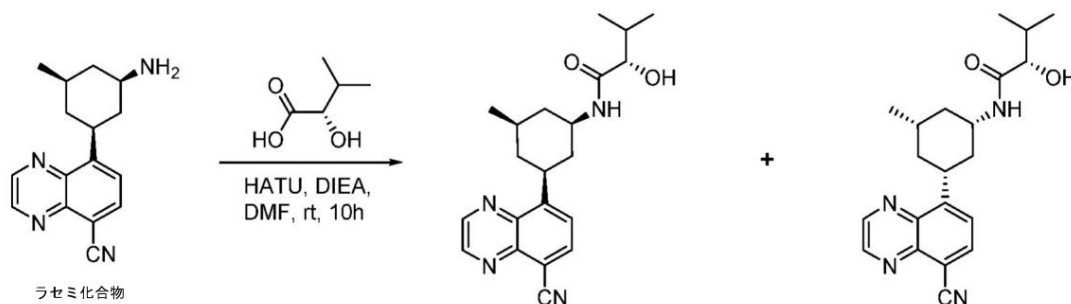
20

30

40

50

## 【化 1 6 1】



10

## 【0 4 3 3】

N, N - ジメチルホルムアミド ( 1 5 m L ) 中 ( 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン酸 ( 1 2 8 m g 、 1 . 0 9 m m o l ) の溶液へ、D I E A ( 3 4 6 m g 、 2 . 6 8 m m o l ) 、 H A T U ( 3 0 6 m g 、 0 . 8 0 m m o l ) および 8 - [ ( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリル ( 1 3 5 m g 、 0 . 5 1 m m o l ) を室温にて加えた。その結果得られた溶液を室温にて 1 0 h 撹拌した。反応が済んだとき、これを水 ( 1 5 m L ) の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物を D C M ( 3 0 m L × 3 ) で抽出した。有機相を組み合わせて、ブラインで洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、以下の条件：カラム、XBridge C18 OBD Prepカラム、1 5 0 m m 、5 u m ；移動相、水中アセトニトリル ( 含 0 . 0 5 % N H <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O ) 、8 m i n で 3 0 % ~ 6 5 % 勾配；検出器、U V 2 5 4 n m の下、分取 H P L C によって精製した。2 種のジアステレオマー生成物を分離して得た。

20

## 【0 4 3 4】

化合物 1 2 5 : ( 4 0 m g 、 2 2 % 、白色固体 ) H P L C : 9 6 . 1 % 純度、R T = 2 . 3 1 m i n 。 M S : m / z = 3 6 7 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> 。 <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z 、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm ) 9.05-8.95 ( m 、 2 H ) 、 8.24 ( d 、 J = 7.7 H z 、 1 H ) 、 7.82 ( d 、 J = 7.7 H z 、 1 H ) 、 4.28-3.95 ( m 、 2 H ) 、 3.78 ( d 、 J = 3.7 H z 、 1 H ) 、 2.12-1.75 ( m 、 5 H ) 、 1.68-1.49 ( m 、 1 H ) 、 1.35-0.90 ( m 、 8 H ) 、 0.77 ( d 、 J = 6.8 H z 、 3 H ) 。

30

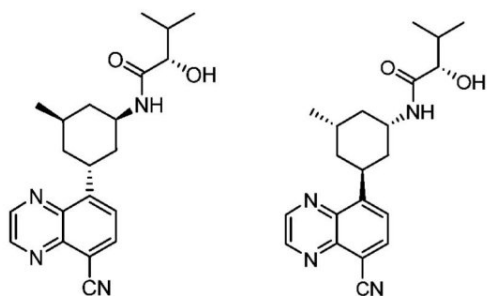
## 【0 4 3 5】

化合物 1 2 6 : ( 8 m g 、 1 3 % 、白色固体 ) H P L C : 9 5 . 8 % 純度、R T = 2 . 8 7 m i n 。 M S : m / z = 3 6 7 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> 。 <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z 、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm ) 9.05-8.95 ( m 、 2 H ) 、 8.25 ( d 、 J = 7.7 H z 、 1 H ) 、 7.82 ( d 、 J = 7.7 H z 、 1 H ) 、 4.26-4.10 ( m 、 1 H ) 、 4.11-3.97 ( m 、 1 H ) 、 3.77 ( d 、 J = 3.6 H z 、 1 H ) 、 2.12-1.85 ( m 、 5 H ) 、 1.70-1.51 ( m 、 1 H ) 、 1.36-0.91 ( m 、 8 H ) 、 0.83 ( d 、 J = 6.8 H z 、 3 H ) 。

## 【0 4 3 6】

以下の化合物を類似したやり方で合成した：

## 【化 1 6 2】



40

## 【0 4 3 7】

50

化合物 127 ( ( S ) - N - ( ( 1 R , 3 R , 5 R ) - 3 - ( 8 - シアノキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキシル ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタンアミド ) および化合物 128 ( ( S ) - N - ( ( 1 S , 3 S , 5 S ) - 3 - ( 8 - シアノキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキシル ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタンアミド ) : ラセミ化合物の 8 - [ ( 1 , trans - 3 , cis - 5 , cis ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび ( 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン酸から。

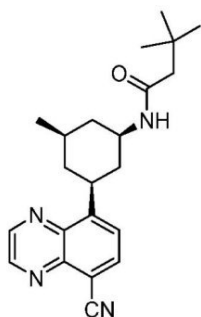
化合物 127 : ( 5 mg、6 %、白色固体 ) HPLC : 95 . 3 % 純度、RT = 1 . 64 min。MS : m / z = 367 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 9.06-8.94 (m、2 H)、8.25 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、8.06 (d、J = 7.7、0.9 Hz、1 H)、4.57-4.44 (m、1 H)、4.23-4.06 (m、1 H)、3.78 (d、J = 3.6 Hz、1 H)、2.35-2.12 (m、2 H)、2.10-1.74 (m、4 H)、1.72-1.56 (m、1 H)、1.32-1.14 (m、1 H)、1.05-0.90 (m、6 H)、0.81 (d、J = 6.8 Hz、3 H)。

10

化合物 128 : ( 6 mg、6 %、白色固体 ) HPLC : 98 . 5 % 純度、RT = 1 . 68 min。MS : m / z = 367 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 9.07-8.98 (m、2 H)、8.28 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、8.09 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.58-4.48 (m、1 H)、4.21-4.08 (m、1 H)、3.79 (d、J = 3.7 Hz、1 H)、2.38-2.29 (m、1 H)、2.21 (d、J = 14.4 Hz、1 H)、2.12-1.99 (m、1 H)、1.97-1.79 (m、3 H)、1.72-1.60 (m、1 H)、1.33-1.13 (m、1 H)、1.06-0.95 (m、6 H)、0.85 (d、J = 6.8 Hz、3 H)。

20

【化 163】



ラセミ化合物

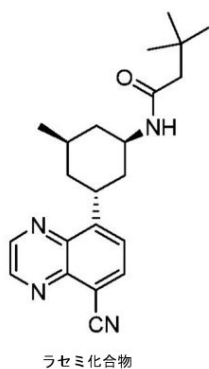
30

【0438】

化合物 129 ( N - [ ( cis - 1 , 3 , 5 ) - 3 - ( 8 - シアノキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキシル ] - 3 , 3 - ジメチルブタンアミド ) : ラセミ化合物の 8 - [ ( cis - 1 , 3 , 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 3 , 3 - ジメチルブタン酸 ( 12 mg、45 %、白色固体 ) から。HPLC : 98 . 4 % 純度、RT = 1 . 59 min。MS : m / z = 365 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 9.05-8.95 (m、2 H)、8.24 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.80 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.25-4.10 (m、1 H)、4.06-3.91 (m、1 H)、2.13-1.92 (m、3 H)、1.91-1.78 (m、3 H)、1.59-1.45 (m、1 H)、1.34-1.15 (m、1 H)、1.12-0.94 (m、13 H)。

40

## 【化 1 6 4】



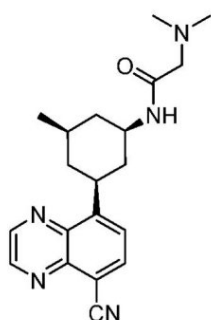
10

## 【 0 4 3 9】

化合物 130 (N-[(1, cis-3, trans-5, cis)-3-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-メチルシクロヘキシル]-3,3-ジメチルブタンアミド): ラセミ化合物の 8-[(1, trans-3, cis-5, cis)-3-アミノ-5-メチルシクロヘキシル]キノキサリン-5-カルボニトリルおよび 3,3-ジメチルブタン酸 (8 mg、32%、白色固体) から。HPLC: 99.3% 純度、RT = 1.90 min。MS:  $m/z = 365.3 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ 、ppm) 9.07-9.00 (m、2 H)、8.30 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、8.15 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.57-4.49 (m、1 H)、4.20-4.07 (m、1 H)、2.47-2.37 (m、1 H)、2.29-2.21 (m、1 H)、2.06 (br s、2 H)、1.98-1.88 (m、1 H)、1.88-1.71 (m、2 H)、1.70-1.57 (m、1 H)、1.18-1.00 (m、10 H)、0.96 (d、J = 6.4 Hz、3 H)。

20

## 【化 1 6 5】



30

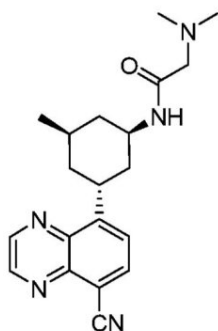
## 【 0 4 4 0】

化合物 131 (N-[(cis-1,3,5)-3-(8-シアノキノキサリン-5-イル)-5-メチルシクロヘキシル]-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド): ラセミ化合物の 8-[(cis-1,3,5)-3-アミノ-5-メチルシクロヘキシル]キノキサリン-5-カルボニトリルおよび 2-(ジメチルアミノ)酢酸塩酸塩 (22 mg、61%、白色固体) から。HPLC: 98.0% 純度、RT = 1.48 min。MS:  $m/z = 352.2 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300 MHz、メタノール- $d_4$ 、ppm) 9.05-8.95 (m、2 H)、8.24 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.82 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.26-3.94 (m、2 H)、2.93 (s、2 H)、2.25 (s、6 H)、2.15-1.75 (m、4 H)、1.65-1.47 (m、1 H)、1.35-0.96 (m、5 H)。

40

50

## 【化 1 6 6】



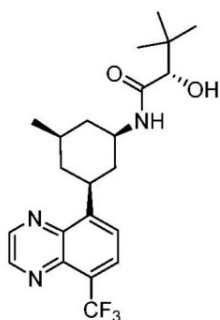
10

## 【0 4 4 1】

化合物 1 3 2 (N - [ ( 1 , c i s - 3 , t r a n s - 5 , c i s ) - 3 - ( 8 - シアノキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキシル ] - 2 - ( ジメチルアミノ ) アセトアミド) : ラセミ化合物の 8 - [ ( 1 , t r a n s - 3 , c i s - 5 , c i s ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 2 - ( ジメチルアミノ ) 酢酸塩酸塩 ( 1 2 m g 、 3 3 % 、 白色固体 ) から。H P L C : 9 9 . 4 % 純度、R T = 1 . 6 3 m i n 。M S : m / z = 3 5 2 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 9.02-8.94 (m、2 H)、8.25 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、8.05 (dd、J = 7.7、0.9 Hz、1 H)、4.56-4.44 (m、1 H)、4.20-4.03 (m、1 H)、2.92 (s、2 H)、2.37-2.11 (m、8 H)、1.98-1.75 (m、3 H)、1.71-1.54 (m、1 H)、1.29-1.09 (m、1 H)、0.97 (d、J = 6.5 Hz、3 H)。

20

## 【化 1 6 7】



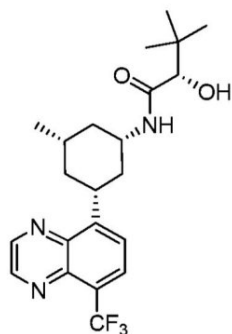
30

## 【0 4 4 2】

化合物 1 5 4 ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - N - ( ( 1 R , 3 R , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキシル ) ブタンアミド) : ( 1 R , 3 R , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキサミンおよび ( 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルブタン酸 ( 9 m g 、 7 % 、 白色固体 ) から。H P L C : 9 9 . 1 % 純度、R T = 1 . 9 3 m i n 。M S : m / z = 4 2 4 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 9.04-8.96 (m、2 H)、8.18 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.83 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、4.29-4.16 (m、1 H)、4.15-4.02 (m、1 H)、3.64 (s、1 H)、2.16-2.08 (m、1 H)、2.08-1.85 (m、3 H)、1.68-1.58 (m、1 H)、1.37-1.23 (m、1 H)、1.29-1.01 (m、4 H)、0.97 (s、9 H)。

40

## 【化 1 6 8】



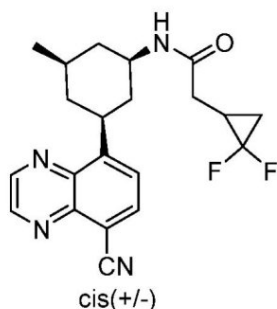
10

## 【0 4 4 3】

化合物 1 5 5 ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - N - ( ( 1 S , 3 S , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキシル ) ブタンアミド ) : ( 1 S , 3 S , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミンおよび ( 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルブタン酸 ( 8 m g 、 6 % 、 白色固体 ) から。H P L C : 9 8 . 2 % 純度、R T = 2 . 2 1 m i n 。 M S : m / z = 4 2 4 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz 、 メタノール-*d*<sub>4</sub> 、 ppm ) 9.04-8.96 ( m 、 2 H ) 、 8.18 ( d 、 J = 7.8 Hz 、 1 H ) 、 7.84 ( d 、 J = 7.7 Hz 、 1 H ) 、 4.28-4.15 ( m 、 1 H ) 、 4.15-4.03 ( m 、 1 H ) 、 3.64 ( s 、 1 H ) 、 2.16-2.08 ( m 、 1 H ) 、 2.08-1.85 ( m 、 3 H ) 、 1.72-1.58 ( m 、 1 H ) 、 1.39-1.25 ( m 、 1 H ) 、 1.21-1.00 ( m 、 4 H ) 、 0.98 ( s 、 9 H )。

20

## 【化 1 6 9】



30

## 【0 4 4 4】

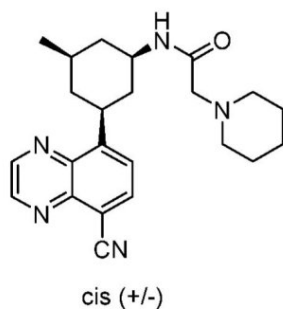
化合物 1 5 6 ( N - [ ( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - ( 8 - シアノキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキシル ] - 2 - ( 2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル ) アセトアミド ) : ラセミ化合物の 8 - [ ( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 2 - ( 2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル ) 酢酸 ( 3 0 m g 、 5 5 % 、 灰白色固体 ) から。H P L C : 9 9 . 8 % 純度、R T = 1 . 7 2 m i n 。 M S : m / z = 3 8 5 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz 、 DMSO-*d*<sub>6</sub> 、 ppm ) 9.19-9.11 ( m 、 2 H ) 、 8.43 ( d 、 J = 7.7 Hz 、 1 H ) 、 7.87 ( d 、 J = 7.7 Hz 、 2 H ) 、 4.06 ( t 、 J = 12.1 Hz 、 1 H ) 、 3.89-3.79 ( m 、 1 H ) 、 2.30-2.17 ( m 、 2 H ) 、 2.03-1.95 ( m 、 1 H ) 、 1.93-1.76 ( m 、 4 H ) 、 1.61-1.45 ( m 、 1 H ) 、 1.47-1.21 ( m 、 2 H ) 、 1.20-1.06 ( m 、 1 H ) 、 1.07-0.93 ( m 、 4 H )。

40

50



## 【化 1 7 0】



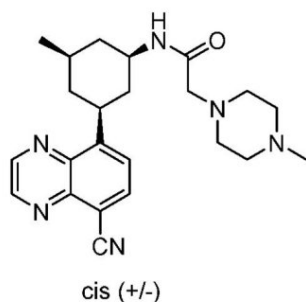
10

## 【0 4 4 5】

化合物 1 5 7 (N - [ ( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - ( 8 - シアノキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキシル ] - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド) : ラセミ化合物の 8 - [ ( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) 酢酸 ( 1 0 m g 、 2 5 % 、 淡黄色固体 ) から。H P L C : 9 7 . 5 % 純度、R T = 1 . 9 1 m i n 。 M S : m / z = 3 9 2 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 9.08-8.99 (m、2 H)、8.27 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.85 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.27-4.14 (m、1 H)、4.11-3.98 (m、1 H)、3.15 (d、J = 11.7 Hz、2 H)、2.66 - 2.61 (m、4 H)、2.18-2.08 (m、1 H)、2.07-1.80 (m、3 H)、1.72-1.46 (m、7 H)、1.37-1.23 (m、1 H)、1.16-1.00 (m、4 H)。

20

## 【化 1 7 1】



30

## 【0 4 4 6】

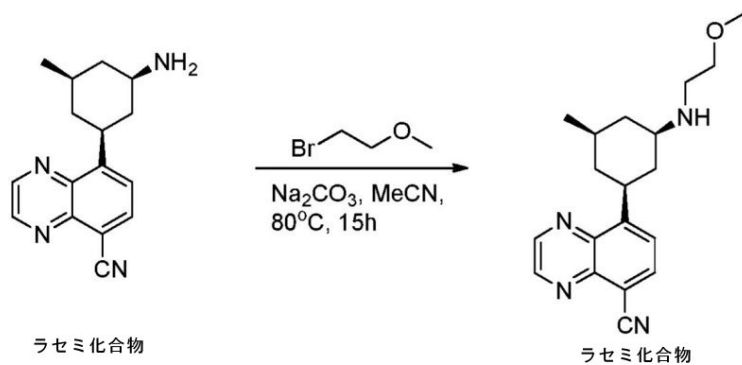
化合物 1 5 8 (N - [ ( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - ( 8 - シアノキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキシル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) アセトアミド) : ラセミ化合物の 8 - [ ( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) 酢酸 ( 1 0 m g 、 2 4 % 、 白色固体 ) から。H P L C : 9 8 . 0 % 純度、R T = 1 . 4 5 m i n 。 M S : m / z = 4 0 7 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 9.04-8.95 (m、2 H)、8.24 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.81 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.26-4.09 (m、1 H)、4.10-3.93 (m、1 H)、2.97 (s、2 H)、2.5 3-2.43 (m、8 H)、2.24 (s、3 H)、2.14-2.02 (m、1 H)、2.03-1.74 (m、3 H)、1.64-1.46 (m、1 H)、1.36 1.17 (m、1 H)、1.17-0.96 (m、4 H)。

40

例 2 6 : 化合物 1 3 3 ( 8 - [ ( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - [ ( 2 - メトキシエチル ) アミノ ] - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリル ) の合成

50

## 【化 1 7 2】



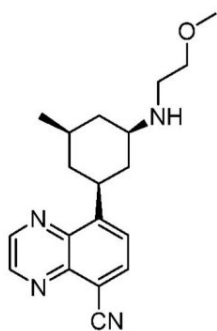
10

## 【 0 4 4 7】

アセトニトリル (10 mL) 中 8 - [ (cis - 1, 3, 5) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリル (45 mg、0.17 mmol) の溶液へ、炭酸ナトリウム (58 mg、0.55 mmol)、1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン (30 mg、0.22 mmol) を室温にて加えた。その結果得られた混合物を 80 にて 15 h 撹拌した。室温まで冷却後、固体を濾別した。次いで、反応物を次いで水 (15 mL) の添加によってクエンチした。その結果得られた溶液を DCM (30 mL × 3) で抽出した。有機相を組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を以下の条件：カラム、XBridge C18 OBD Prep カラム、150 mm、5 μm；移動相、水中アセトニトリル (含 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> および 0.05 % NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O)、8 min で 35 % ~ 65 % 勾配；検出器、UV 254 nm の下、分取 HPLC によって精製した。8 - [ (cis - 1, 3, 5) - 3 - [ (2 - メトキシエチル) アミノ ] - 5 - メチルシクロヘキシル ] キノキサリン - 5 - カルボニトリルを白色固体 (15 mg、28 %) として得た。

20

## 【化 1 7 3】



30

## 【 0 4 4 8】

化合物 133 : HPLC : 97.4 % 純度、RT = 1.37 min。MS : m/z = 325.2 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 9.00 (q、J = 1.8 Hz、2 H)、8.25 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.83 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.21-4.04 (m、1 H)、3.50 (t、J = 5.3 Hz、2 H)、3.33 (s、3 H)、3.03-2.81 (m、3 H)、2.25-2.14 (m、1 H)、2.13-1.71 (m、3 H)、1.53-1.18 (m、2 H)、1.07-0.88 (m、4 H)。

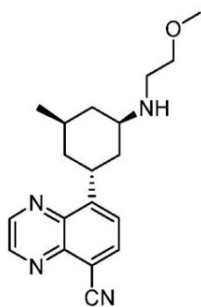
40

## 【 0 4 4 9】

以下の化合物を類似したやり方で合成した：

50

## 【化 1 7 4】



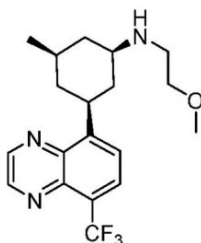
10

## 【0 4 5 0】

化合物 1 3 4 (8-[(1,trans-3,cis-5)-3-[(2-メトキシエチル)アミノ]-5-メチルシクロヘキシル]キノキサリン-5-カルボニトリル): 8-[(1,trans-3,cis-5,cis)-3-アミノ-5-メチルシクロヘキシル]キノキサリン-5-カルボニトリルおよび1-ブロモ-2-メトキシエタン(6 mg、14%、白色固体)から。HPLC: 95.1%純度、RT = 2.42 min。MS:  $m/z = 325.2 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ 、ppm) 9.06-9.01 (m、2 H)、8.26 (d、 $J = 7.6$  Hz、1 H)、7.98 (d、 $J = 7.7$  Hz、1 H)、4.65-4.52 (m、1 H)、3.51-3.45 (m、2 H)、3.31 (s、3 H)、3.02-2.76 (m、3 H)、2.49 (d、 $J = 13.5$  Hz、1 H)、2.21 (d、 $J = 13.9$  Hz、1 H)、2.07 (d、 $J = 12.4$  Hz、1 H)、1.93-1.76 (m、2 H)、1.69-1.54 (m、1 H)、1.08-0.93 (m、4 H)。

20

## 【化 1 7 5】



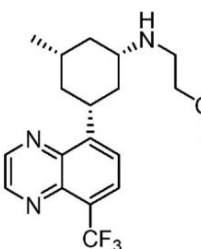
30

## 【0 4 5 1】

化合物 1 4 7 ((1R,3R,5S)-N-(2-メトキシエチル)-3-メチル-5-(8-(トリフルオロメチル)キノキサリン-5-イル)シクロヘキサンアミン): ((1R,3R,5S)-3-メチル-5-(8-(トリフルオロメチル)キノキサリン-5-イル)シクロヘキサンアミンおよび1-ブロモ-2-メトキシエタン(7 mg、5%、淡黄色半固体)から。HPLC: 96.6%純度、RT = 1.30 min。MS:  $m/z = 368.1 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ 、ppm) 9.16-9.08 (m、2 H)、8.24 (d、 $J = 7.6$  Hz、1 H)、7.86 (d、 $J = 7.7$  Hz、1 H)、4.09-3.96 (m、1 H)、3.43-3.29 (m、2 H)、3.22 (s、3 H)、2.76-2.63 (m、3 H)、2.06 (d、 $J = 12.6$  Hz、1 H)、2.01-1.92 (m、1 H)、1.87-1.78 (m、1 H)、1.79-1.61 (m、1 H)、1.35-1.13 (m、2 H)、0.96 (d、 $J = 6.5$  Hz、3 H)、0.88-0.75 (m、1 H)。

40

## 【化 1 7 6】



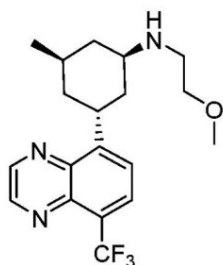
50

## 【 0 4 5 2 】

化合物 1 4 8 ( ( 1 S , 3 S , 5 R ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミン ) : ( 1 S , 3 S , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミンおよび 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン ( 7 m g 、 5 % 、 淡黄色半固体 ) から。H P L C : 9 5 . 3 % 純度、R T = 1 . 3 1 m i n 。M S : m / z = 3 6 8 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ppm) 9.17-9.09 ( m 、 2 H )、8.24 ( d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.86 ( d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.09-3.96 ( m 、 1 H)、3.42-3.30 ( m 、 2 H)、3.23 ( s、3 H)、2.76-2.63 ( m、3 H)、2.10-2.02 ( m、1 H)、2.01-1.93 ( m、1 H)、1.88-1.78 ( m、1 H)、1.79-1.61 ( m、1 H)、1.35 - 1.13 ( m、2 H)、0.95 ( d、J = 6.5 Hz、3 H)、0.89-0.75 ( m、1 H)。

10

## 【 化 1 7 7 】



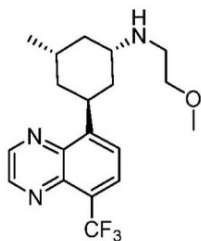
20

## 【 0 4 5 3 】

化合物 1 4 9 ( ( 1 R , 3 R , 5 R ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミン ) : ( 1 S , 3 S , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミンおよび 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン ( 8 m g 、 7 % 、 淡黄色半固体 ) から。H P L C : 9 7 . 3 % 純度、R T = 1 . 7 1 m i n 。M S : m / z = 3 6 8 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 9.00 ( d、J = 12.0、1.7 Hz、2 H)、8.17 ( d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.98 ( d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.62-4.53 ( m、1 H)、3.52-3.43 ( m、2 H)、3.35 ( s、3 H)、3.02-2.75 ( m、3 H)、2.56-2.46 ( m、1 H)、2.28-2.18 ( m、1 H)、2.13-2.03 ( m、1 H)、1.97-1.75 ( m、2 H)、1.71-1.58 ( m、1 H)、1.08-0.94 ( m、4 H)。

30

## 【 化 1 7 8 】



40

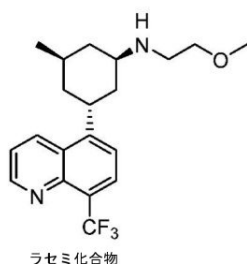
## 【 0 4 5 4 】

化合物 1 5 0 ( ( 1 S , 3 S , 5 S ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミン ) : ( 1 S , 3 S , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミンおよび 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン ( 8 m g 、 7 % 、 淡黄色半固体 ) から。H P L C : 9 6 . 9 % 純度、R T = 2 . 7 7 m i n 。M S : m / z = 3 6 8 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 9.00 ( d、J = 12.0、1.8 Hz、2 H)、8.17 ( d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.98 ( d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.62-4.53 ( m、1 H)、3.53-3.43 ( m、2 H)、3.37-3.29 ( m、3 H)、3.03-2.76

50

(m, 3 H)、2.56-2.46 (m, 1 H)、2.28-2.18 (m, 1 H)、2.13-2.03 (m, 1 H)、1.98-1.75 (m, 2 H)、1.71-1.58 (m, 1 H)、1.08-0.95 (m, 4 H)。

【化 1 7 9】



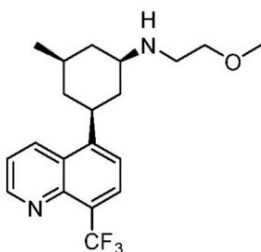
10

【 0 4 5 5】

化合物 1 5 1 ((1, trans-3, trans-5, cis)-N-(2-メトキシエチル)-3-メチル-5-(8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル)シクロヘキサミン)：ラセミ化合物の(1, cis-3, cis-5, trans)-3-メチル-5-(8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル)シクロヘキサミンおよび1-ブロモ-2-メトキシエタン(40 mg、43%、淡黄色油)から。HPLC：99.8%純度、RT = 1.28 min。MS：m/z = 367.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 8.97 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1 H)、8.69 (dd、J = 8.9、1.7 Hz、1 H)、8.13-8.04 (m、1 H)、7.83-7.61 (m、2 H)、4.25-4.13 (m、1 H)、3.56-3.41 (m、2 H)、3.41-3.29 (m、3 H)、3.06-2.71 (m、3 H)、2.41-2.27 (m、1 H)、2.17-1.99 (m、2 H)、1.97-1.61 (m、3 H)、1.11-0.92 (m、4 H)。

20

【化 1 8 0】



30

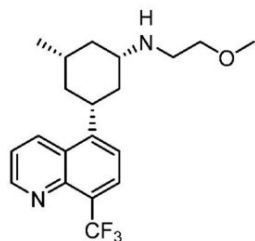
【 0 4 5 6】

化合物 1 5 2 ((1R, 3R, 5S)-N-(2-メトキシエチル)-3-メチル-5-(8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル)シクロヘキサミン)：(1R, 3R, 5S)-3-メチル-5-(8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル)シクロヘキサミンおよび1-ブロモ-2-メトキシエタン(15 mg、16%、無色油)から。HPLC：98.9%純度、RT = 2.33 min。MS：m/z = 367.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 8.99 (dd、J = 4.2、1.6 Hz、1 H)、8.73 (dd、J = 8.9、1.7 Hz、1 H)、8.11 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.71-7.62 (m、2 H)、3.67-3.52 (m、3 H)、3.38 (s、3 H)、3.08-2.85 (m、3 H)、2.28-2.08 (m、2 H)、2.02-1.81 (m、2 H)、1.55-1.41 (m、1 H)、1.38-1.24 (m、1 H)、1.10-0.94 (m、4 H)。

40

50

## 【化 1 8 1】

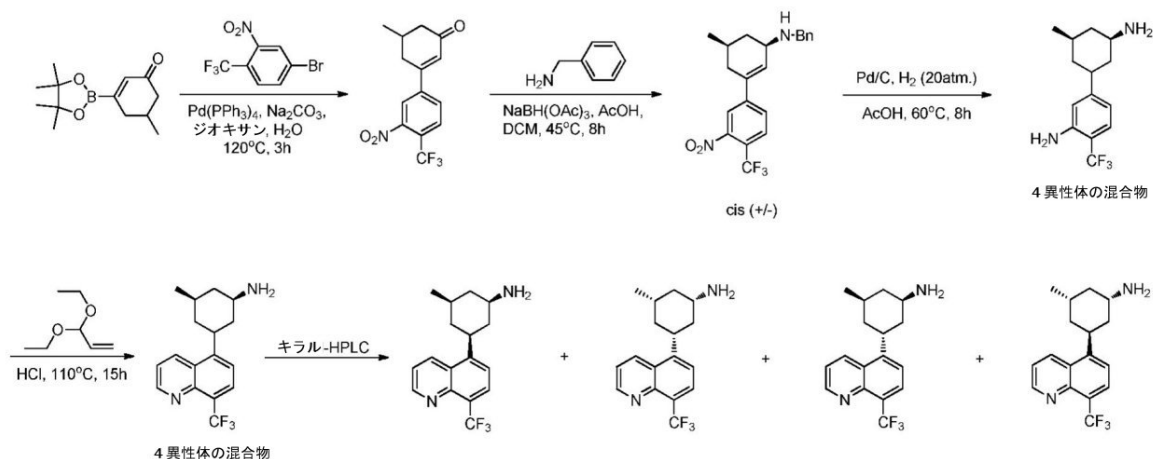


## 【0 4 5 7】

化合物 1 5 3 ((1S, 3S, 5R)-N-(2-メトキシエチル)-3-メチル-5-(8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル)シクロヘキサミン): (1S, 3S, 5R)-3-メチル-5-(8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル)シクロヘキサミンおよび1-プロモ-2-メトキシエタン(15mg、16%、無色油)から。HPLC: 97.1%純度、RT=1.30min。MS: m/z=367.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 8.98 (dd, J=4.3、1.7 Hz、1 H)、8.73 (dd, J=8.7、1.9 Hz、1 H)、8.11 (d, J=7.8 Hz、1 H)、7.71-7.61 (m、2 H)、3.67-3.51 (m、3 H)、3.38 (s、3 H)、3.06-2.84 (m、3 H)、2.28-2.07 (m、2 H)、2.01-1.81 (m、2 H)、1.51-1.40 (m、1 H)、1.35-1.25 (m、1 H)、1.10-0.93 (m、4 H)。

例 2 7: 化合物 1 3 5 ((1R, 3R, 5S)-3-メチル-5-(8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル)シクロヘキサミン)、化合物 1 3 6 ((1S, 3S, 5R)-3-メチル-5-(8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル)シクロヘキサミン)、化合物 1 3 7 ((1R, 3R, 5R)-3-メチル-5-(8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル)シクロヘキサミン)、および化合物 1 3 8 ((1S, 3S, 5S)-3-メチル-5-(8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル)シクロヘキサミン)の合成

## 【化 1 8 2】



## 【0 4 5 8】

5-メチル-3-[3-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキサ-2-エン-1-オン: ジオキサン(500mL)中5-メチル-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン(18.00g、76.23mmol)の溶液へ、4-プロモ-2-ニトロ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン(18.00g、66.67mmol、1.00equiv、90%)、炭酸ナトリウム溶液(50mL水中23.75g、224.08mmol)およびPd(dppf)Cl<sub>2</sub>・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.28g、5.23mmol)を室温にて加えた

。その結果得られた混合物を120 にて3 h 攪拌した。反応が済んだとき、これを水(150 mL)の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物をジクロロメタン(500 mL × 3)で抽出した。有機相を組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をヘキサン中EtOAc(0%~10%勾配)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、5-メチル-3-[3-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキサ-2-エン-1-オンが黄色固体(16.94 g、85%)として産生された。MS:m/z=300.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0459】

(cis-1,5)-N-ベンジル-5-メチル-3-(3-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ-2-エンアミン:0 にて、ジクロロメタン(500 mL)中5-メチル-3-[3-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキサ-2-エン-1-オン(18.00 g、60.15 mmol)の溶液へ、フェニルメタンアミン(8.55 g、79.79 mmol)およびAcOH(5 mL、87.26 mmol)を加えた。次いでNaBH(OAc)<sub>3</sub>(39.90 g、188.26 mmol)を数回に分けて加えた。その結果得られた溶液を45 にて8 h 攪拌した。反応が済んだとき、これを水(100 mL)の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物をEtOAc(200 mL × 3)で抽出した。有機相を組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をヘキサン中EtOAc(0%~40%勾配)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、cisおよびtrans異性体の混合物が25 g 産生され、これを水中アセトニトリル(含10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)(40 minで0%~55%勾配)で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、(cis-1,5)-N-ベンジル-5-メチル-3-(3-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ-2-エンアミンが黄色固体(13.45 g、57%)として産生された。MS:m/z=391.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0460】

5-((cis-3,5)-3-アミノ-5-メチルシクロヘキシル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミン:メタノール(300 mL)中(cis-1,5)-N-ベンジル-5-メチル-3-(3-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ-2-エンアミン(13.45 g、34.58 mmol)の溶液へ、酢酸(29 mL)、パラジウム炭素(2.70 g、25.37 mmol)を窒素雰囲気下(20 atm)で加えた。反応槽を真空にして、水素でフラッシュ(flushed with)した。次いで反応混合物を、20 atm水素圧の下60 にて15 h 水素化した。反応が済んだとき、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾過物を減圧下で濃縮した。残渣をDCM中MeOH(含1%TEA)(0%~85%勾配)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、5-((cis-3,5)-3-アミノ-5-メチルシクロヘキシル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンが黄色油(6.22 g、66%)として産生された。MS:m/z=273.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0461】

(cis-1,3)-3-メチル-5-(8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-イル)シクロヘキサミン:塩化水素溶液(1N、250 mL、8.23 mol)中5-((cis-3,5)-3-アミノ-5-メチルシクロヘキシル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミン(6.23 g、22.86 mmol)の溶液へ、3,3-ジエトキシプロパ-1-エン(9.50 g、72.97 mmol)を室温にて加えた。その結果得られた混合物を110 にて15 h 攪拌した。反応が済んだとき、反応混合物のpH値を、飽和重炭酸ナトリウム溶液で7~8へ調整し、その得られた混合物をEtOAc(100 mL × 3)で抽出した。有機相を組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCM中MeOH(1%TEA)(0%~85%勾配)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、(c

10

20

30

40

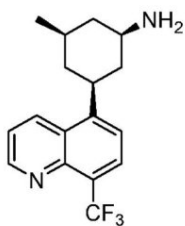
50

i s - 1 , 3 ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミンが黄色固体 ( 2 . 5 7 g 、 3 6 % ) として産生された。MS :  $m/z = 309.3 [M+H]^+$ 。

【 0 4 6 2 】

( 1 R , 3 R , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミンおよび ( 1 S , 3 S , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミンおよび ( 1 R , 3 R , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミンおよび ( 1 S , 3 S , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミン : ( c i s - 1 , 3 ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミンの 4 種の立体異性体が、以下の条件 : カラム、Chiralpak IC、 $2 \times 25 \text{ cm}$ 、 $5 \mu\text{m}$  ; 移動相、I P A 中ヘキサン ( 含 0 . 1 % D E A ) 、 1 5 m i n で 7 0 % 均一濃度 ; 検出器、UV 220 nm の下、キラル分取 H P L C 上の分離によって得られた。

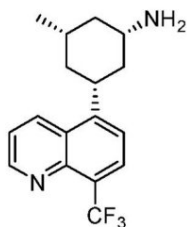
【 化 1 8 3 】



【 0 4 6 3 】

化合物 135 : ( 13 mg 、 1 . 9 % 、 白色固体 ) H P L C : 9 7 . 7 % 純度、 $R_T = 5.11 \text{ min}$ 。MS :  $m/z = 309.2 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz、DMSO- $d_6$ 、ppm) 9.05 (dd、 $J = 4.1$ 、 $1.6 \text{ Hz}$ 、1 H)、8.75 (dd、 $J = 8.8$ 、 $1.6 \text{ Hz}$ 、1 H)、8.13 (d、 $J = 7.7 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.71 (dd、 $J = 8.7$ 、 $4.1 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.61 (d、 $J = 7.7 \text{ Hz}$ 、1 H)、3.64-3.48 (m、1 H)、2.97-2.85 (m、1 H)、2.03-1.76 (m、4 H)、1.33-1.08 (m、2 H)、0.95 (d、 $J = 6.3 \text{ Hz}$ 、3 H)、0.88-0.74 (m、1 H)。

【 化 1 8 4 】



【 0 4 6 4 】

化合物 136 : ( 7 mg 、 1 % 、 白色固体 ) H P L C : 9 7 . 6 % 純度、 $R_T = 4.22 \text{ min}$ 。MS :  $m/z = 309.3 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz、DMSO- $d_6$ 、ppm) 9.05-9.01 (m、1 H)、8.75-8.64 (m、1 H)、8.13-8.08 (m、1 H)、7.79-7.68 (m、2 H)、4.15-4.07 (m、1 H)、3.03-2.94 (m、1 H)、2.18-2.01 (m、1 H)、1.97-1.50 (m、5 H)、1.18-0.89 (m、4 H)。

10

20

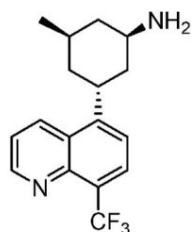
30

40

50



## 【化 1 8 5】

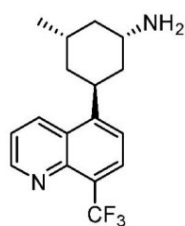


## 【 0 4 6 5】

10

化合物 1 3 7 : ( 5 m g、0 . 7 %、白色固体 ) H P L C : 9 8 . 8 % 純度、R T = 3 . 8 8 m i n。M S : m / z = 3 0 9 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ppm) 9.05 (dd、J = 4.1、1.6 Hz、1 H)、8.75 (dd、J = 8.8、1.6 Hz、1 H)、8.13 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.71 (dd、J = 8.7、4.1 Hz、1 H)、7.61 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、3.64-3.48 (m、1 H)、2.97-2.85 (m、1 H)、2.03-1.76 (m、4 H)、1.33-1.08 (m、2 H)、0.95 (d、J = 6.3 Hz、3 H)、0.88-0.74 (m、1 H)。

## 【化 1 8 6】



20

## 【 0 4 6 6】

化合物 1 3 8 : ( 7 m g、1 %、白色固体 ) H P L C : 9 4 . 3 % 純度、R T = 4 . 2 2 m i n。M S : m / z = 3 0 9 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ppm) 9.06-9.02 (m、1 H)、8.77-8.66 (m、1 H)、8.14-8.10 (m、1 H)、7.79-7.67 (m、2 H)、4.15-4.08 (m、1 H)、3.03-2.95 (m、1 H)、2.17-2.09 (m、1 H)、1.96-1.50 (m、5 H)、1.16-0.90 (m、4 H)。

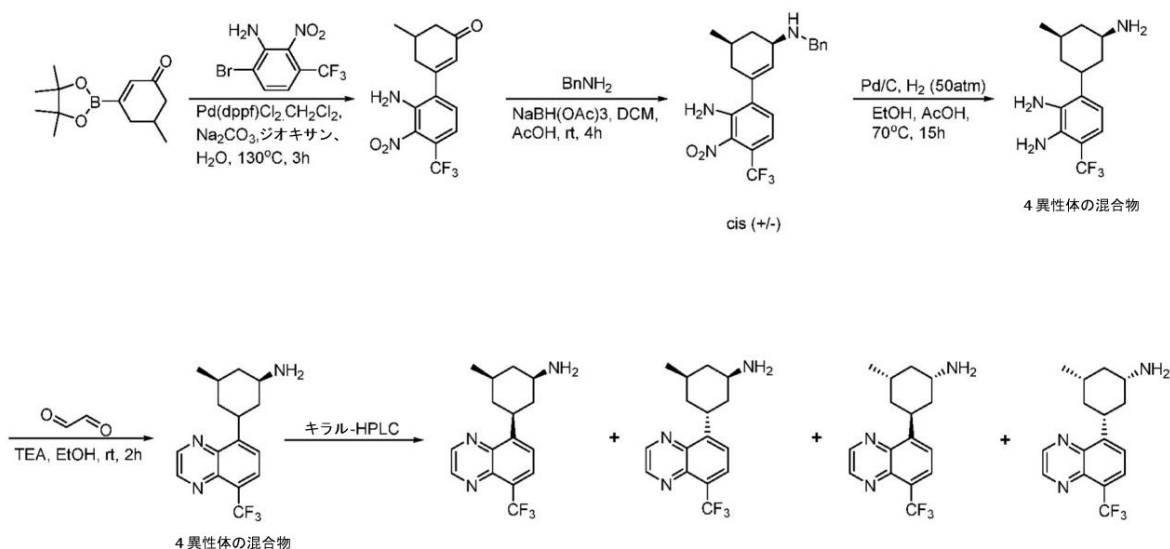
30

例 2 8 : 化合物 1 3 9 ( 1 R , 3 R , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミン、化合物 1 4 0 ( 1 R , 3 R , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミン、化合物 1 4 1 ( 1 S , 3 S , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミン、および化合物 1 4 2 ( 1 S , 3 S , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - ( トリフルオロメチル ) キノキサリン - 5 - イル ) シクロヘキサンアミンの合成

40

50

## 【化 1 8 7】



10

## 【 0 4 6 7】

3 - [ 2 - アミノ - 3 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 5 - メチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オン : ジオキサン ( 1 5 0 m L ) 中 6 - ブロモ - 2 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)アニリン ( 3 . 2 0 g 、 1 1 . 2 3 m m o l ) の溶液へ、5 - メチル - 3 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オン ( 3 . 8 8 g 、 1 6 . 4 4 m m o l ) 、  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 7 2 0 m g 、 0 . 8 8 m m o l ) 、炭酸ナトリウム溶液 ( 1 5 m L 水中 4 . 2 7 g 、 4 0 . 3 3 m m o l ) を室温にて加えた。その結果得られた混合物を 1 3 0 にて 3 h 撪拌した。反応が済んだとき、これを水 ( 1 5 0 m L ) の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物を EtOAc ( 3 0 0 m L  $\times$  3 ) で抽出した。有機相を組み合わせて、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をヘキサン中 EtOAc ( 0 % ~ 1 7 % 勾配 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、3 - [ 2 - アミノ - 3 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 5 - メチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オンが灰白色固体 ( 2 . 8 g 、 7 9 % ) として産生された。MS :  $m/z = 315.0 [M+H]^+$ 。

20

30

## 【 0 4 6 8】

6 - [ ( cis - 3 , 5 ) - 3 - (ベンジルアミノ) - 5 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル ] - 2 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)アニリン : 0 にて、ジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) 中 3 - [ 2 - アミノ - 3 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 5 - メチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オン ( 1 . 8 7 g 、 5 . 9 5 m m o l ) の溶液へ、フェニルメタンアミン ( 1 . 4 2 g 、 1 3 . 3 0 m m o l ) および AcOH ( 5 0 m g 、 0 . 8 3 m m o l ) を加えた。その結果得られた溶液を 1 h 撪拌し、次いで室温にて  $NaBH(OAc)_3$  ( 4 . 2 3 g 、 1 9 . 9 9 m m o l ) を数回に分けて (in several batches) 加えた。反応混合物を室温にて 4 h 撪拌した。反応が済んだとき、これを水 ( 1 0 0 m L ) の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物をジクロロメタン ( 3 0 0 m L  $\times$  3 ) で抽出した。有機相を組み合わせて、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をヘキサン中 EtOAc ( 0 % ~ 4 0 % 勾配 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、粗製物が 2 . 1 0 g 産生され、次いで粗製物を C18 ゲルカラム上へ適用して、水中アセトニトリル ( 3 5 m i n で 4 0 % ~ 7 5 % 勾配 ) で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、6 - [ ( cis - 3 , 5 ) - 3 - (ベンジルアミノ) - 5 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル ] - 2 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)アニリンが黄色固体 ( 1 . 0 5 g 、 4 3 % ) として産生された。MS :  $m/z = 406$ 。

40

50

1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

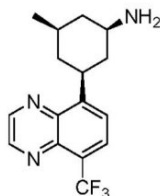
【 0 4 6 9 】

3 - [ ( c i s - 3 , 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン : エタノール ( 1 8 m L ) 中 6 - [ ( c i s - 3 , 5 ) - 3 - (ベンジルアミノ) - 5 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル ] - 2 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)アニリン ( 9 9 8 m g 、 2 . 4 6 m m o l ) の溶液へ、窒素雰囲気下パラジウム炭素 ( 2 7 9 m g 、 2 . 6 2 m m o l ) および H O A c ( 2 m L ) を加えた。反応槽を真空にし、水素でフラッシュした。反応混合物を次いで、5 0 a t m 水素圧下 7 0 にて 1 5 h 水素化した。反応が済んだとき、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾過物を減圧下で濃縮した。残渣を D C M 中 M e O H ( 含 1 % T E A ) ( 0 % ~ 8 5 % 勾配 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、3 - [ ( c i s - 3 , 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンが薄茶色油 ( 5 1 8 m g 、 7 3 % ) として産生された。M S : m / z = 2 8 8 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 4 7 0 】

( 1 R , 3 R , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - (トリフルオロメチル)キノキサリン - 5 - イル)シクロヘキサミンおよび ( 1 R , 3 R , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - (トリフルオロメチル)キノキサリン - 5 - イル)シクロヘキサミンおよび ( 1 S , 3 S , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - (トリフルオロメチル)キノキサリン - 5 - イル)シクロヘキサミンおよび ( 1 S , 3 S , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 8 - (トリフルオロメチル)キノキサリン - 5 - イル)シクロヘキサミン : エタノール ( 2 0 m L ) 中 3 - [ ( c i s - 3 , 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 5 1 8 m g 、 1 . 8 0 m m o l ) の溶液へ、オキソアルデヒド(oxaldehyde) ( 2 0 0 m g 、 3 . 4 5 m m o l ) および T E A ( 4 8 m g 、 0 . 4 7 m m o l ) を室温にて加えた。その結果得られた混合物を室温にて 6 h 撹拌した。反応が済んだとき、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を以下の条件 : カラム、XBridge C18 OBD Prepカラム、1 5 0 m m 、 5 u m ; 移動相、水中アセトニトリル ( 含 0 . 0 5 % T F A ) 、 1 1 m i n で 2 9 % ~ 3 3 % 勾配 ; 検出器、U V 2 5 4 n m の下、分取 H P L C によって精製した。4 立体異性体の混合物が 8 0 m g 得られた。4 立体異性体が、以下の条件 : カラム、CHIRALPAK IG、2 x 2 5 c m 、 5 u m ; 移動相、I P A 中ヘキサン ( 含 0 . 1 % D E A ) 、 3 0 m i n で 9 0 % 均一濃度の ; 検出器、U V 2 2 0 / 2 5 4 n m の下、キラル分取 H P L C 上の分離によって得られた。

【 化 1 8 8 】



【 0 4 7 1 】

化合物 1 3 9 : ( 1 2 m g 、 2 % 、 白色固体 ) H P L C : 9 7 . 6 % 純度、R T = 0 . 9 8 m i n 。M S : m / z = 3 1 0 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H HT-NMR ( 3 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> 、 p p m 、 3 5 3 K ) 9.13-9.00 ( m 、 2 H ) 、 8.18 ( d 、 J = 7.6 H z 、 1 H ) 、 7.94 ( d 、 J = 7.8 H z 、 1 H ) 、 4.52-4.43 ( m 、 1 H ) 、 3.03-2.96 ( m 、 1 H ) 、 2.24-2.12 ( m 、 1 H ) 、 2.09-1.97 ( m 、 1 H ) 、 1.91-1.71 ( m 、 2 H ) 、 1.66-1.46 ( m 、 2 H ) 、 1.04-0.87 ( m 、 4 H ) 。

10

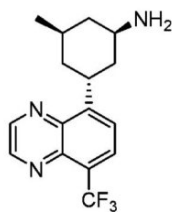
20

30

40

50

## 【化 1 8 9】

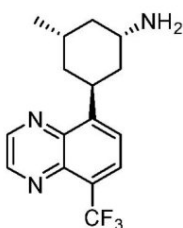


## 【 0 4 7 2】

化合物 1 4 0 : ( 1 2 m g、2 %、白色固体 ) H P L C : 9 7 . 2 % 純度、R T = 2 . 0 8 m i n。MS : m / z = 3 1 0 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 9.00-8.91 (m、2 H)、8.14 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、7.79 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.20-4.03 (m、1 H)、3.15-2.98 (m、1 H)、2.20-2.06 (m、1 H)、2.06-1.71 (m、3 H)、1.53-1.35 (m、1 H)、1.34-1.15 (m、1 H)、1.07-0.89 (m、4 H)。

10

## 【化 1 9 0】



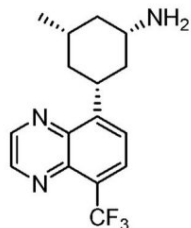
20

## 【 0 4 7 3】

化合物 1 4 1 : ( 1 1 m g、1 . 8 %、白色固体 ) H P L C : 9 8 . 8 % 純度、R T = 3 . 8 8 m i n。MS : m / z = 3 1 0 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ppm) 9.09-9.06 (m、2 H)、8.22 (dd、J = 11.8、7.7 Hz、1 H)、7.99 (d、J = 25.6、7.8 Hz、1 H)、4.44-4.39 (m、1 H)、3.04-2.93 (m、1 H)、2.28-2.20 (m、1 H)、2.09-2.01 (m、1 H)、1.87-1.63 (m、3 H)、1.57-1.44 (m、1 H)、1.04-0.84 (m、4 H)。

## 【化 1 9 1】

30



## 【 0 4 7 4】

化合物 1 4 2 : ( 9 m g、1 . 5 %、薄茶色固体 ) H P L C : 9 7 . 9 % 純度、R T = 1 . 0 0 m i n。MS : m / z = 3 1 0 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ppm) 9.16-9.07 (m、2 H)、8.24 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.85 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.09-3.96 (m、1 H)、2.93-2.81 (m、1 H)、1.96 (d、J = 11.9 Hz、1 H)、1.92-1.65 (m、3 H)、1.37-1.10 (m、2 H)、1.00-0.78 (m、4 H)。

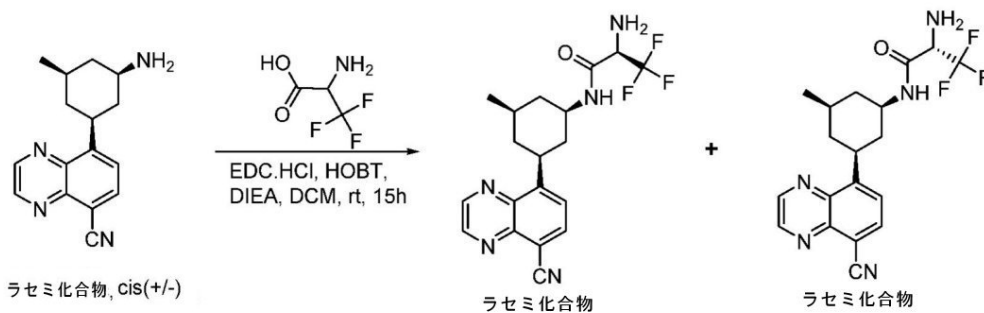
40

## 【 0 4 7 5】

例 2 9 : 化合物 1 4 3 ( ( 2 R ) - 2 - アミノ - N - ( ( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - ( 8 - シアノキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキシル ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド ) および化合物 1 4 4 ( ( 2 S ) - 2 - アミノ - N - ( ( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - ( 8 - シアノキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキシル ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド ) の合成

50

## 【化 1 9 2】



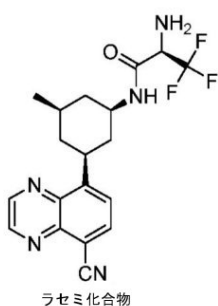
10

## 【0 4 7 6】

ジクロロメタン (25 mL) 中 2 - アミノ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン酸塩酸塩 (52 mg、0.29 mmol) の溶液へ、EDC·HCl (43 mg、0.22 mmol)、HOBT (33 mg、0.25 mmol) および DIEA (48 mg、0.37 mmol) を室温にて加えた。その結果得られた溶液を室温にて 2 h 攪拌し、次いでラセミ化合物の 8 - [(cis-1, 3, 5) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル]キノキサリン - 5 - カルボニトリル (45 mg、0.17 mmol) を加えた。反応混合物を室温にて 15 h 攪拌した。反応が済んだとき、これを水 (10 mL) の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物を DCM (30 mL × 3) で抽出した。有機相を組み合わせて、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を以下の条件：カラム、XBridge C18 OBD Prepカラム、150 mm、5 μm；移動相、水中アセトニトリル (含 0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)、7 min で 36% ~ 42% 勾配；検出器、UV 254 nm の下、分取 HPLC によって精製することで、表題の化合物が産生された。

20

## 【化 1 9 3】



30

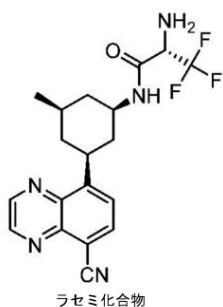
## 【0 4 7 7】

化合物 143 : (10 mg、15%、白色固体) HPLC : 96.7% 純度、RT = 1.55 min。MS : m/z = 392.2 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>、ppm) 9.06-8.93 (m、2 H)、8.24 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.81 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、4.26-3.93 (m、2 H)、3.92-3.78 (m、1 H)、2.17-1.79 (m、4 H)、1.61-1.42 (m、1 H)、1.40-1.18 (m、1 H)、1.17-0.94 (m、4 H)。

40

50

## 【化 1 9 4】



10

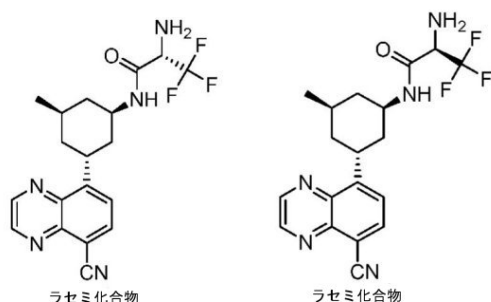
## 【0 4 7 8】

化合物 1 4 4 : ( 1 0 m g 、 1 5 % 、 白色固体 ) H P L C : 9 9 . 6 % 純度、 R T = 1 . 6 2 m i n 。 M S : m / z = 3 9 2 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 メタノール-*d*<sub>4</sub>、 ppm ) 9.10 - 9.02 ( m 、 2 H )、 8.30 ( d 、 J = 7.6 H z 、 1 H )、 7.86 ( d 、 J = 7.6 H z 、 1 H )、 4.29-4.16 ( m 、 1 H )、 4.14-4.01 ( m 、 1 H )、 3.95-3.84 ( m 、 1 H )、 2.19 ( d 、 J = 12.1 H z 、 1 H )、 2.10-2.02 ( m 、 1 H )、 2.01-1.83 ( m 、 2 H )、 1.66 - 1.52 ( m 、 1 H )、 1.40-1.26 ( m 、 1 H )、 1.17-0.98 ( m 、 4 H )。

## 【0 4 7 9】

以下の化合物を類似したやり方で合成した：

## 【化 1 9 5】



20

## 【0 4 8 0】

化合物 1 4 5 ( ( 2 R ) - 2 - アミノ - N - ( ( 1 , c i s - 3 c i s - 5 , t r a n s ) - 3 - ( 8 - シアノキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキシル ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド ) および化合物 1 4 6 ( ( 2 S ) - 2 - アミノ - N - ( ( 1 , c i s - 3 c i s - 5 , t r a n s ) - 3 - ( 8 - シアノキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキシル ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド ) : ラセミ化合物の 8 - ( ( 1 , c i s - 3 , c i s - 5 , t r a n s ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ) キノキサリン - 5 - カルボニトリルおよび 2 - アミノ - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン酸塩酸塩から。

30

## 【0 4 8 1】

化合物 1 4 5 : ( 1 4 m g 、 1 4 % 、 白色固体 ) H P L C : 9 5 . 4 % 純度、 R T = 2 . 2 5 m i n 。 M S : m / z = 3 9 2 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 メタノール-*d*<sub>4</sub>、 ppm ) 9.01 ( d d 、 J = 9.6 、 1.8 H z 、 2 H )、 8.24 ( d 、 J = 7.6 H z 、 1 H )、 7 . 96 ( d 、 J = 7.7 H z 、 1 H )、 4.57-4.48 ( m 、 1 H )、 4.18-4.09 ( m 、 1 H )、 3.94-3.85 ( m 、 1 H )、 2.53-2.43 ( m 、 1 H )、 2.23-2.15 ( m 、 1 H )、 2.02-1.92 ( m 、 1 H )、 1.9 1-1.74 ( m 、 2 H )、 1.68-1.58 ( m 、 1 H )、 1.98-0.98 ( m 、 4 H )。

40

## 【0 4 8 2】

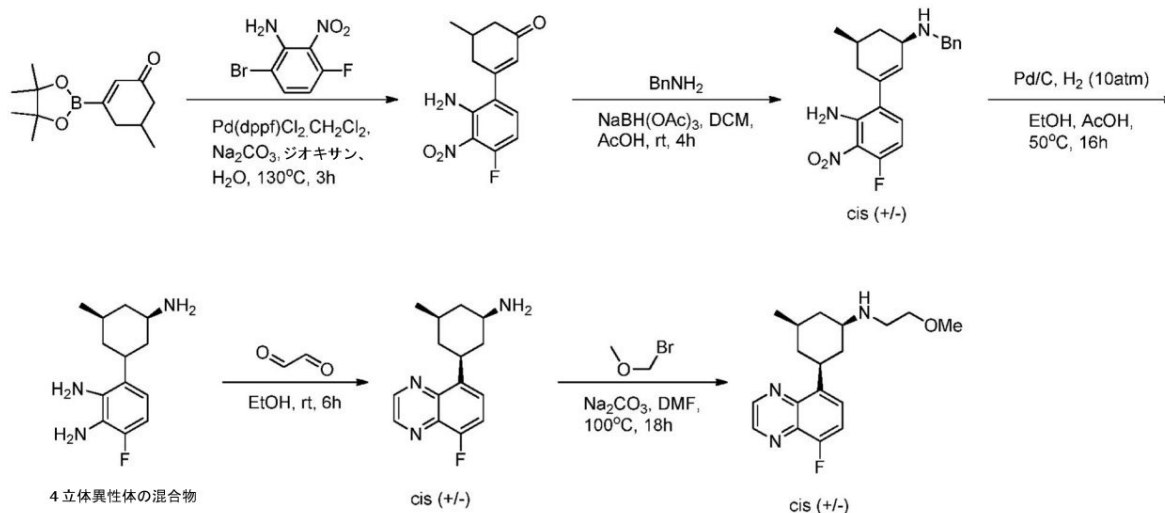
化合物 1 4 6 : ( 6 m g 、 6 % 、 白色固体 ) H P L C : 9 7 . 9 % 純度、 R T = 1 . 5 8 m i n 。 M S : m / z = 3 9 2 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 メタノール-*d*<sub>4</sub>、 ppm ) 9.05-8.99 ( m 、 2 H )、 8.29 ( d 、 J = 7.6 H z 、 1 H )、 8.09 ( d 、 J = 7.6 H z 、 1 H )、 4.61-4.50 ( m 、 1 H )、 4.18-4.06 ( m 、 1 H )、 3.94-3.83 ( m 、 1 H )、 2.4

50

8-2.39 (m, 1 H)、2.27-2.19 (m, 1 H)、1.99-1.78 (m, 3 H)、1.72-1.59 (m, 1 H)、1.22-1.09 (m, 1 H)、0.98 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H)。

例30： 化合物159 ((cis-1,3,5)-3-(8-フルオロキノキサリン-5-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチルシクロヘキサン-1-アミン)の合成

【化196】



10

20

【0483】

3-(2-アミノ-4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-5-メチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン：ジオキサン(10 mL)中6-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロアニリン(600 mg、2.55 mmol)の溶液へ、5-メチル-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン(720 mg、3.05 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(198 mg、0.24 mmol)および炭酸ナトリウム溶液(1 mL 水中771 mg、7.28 mmol)を室温にて加えた。その結果得られた混合物を130℃にて3 h 攪拌した。反応が済んだとき反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をEtOAc中石油エーテル(0%~25% 勾配)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、3-(2-アミノ-4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-5-メチルシクロヘキサ-2-エン-1-オンが赤色固体(700 mg、91%)として産生された。MS:  $m/z = 265.0$  [M + H]<sup>+</sup>。

30

【0484】

3-[(cis-3,5)-3-アミノ-5-メチルシクロヘキシル]-6-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン：ジクロロメタン(15 mL)中3-(2-アミノ-4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-5-メチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(440 mg、1.66 mmol)の溶液へ、フェニルメタンアミン(481 mg、4.49 mmol)を室温にて加えた。その結果得られた混合物を室温にて30 min 攪拌し、次いでNaBH(OAc)<sub>3</sub>(1.14 g、5.38 mmol)およびAcOH(0.03 mL、0.50 mmol)を室温にて加えた。反応混合物を室温にて、もう4 h 攪拌した。反応が済んだとき、これを水(5 mL)の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物を酢酸エチル(30 mL × 3)で抽出した。有機相を組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水中アセトニトリル(含10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)、(45 minで0%~35% 勾配)で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、cis 異性体生成物が分離された。6-[(cis-3,5)-3-(ベンジルアミノ)-5-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]-3-フルオロ-2-ニトロアニリンを黄色油(298 mg、35%)として得た。MS:  $m/z = 356.3$  [M + H]<sup>+</sup>。

40

50

## 【0485】

3 - [ ( c i s - 3 , 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] - 6 - フルオロベンゼン - 1 , 2 - ジアミン : E t O H ( 2 0 m L ) 中 6 - [ ( c i s - 3 , 5 ) - 3 - ( ベンジルアミノ ) - 5 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル ] - 3 - フルオロ - 2 - ニトロアニリン ( 2 8 5 m g 、 0 . 8 0 m m o l ) の溶液へ、窒素雰囲気下、パラジウム炭素 ( 6 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) および A c O H ( 0 . 1 m L 、 1 . 7 5 m m o l ) を室温にて加えた。反応槽を真空にし、水素でフラッシュした。反応混合物を 1 0 a t m 水素圧下 5 0 ℃ にて 1 6 h 水素化した。反応が済んだとき、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾過物を減圧下で濃縮した。残渣を D C M 中 M e O H ( 含 1 % アンモニア ) ( 0 % ~ 4 0 % 勾配 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、3 - [ ( c i s - 3 , 5 ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] - 6 - フルオロベンゼン - 1 , 2 - ジアミンが黄色油 ( 1 0 5 m g 、 5 5 % ) として産生された。M S : m / z = 2 3 8 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

10

## 【0486】

( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - ( 8 - フルオロキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキサミン : エタノール ( 2 0 m L ) 中 3 - [ ( 3 R , 5 R ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ] - 6 - フルオロベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 4 9 0 m g 、 2 . 0 6 m m o l ) の溶液へ、T E A ( 1 4 3 m g 、 1 . 4 1 m m o l ) およびオキソアルデヒド ( 4 5 2 m g 、 7 . 7 9 m m o l ) を室温にて加えた。その結果得られた溶液を室温にて 6 h 撹拌した。反応が済んだとき、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を以下の条件 : カラム、XBridge BEH130 Prep C18 OBDカラム、1 5 0 m m 、5 μ m 、1 3 n m ; 移動相、水中アセトニトリル ( 含 0 . 0 5 % N H <sub>4</sub> O H ) 、1 0 m i n で 3 0 % ~ 6 5 % 勾配 ; 検出器、U V 2 5 4 n m の下、分取 H P L C によって精製した。( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - ( 8 - フルオロキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキサミンを白色固体 ( 1 7 4 m g 、 3 2 % ) として得た。M S : m / z = 2 6 0 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

20

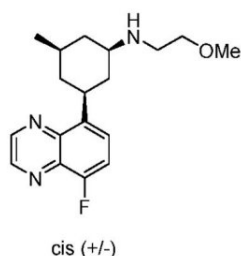
## 【0487】

( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - ( 8 - フルオロキノキサリン - 5 - イル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチルシクロヘキサン - 1 - アミン : M e C N ( 5 m L ) 中 ( 1 R , 3 S , 5 R ) - 3 - ( 8 - フルオロキノキサリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキサミン ( 1 7 4 m g 、 0 . 6 7 m m o l ) の溶液へ、炭酸ナトリウム ( 1 0 5 m g 、 0 . 9 9 m m o l ) および 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン ( 2 0 2 m g 、 1 . 4 6 m m o l ) を室温にて加えた。その結果得られた混合物を 9 0 ℃ にて 1 8 h 撹拌した。反応が済んだとき、これを水 ( 5 m L ) の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物を D C M ( 3 0 m L × 3 ) で抽出した。有機相を組み合わせ、ブラインで洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を以下の条件 : カラム、XBridge BEH130 Prep C18 OBDカラム、1 5 0 m m 、5 μ m 、1 3 n m ; 移動相、水中アセトニトリル ( 含 1 0 m M N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> および 0 . 1 % N H <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O ) 、7 m i n で 5 % ~ 7 2 % 勾配 ; 検出器、U V 2 5 4 n m の下、分取 H P L C によって精製した。( c i s - 1 , 3 , 5 ) - 3 - ( 8 - フルオロキノキサリン - 5 - イル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチルシクロヘキサン - 1 - アミンを白色固体 ( 5 m g 、 2 % ) として得た。

30

40

## 【化197】



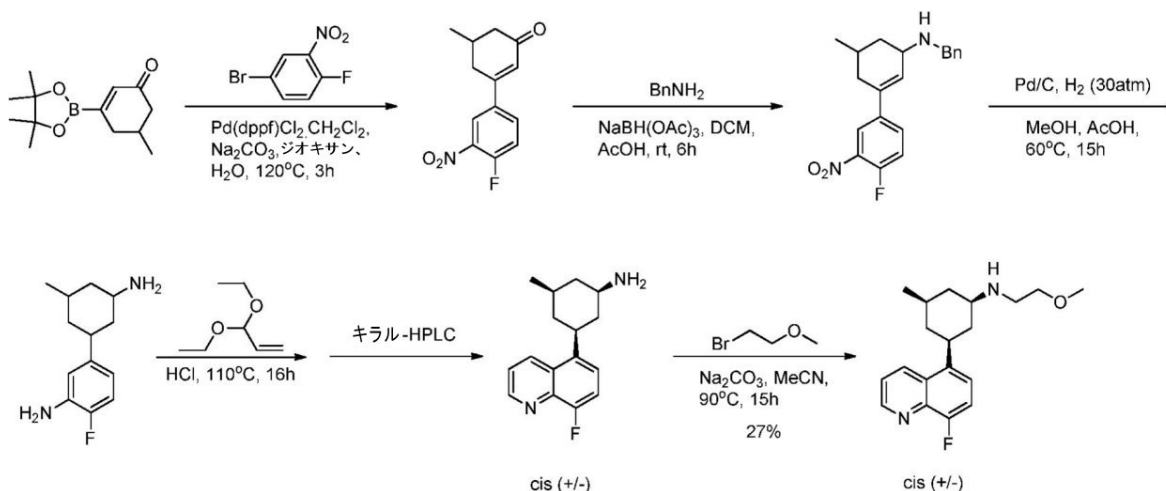
50



## 【 0 4 8 8 】

化合物 159 : HPLC : 97.3% 純度、RT = 3.56 min。MS :  $m/z = 318.1 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300 MHz、DMSO- $d_6$ 、ppm) 9.05 (d、 $J = 1.8$  Hz、1 H)、9.00 (d、 $J = 1.9$  Hz、1 H)、7.72-7.62 (m、2 H)、3.96-3.79 (m、1 H)、3.44-3.32 (m、3 H)、3.21 (s、3 H)、2.73-2.60 (m、2 H)、2.07-1.89 (m、2 H)、1.83-1.59 (m、2 H)、1.34-1.07 (m、3 H)、0.97-0.68 (m、4 H)。

例 31 : 化合物 160 ( (cis-1,3,5)-3-(8-フルオロキノリン-5-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチルシクロヘキサン-1-アミン) の合成【化 198】



## 【 0 4 8 9 】

3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-5-メチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン : ジオキサソラン (150 mL) 4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (4.75 g、21.59 mmol) の溶液へ、5-メチル-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン (5.95 g、25.20 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.26 g、1.54 mmol) および炭酸ナトリウム溶液 (15 mL 水中 6.93 g、65.43 mmol) を室温にて加えた。その結果得られた混合物を 120 にて 3 h 攪拌した。反応が済んだとき、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を EtOAc 中石油エーテル (0% ~ 10% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-5-メチルシクロヘキサ-2-エン-1-オンが茶色油 (3.20 g、59%) として産生された。MS :  $m/z = 250.0 [M+H]^+$ 。

## 【 0 4 9 0 】

N-ベンジル-3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-5-メチルシクロヘキサ-2-エン-1-アミン : ジクロロメタン (100 mL) 中 3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-5-メチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (1.70 g、6.82 mmol) の溶液へ、フェニルメタンアミン (2.66 g、24.82 mmol) を室温にて加えた。その結果得られた溶液を 30 min 攪拌し、次いで NaBH(OAc)<sub>3</sub> (4.94 g、23.31 mmol) および AcOH (0.1 mL) を室温にて加えた。反応混合物を室温にて 8 攪拌した。反応が済んだとき、これを水 (50 mL) の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物を酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出した。有機相を組み合わせて、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を DCM 中 MeOH (0% ~ 60% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、N-ベンジル-3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-5-メチルシクロヘキサ-2-エン-1-アミンが薄茶色油 (1.20 g、52%) として産生された。MS :  $m/z = 341.1 [M+H]^+$ 。

## 【 0 4 9 1 】

5 - ( 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ) - 2 - フルオロアニリン : メタノール ( 15 ) 中 N - ベンジル - 3 - ( 4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル ) - 5 - メチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - アミン ( 1.04 g、3.06 mmol ) の溶液へ、窒素雰囲気下、パラジウム炭素 ( 26 mg、0.24 mmol ) および酢酸 ( 10 mg、0.15 mmol ) を加えた。反応槽を真空にし、水素でフラッシュした。反応混合物を 30 atm 水素圧の下 60 にて 15 h 水素化した。反応が済んだとき、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾過物を減圧下で濃縮した。残渣を DCM 中 MeOH ( 含 1 % アンモニア ) ( 0 % ~ 15 % 勾配 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、5 - ( 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ) - 2 - フルオロアニリンが薄茶色油 ( 510 mg、75 % ) として産生された。MS : m/z = 223.3 [ M + H ]<sup>+</sup>。

10

## 【 0 4 9 2 】

( cis - 1, 3, 5 ) - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキサ - 1 - アミン : 塩化水素溶液 ( 60 mL、1 M ) 中 5 - ( 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル ) - 2 - フルオロアニリン ( 425 mg、1.91 mmol ) の溶液へ、3, 3 - ジエトキシプロパ - 1 - エン ( 570 mg、4.38 mmol ) を室温にて加えた。反応混合物を 110 にて 15 h 撹拌した。反応が済んだとき、反応混合物の pH を NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O 溶液で 9 へ調整した。その結果得られた混合物を酢酸エチル ( 200 mL × 3 ) で抽出した。有機相を組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を DCM 中 MeOH ( 0 % ~ 10 % 勾配 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、粗生成物が 165 mg 産生された。ラセミ化合物の cis-1,3,5 異性体が、以下の条件 : カラム、CHIRALPAK IG、2 × 25 cm、5 μm ; 移動相、EtOH 中ヘキサ ( 含 0.2 % IPA )、15 min で 30 % 均一濃度 ; 検出器、UV 254 / 220 nm の下でキラル HPLC 分離を使用して得られた。( cis - 1, 3, 5 ) - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキサ - 1 - アミンを淡黄色油 ( 50 mg、10 % ) として得た。MS : m/z = 259.1 [ M + H ]<sup>+</sup>。

20

## 【 0 4 9 3 】

( cis - 1, 3, 5 ) - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 5 - イル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチルシクロヘキサ - 1 - アミン : MeCN ( 6 mL ) 中 ( cis - 1, 3, 5 ) - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 5 - イル ) - 5 - メチルシクロヘキサ - 1 - アミン ( 50 mg、0.19 mmol ) の溶液へ、炭酸ナトリウム ( 68 mg、0.65 mmol ) および 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン ( 36 mg、0.26 mmol ) を室温にて加えた。その結果得られた混合物を 90 にて 15 h 撹拌した。反応が済んだとき、反応混合物を濾過して不溶性固体を除去し、濾過物を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件 : カラム、XBridge Prep C18 OBD カラム、150 mm、5 μm、13 nm で ; 移動相、水中アセトニトリル ( 0.05 % NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O )、8 min で 38 % ~ 46 % 勾配 ; 検出器、UV 254 nm の下、分取 HPLC によって精製した。( cis - 1, 3, 5 ) - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 5 - イル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチルシクロヘキサ - 1 - アミンを淡黄色半固体 ( 15 mg、24 % ) として得た。

30

40

## 【 0 4 9 4 】

化合物 160 : HPLC : 98.0 % 純度、RT = 1.34 min。MS : m/z = 317.2 [ M + H ]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ppm) 8.96 (dd、J = 4.1、1.5 Hz、1 H)、8.66-8.64 (m、1 H)、7.71-7.62 (m、1 H)、7.59-7.40 (m、2 H)、3.47-3.31 (m、3 H)、3.23 (s、3 H)、2.87-2.60 (m、3 H)、2.07-1.62 (m、4 H)、1.31-1.07 (m、2 H)、0.96 (d、J = 6.5 Hz、3 H)、0.86-0.73 (m、1 H)。

## 【 0 4 9 5 】

例 32 : HEK 細胞アッセイ

## 【 0 4 9 6 】

384 CulturePlates ( Corning 3707 ) 中へ、Phenil redなしの D MEM ( gibco#3

50

1053) および 10% i.a. FCS および 2 mM L-ZGLutamin の 30  $\mu$ L 中 5000 c/w の TLR7/NFKb HEK 細胞を入れた。細胞を摂氏 37、10% 二酸化炭素および 90% 相対湿度にて 24 h インキュベートした。3  $\mu$ L の対照、標準、および化合物をウェルへ分注し、30 min インキュベートし、次いで 20 mM Hepes 中 R\*48 アゴニストのうち 3  $\mu$ L を加えた。5 時間のインキュベーション後、室温にて 15 min 静置させた。10  $\mu$ L の Steady-Glo 基質試薬を加え、アッセイプレートに 1500 rpm にて 5 min 振盪した。アッセイプレートを室温にて 30 min 動かさず、次いで EnVision 上でプレートを読み取った。

【0497】

結果を以下の表中に与える。

A : IC<sub>50</sub> < 1  $\mu$ M

B : IC<sub>50</sub> : 1  $\mu$ M ~ 20  $\mu$ M

C : IC<sub>50</sub> > 20  $\mu$ M

【0498】

表 1

【表 2 - 1】

例	化合物	効力
1	1	A
1	2	A
1	19	A
1	20	C
1	21	C
1	22	A
1	23	A
1	24	C
1	25	B
1	26	C

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

1	27	C
1	28	B
1	29	A
1	30	A
1	31	B
1	32	B
1	33	B
1	34	B
1	35	A
1	36	C
1	37	C
1	38	C
1	39	B
1	107	C
1	108	B
2	3	A
2	4	A
2	11	B
2	12	C

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

2	13	C
2	14	C
2	15	C
2	16	C
2	17	C
2	18	A
3	5	C
3	6	C
3	78	A
3	79	A
4	7	C
4	8	C
5	9	C
5	10	C
6	40	B
6	41	B
7	42	A
7	43	B
7	44	A

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

7	45	B
7	46	A
7	47	B
8	48	C
9	49	C
10	50	C
10	68	B
10	69	B
10	70	B
10	71	B
10	72	B
10	73	B
10	74	B
10	75	B
10	76	C
10	77	C
11	51	A
11	52	A
12	53	A

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

12	54	A
12	55	A
12	56	B
13	57	C
13	58	B
13	59	B
14	60	B
14	61	B
14	62	B
14	63	B
14	64	A
14	65	A
15	66	C
15	67	C
16	80	A
16	81	A
16	82	B
16	83	A
16	84	A

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

16	86	A
16	87	A
16	88	B
16	89	B
16	90	A
17	85	B
17	91	B
17	92	A
17	93	A
17	94	B
17	95	B
17	96	B
17	97	A
17	98	C
17	99	B
17	100	A
17	101	C
17	102	A
17	103	B

10

20

30

40

50



【表 2 - 7】

17	104	C
17	105	B
18	106	C
19	109	A
19	110	B
19	111	-
19	112	A
19	113	A
19	114	B
19	115	B
20	116	A
20	117	B
21	118	B
21	119	B
22	120	A
23	121	A
23	122	B
24	123	A
24	124	C

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

25	125	A
25	126	B
25	127	C
25	128	B
25	129	A
25	130	B
25	131	A
25	132	B
25	154	A
25	155	B
25	156	B
25	157	A
25	158	A
26	133	A
26	134	B
26	147	C
26	148	B
26	149	B
26	150	C

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

26	151	B
26	152	C
26	153	B
27	135	B
27	136	A
27	137	B
27	138	A
28	139	A
28	140	B
28	141	A
28	142	A
29	143	B
29	144	B
29	145	B
29	146	B
30	159	B
31	160	C

10

20

30

## 【 0 4 9 9 】

40

## 例 3 3 . 医薬調製物

( A ) 注射バイアル： 2 回蒸留(bidistilled)した水中 1 0 0 g の本発明による活性成分および 5 g のリン酸水素二ナトリウムの溶液を、 2 N 塩酸を使用して p H 6 . 5 へ調整し、滅菌濾過して注射バイアル中へ移し、滅菌条件下で凍結乾燥させて滅菌条件下で密封する。各注射バイアルは 5 m g の活性成分を含有する。

## 【 0 5 0 0 】

( B ) 座薬： 2 0 g の本発明による活性成分の混合物を、 1 0 0 g の大豆レシチンおよび 1 4 0 0 g のココアバターと熔融させて鋳型中へ注ぎ、冷却する。各座薬は 2 0 m g の活性成分を含有する。

## 【 0 5 0 1 】

50

(C) 溶液：溶液を、940 ml の 2 回蒸留した水中 1 g の本発明による活性成分、9.38 g の  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  および 0.1 g の塩化ベンザルコニウムから調製する。pH を 6.8 へ調整して溶液を最大 1 l にし、放射線によって滅菌する。この溶液は、点眼薬の形態で使用し得るものである。

【0502】

(D) 軟膏：500 mg の本発明による活性成分を、99.5 g のワセリンと無菌条件下で混合する。

【0503】

(E) 錠剤：1 kg の本発明による活性成分、4 kg のラクトース、1.2 kg のジャガイモのデンプン、0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムの混合物を圧縮して、各錠剤が 10 mg の活性成分を含有するような従来のやり方で錠剤が与えられる。

10

【0504】

(F) コーティングされた錠剤：錠剤を、例 E に類似して圧縮し、続いてスクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび染料のコーティングを用いて従来のやり方でコーティングする。

【0505】

(G) カプセル：2 kg の本発明による活性成分を、各カプセルが 20 mg の活性成分を含有するような従来のやり方で硬ゼラチンカプセル中へ導入する。

【0506】

20

(H) アンプル：60 l の 2 回蒸留した水中 1 kg の本発明による活性成分の溶液を、滅菌濾過してアンプル中へ移し、滅菌条件下で凍結乾燥させて、滅菌条件下で密封する。各アンプルは 10 mg の活性成分を含有する。

【0507】

(I) 吸入スプレー：14 g の本発明による活性成分を、10 l の等張  $\text{NaCl}$  溶液に溶解し、この溶液を市販のポンプ機構付スプレー容器中へ移す。溶液は口または鼻の中へスプレーされ得るものである。1 回のスプレー発射 (約 0.1 ml) は約 0.14 mg の用量に対応する。

【0508】

本発明の数多の態様が本明細書に記載されているが、ベーシックな例が変更されることで本発明の化合物および方法を利用する他の態様を提供してもよいことは明らかである。したがって、本発明の範囲が、例として表される特定の態様によるよりはむしろ、添付のクレームによって定義されるべきであることは、解されるであろう。

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 241/42 (2006.01)	C 0 7 D 241/42	
C 0 7 D 215/18 (2006.01)	C 0 7 D 215/18	
C 0 7 D 215/12 (2006.01)	C 0 7 D 215/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/498(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4995(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995	
	A 6 1 K 31/47	
	C 0 7 D 413/14	

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(72)発明者 シェラー, ブライアン エー.

アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 0 3 0 6 2、ナシュア、ハリス ロード 5 7

(72)発明者 チェン, シャオリン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 7、チェスナット ヒル、ユー 9 0 6 エス、ハモンド ポンド パークウェイ 2 5 0

(72)発明者 クレアリー, エスター

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 5、サマービル、マードック ストリート 2 2

(72)発明者 ブルガー, ナディア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 0、ケンブリッジ、ハスケル ストリート 7

審査官 武貞 亜弓

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 0 4 3 6 7 ( J P , A )

国際公開第 2 0 0 5 / 0 8 7 7 4 9 ( W O , A 1 )

---

特表 2 0 0 8 - 5 4 2 2 2 1 ( J P , A )

特表 2 0 0 9 - 5 2 0 8 0 3 ( J P , A )

特表 2 0 0 6 - 5 1 3 1 6 7 ( J P , A )

特表 2 0 1 7 - 5 3 3 9 2 5 ( J P , A )

特開 2 0 1 3 - 0 7 5 8 3 4 ( J P , A )

Amit Nayyar et al. , Bioorganic & Medicinal Chmistry , 2006年 , Vol.14, No.3 , p.847-856

Vikramdeep Monga et al. , Bioorganic & Medicinal Chmistry , 2004年 , Vol.12, No.24 , p.6  
465-6472

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

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