

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7443425号
(P7443425)

(45)発行日 令和6年3月5日(2024.3.5)

(24)登録日 令和6年2月26日(2024.2.26)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 2
A 6 1 K 31/4375(2006.01)	C 0 7 D 471/04 C S P
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
請求項の数 26 (全258頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号	特願2022-97012(P2022-97012)	(73)特許権者	519311123 モーフィック セラピューティック, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチューセッツ州, ウォルサム, ゲートハウス ドライブ エー 2 3 5
(22)出願日	令和4年6月16日(2022.6.16)	(74)代理人	110002572 弁理士法人平木国際特許事務所
(62)分割の表示	特願2019-547426(P2019-547426)の分割	(72)発明者	ブルワー, マーク イギリス国 アール 9 8 0 エヌアール オックスフォードシャー, レディング, チェッケンドン, トラモラ ボトム レーン
原出願日	平成30年2月27日(2018.2.27)	(72)発明者	パーサヴィッチ, マシュー, グレゴリー アメリカ合衆国 0 2 4 9 4 マサチューセッツ州, ニーダム, デイモン ロード
(65)公開番号	特開2022-120159(P2022-120159 A)		最終頁に続く
(43)公開日	令和4年8月17日(2022.8.17)		
審査請求日	令和4年7月15日(2022.7.15)		
(31)優先権主張番号	62/464,693		
(32)優先日	平成29年2月28日(2017.2.28)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54)【発明の名称】 v 6 インテグリン阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

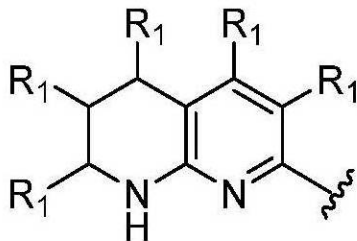
式(I)の化合物:

A-B-C(I)

(式中、

Aは、

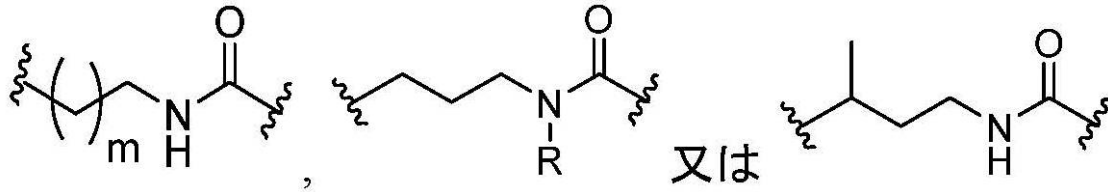
【化 1】



であり、

Bは、

【化2】

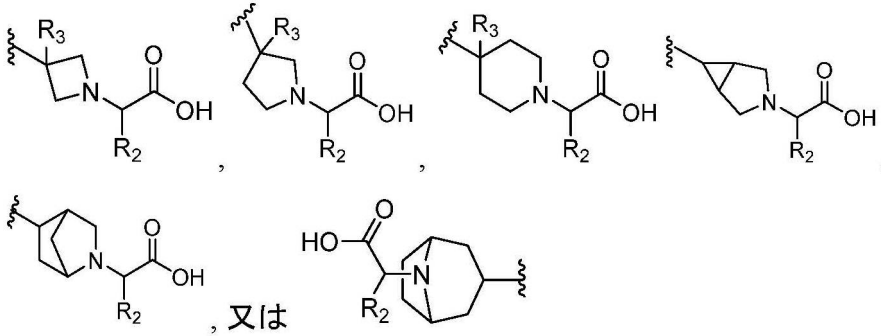


であり、

mは、0、1、2、又は3であり、

Cは、

【化3】



であり、

Rは、H、アルキル、又はアリールであり、

R₁は、独立して、H、アルキル、ハロゲン化物、アルコキシ、CF₃、OH、アルキレン-OH、NO₂、-N(H)R、又はNH₂であり、

R₂は、H、アルキル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロアリール、シクロアルキル、-アルキレン-アルコキシ、アルキレン-アリール、又はヘテロシクロアルキルであり、

R₃は、H、ハロゲン化物、CF₃、アルキル、アルキレン-アルコキシ、アリール、ヒドロキシル、又はアルコキシである)

又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R₁の少なくとも1つがアルキル、ハロゲン化物、OMe、OH、アルキレン-OH、又はNH₂である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R₁がアルキル、又はハロゲン化物である、請求項2に記載の化合物。

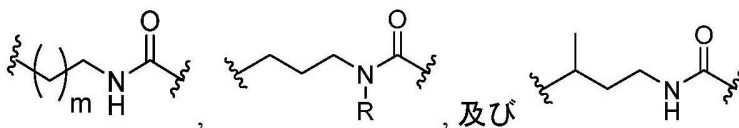
【請求項4】

R₁のすべてがHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

Bが、

【化4】



からなる群から選択され、

RがMe、又はPhであり、

mが0、1、2、又は3である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

10

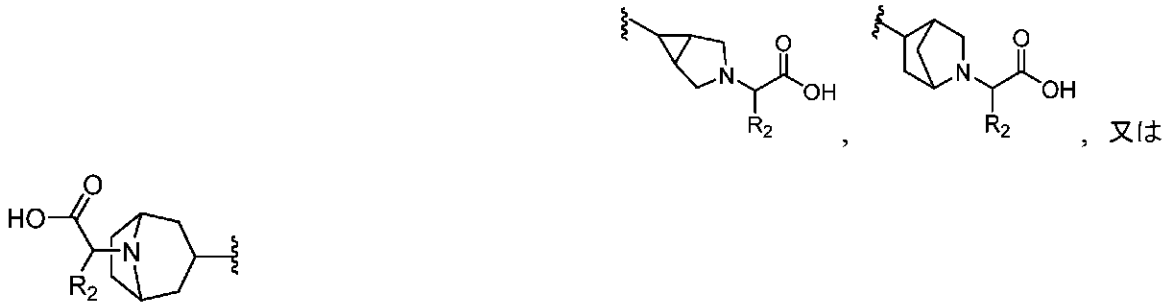
20

30

40

50

Cが
【化5】



10

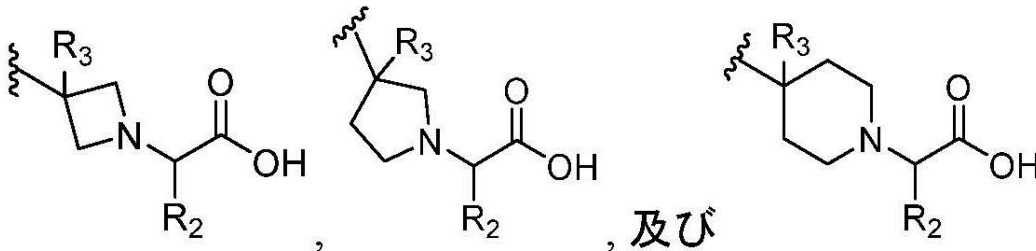
である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R₃がH、ハロゲン化物、Me、OMe、又はPhである、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

Cが
【化6】



20

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R₂がH、(C₁~C₄)アルキル、シクロプロピル、CH₂OMe、フェニル、-CH₂Ph、ピリジニル、又はインドリルである、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項10】

R₂がH又はMeである、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

R₂が非置換のフェニルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項12】

R₂が置換フェニルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項13】

置換フェニルが、アルコキシ、OH、ハロゲン化物、-N(H)C(O)アルキル、-C(O)NH₂、及び-C(O)アルキルからなる群から独立して選択される置換基の1つ以上で置換されている、請求項12に記載の化合物。

40

【請求項14】

R₂が非置換のピリジニルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項15】

R₂が置換ピリジニルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項16】

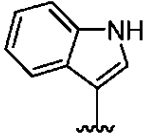
置換ピリジニルが、NH₂、又はOHで置換されている、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

R₂が、

50

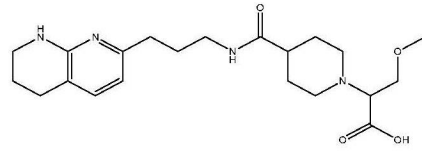
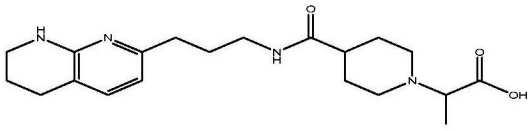
【化 7】



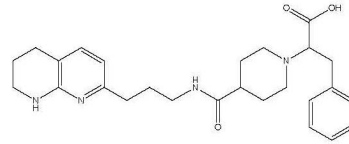
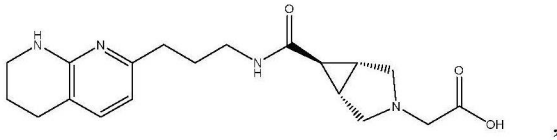
である、請求項9に記載の化合物。

【請求項 1 8】

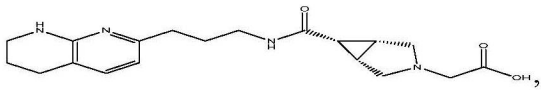
【化 8】



10



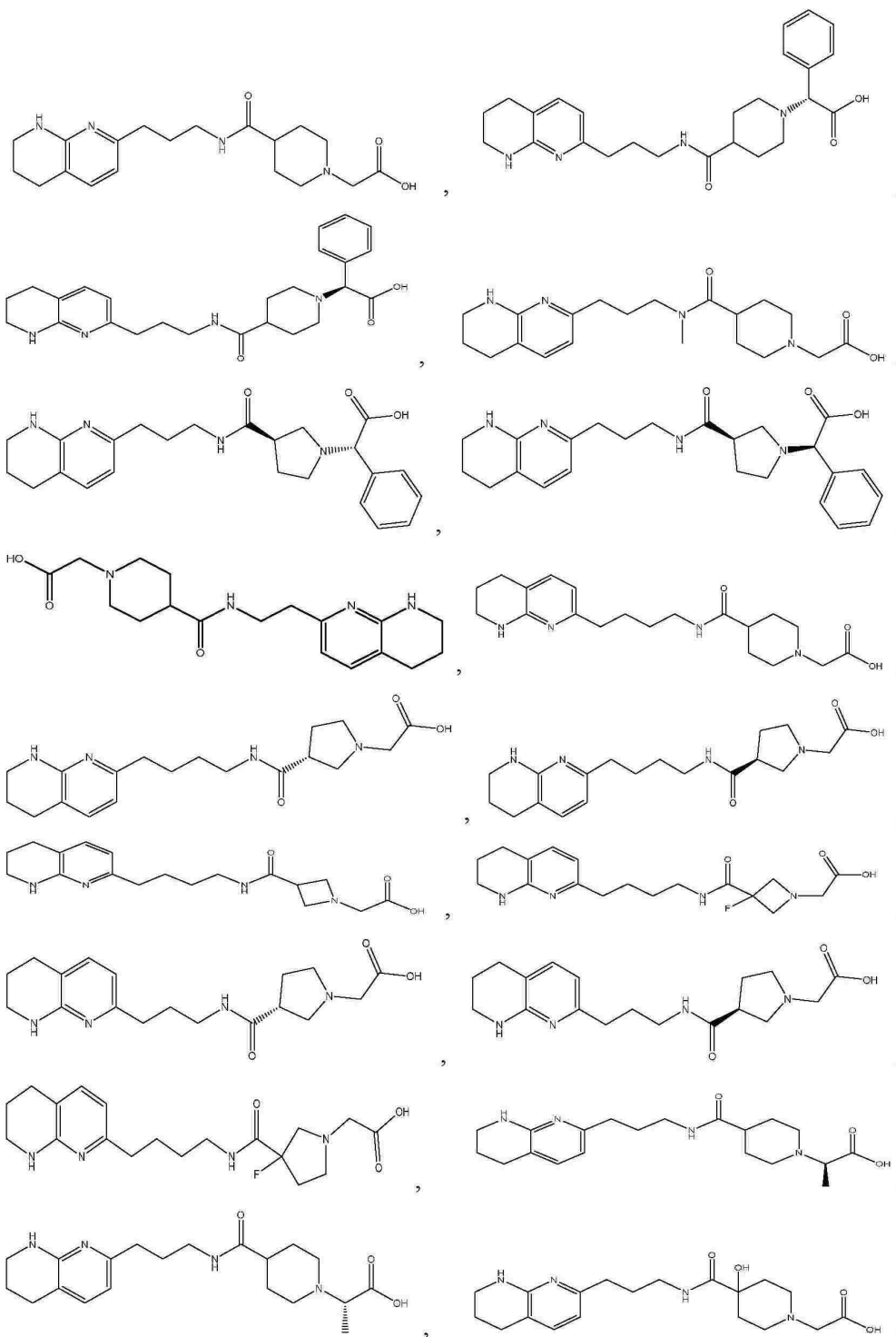
20



30

40

50



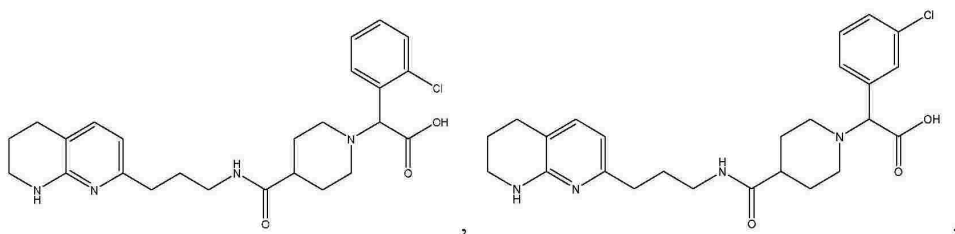
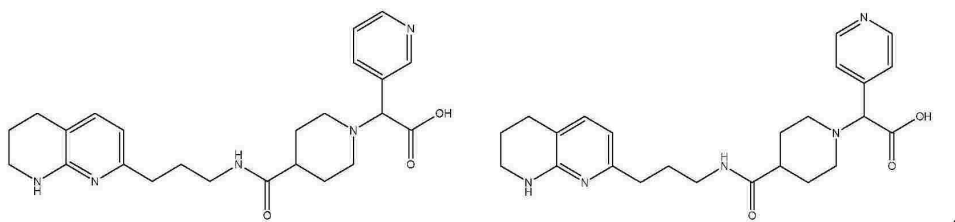
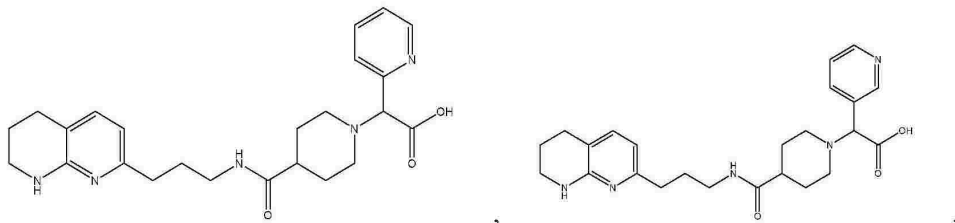
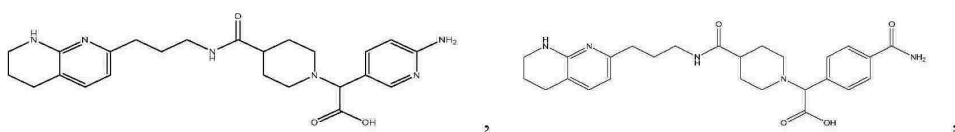
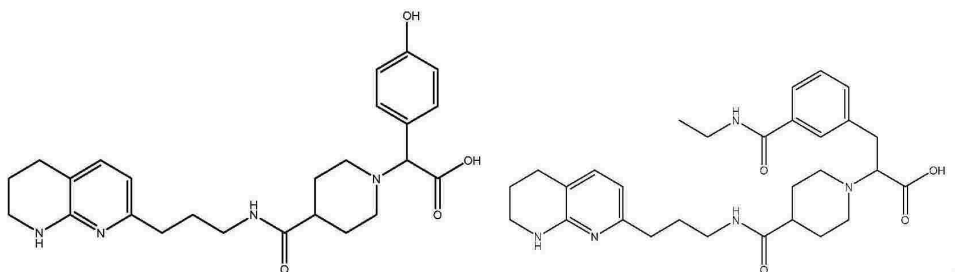
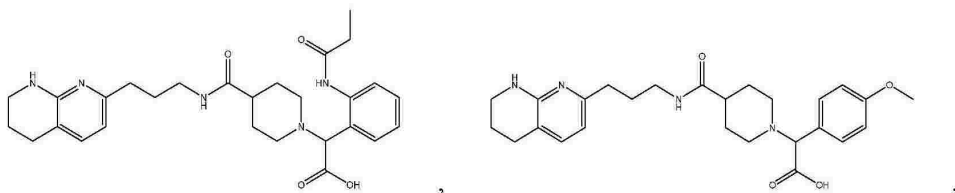
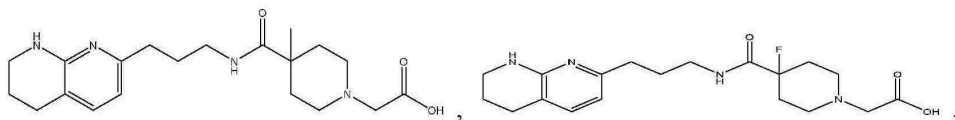
10

20

30

40

50



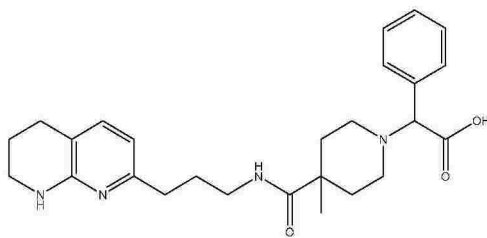
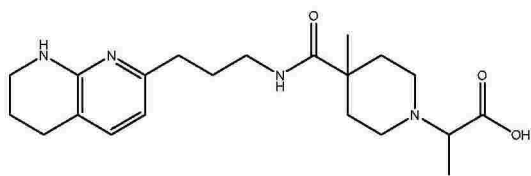
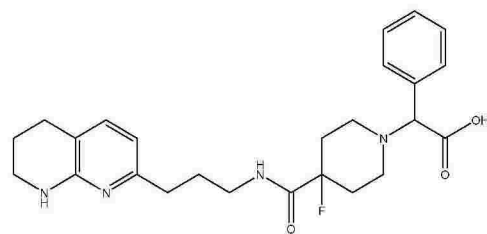
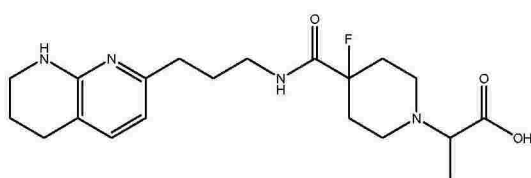
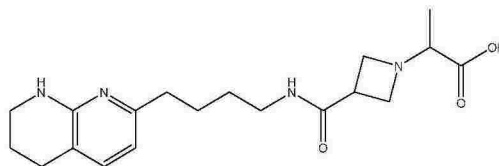
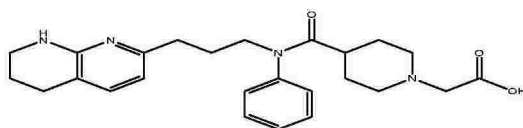
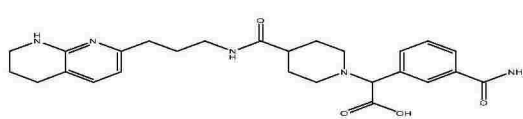
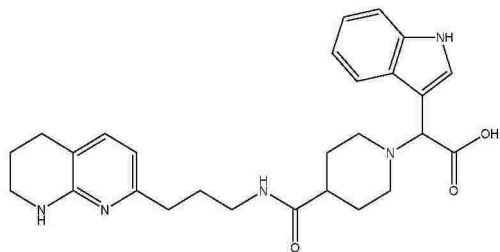
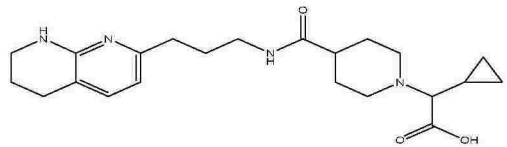
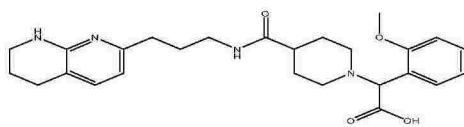
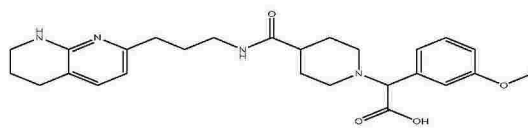
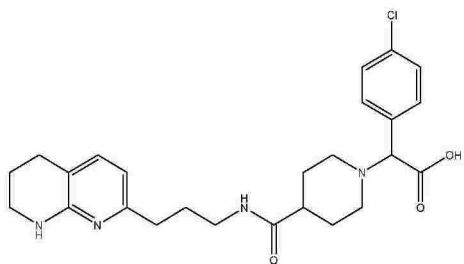
10

20

30

40

50



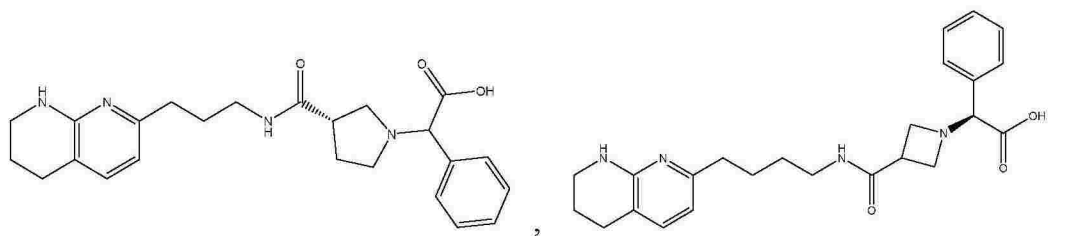
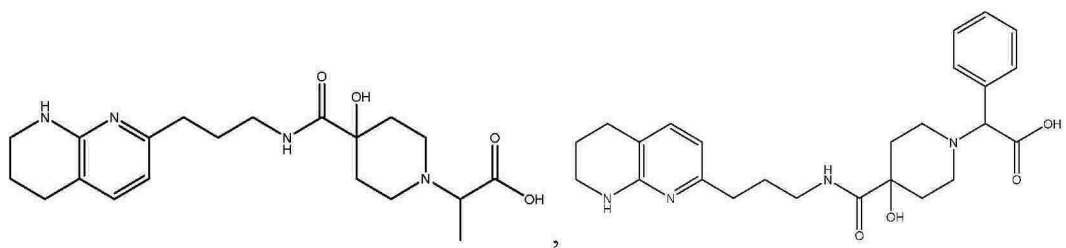
10

20

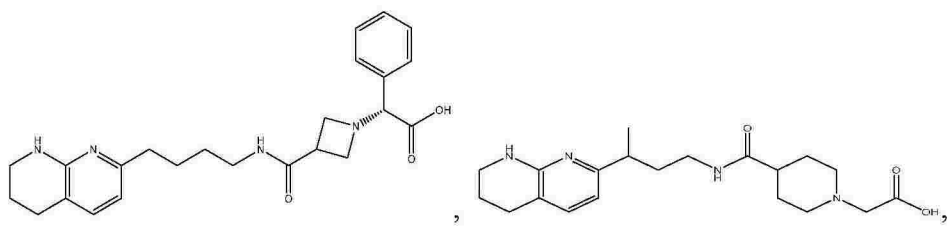
30

40

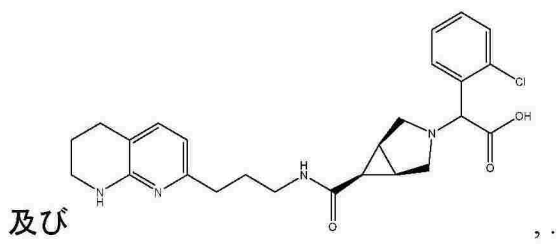
50



10



20



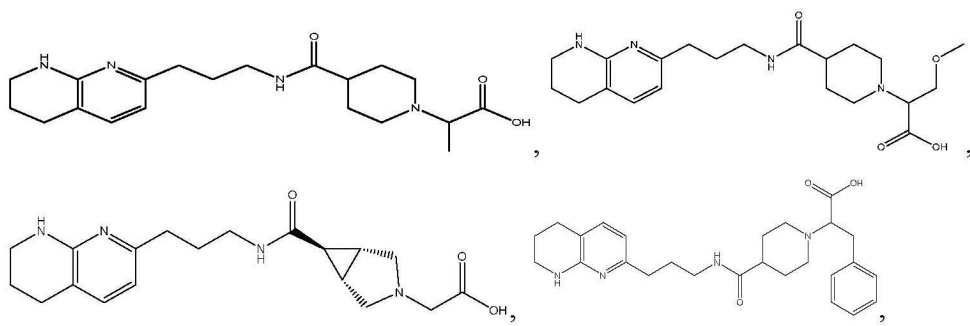
及び

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

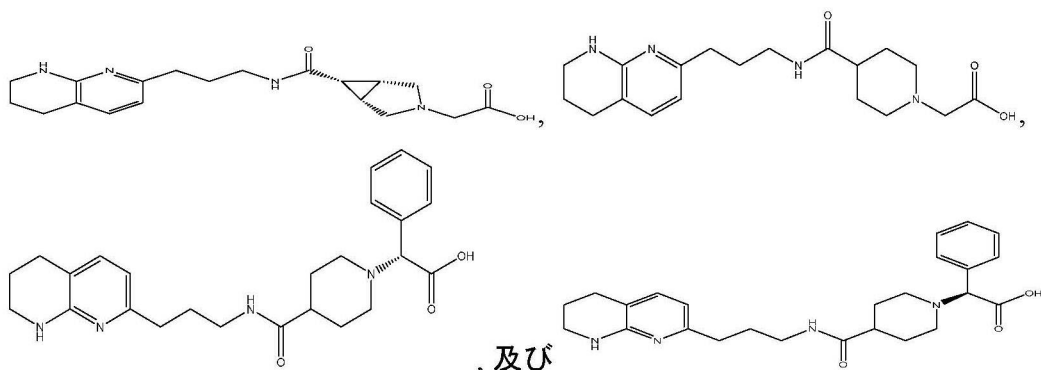
【請求項19】

【化9】

30



40

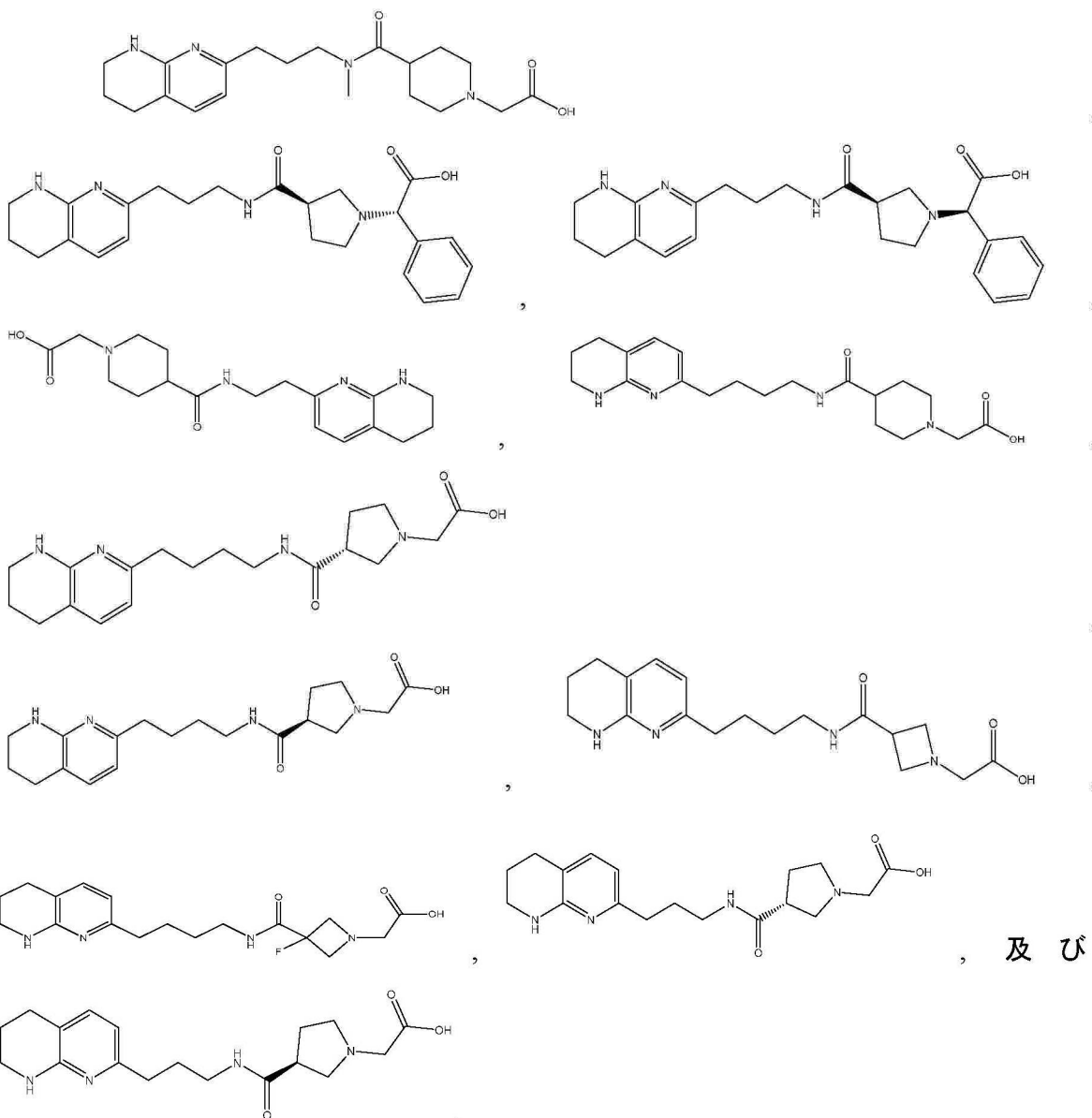


10

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

【化10】



20

30

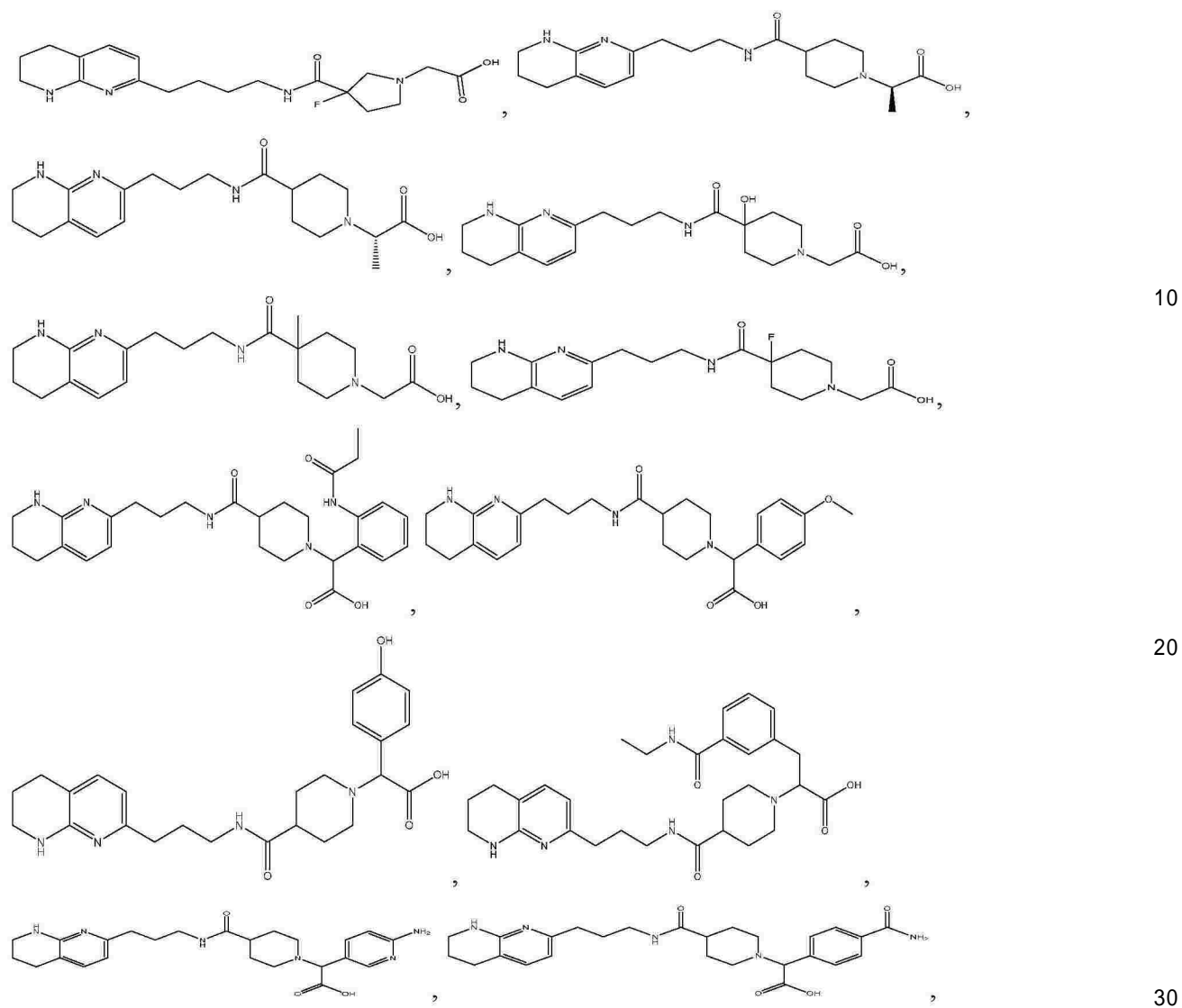
40

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項21】

50

【化 1 1】



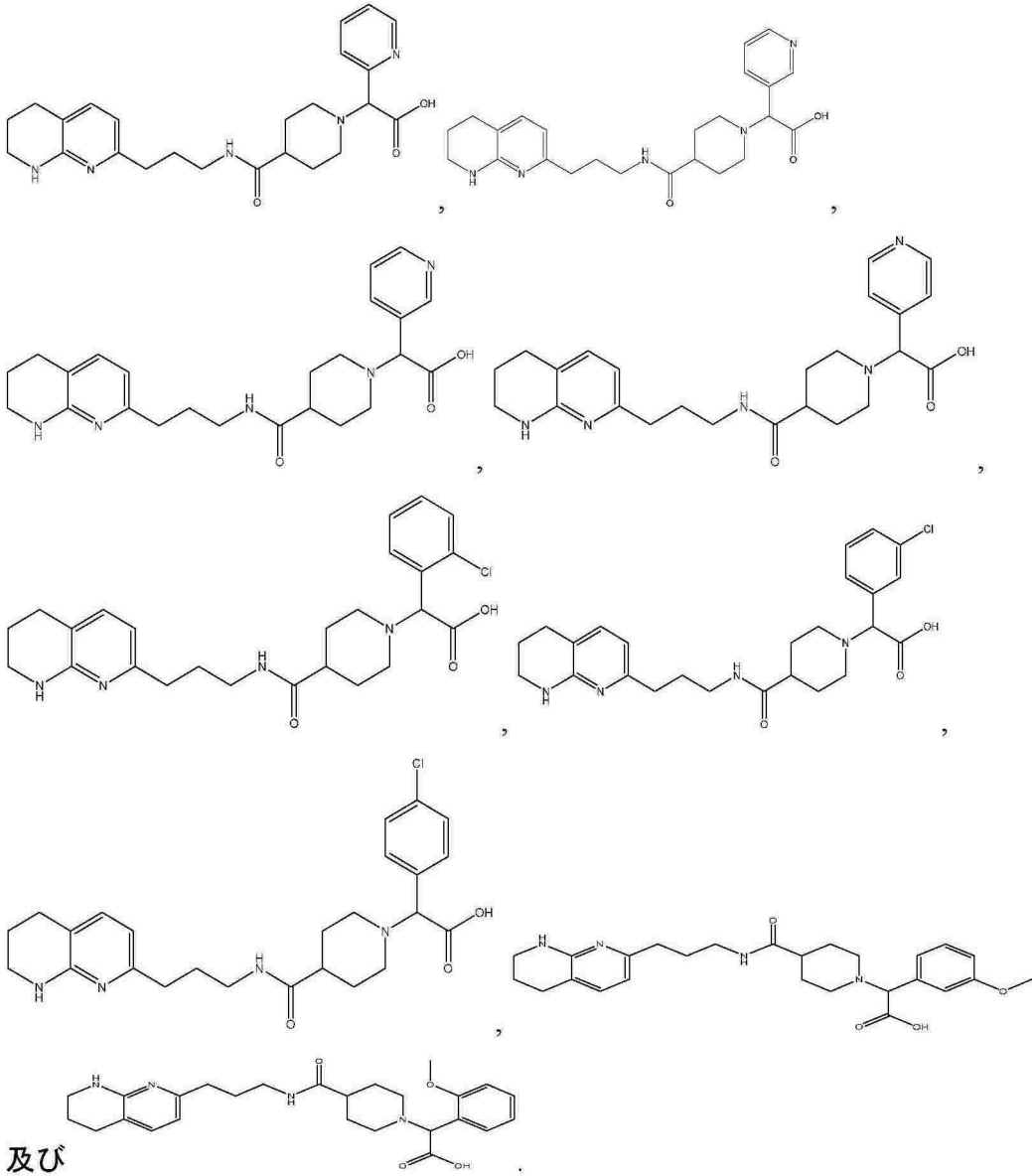
10

20

30

40

50



からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 2 2】

10

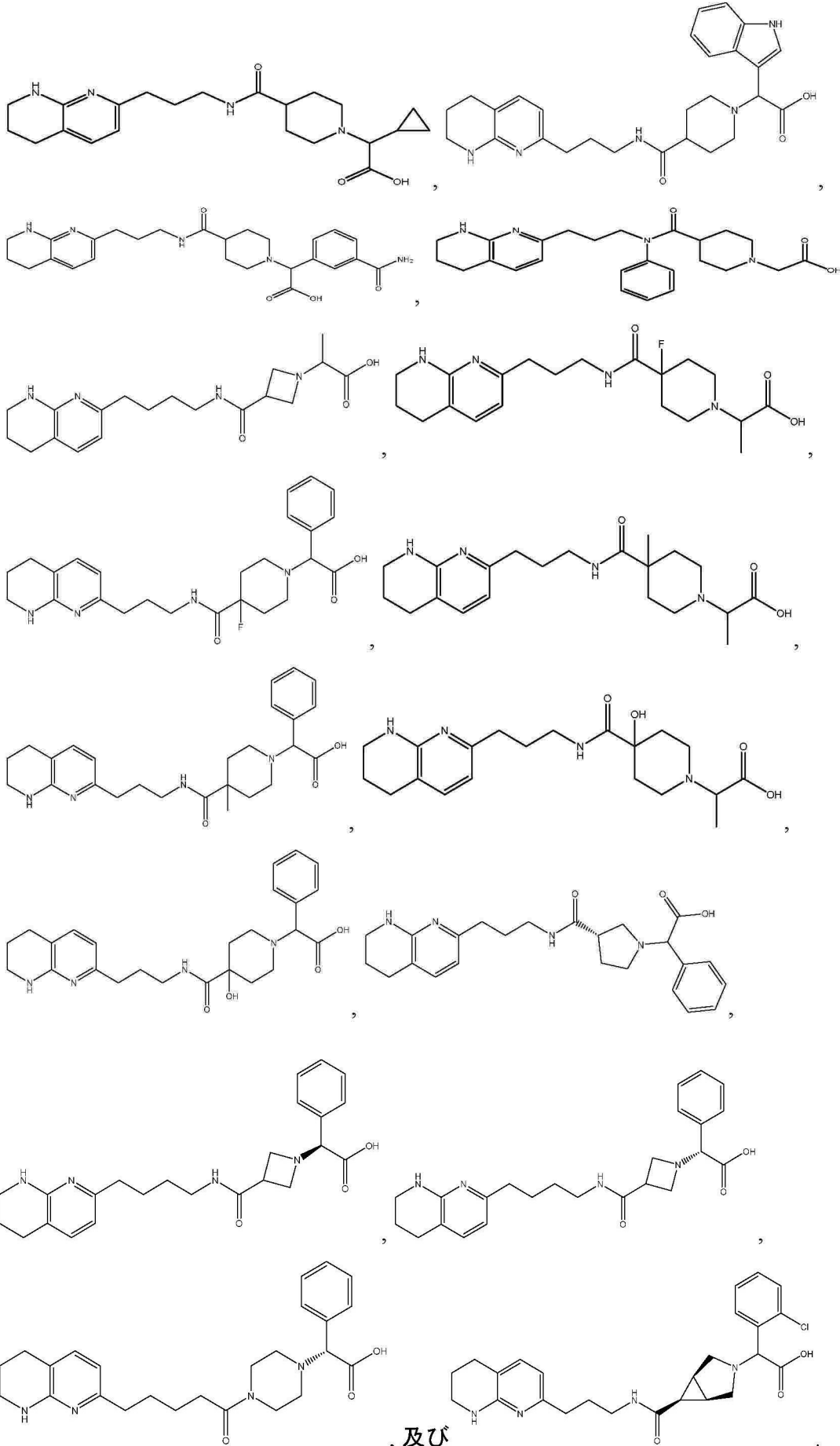
20

30

40

50

【化 1 2】



10

20

30

40

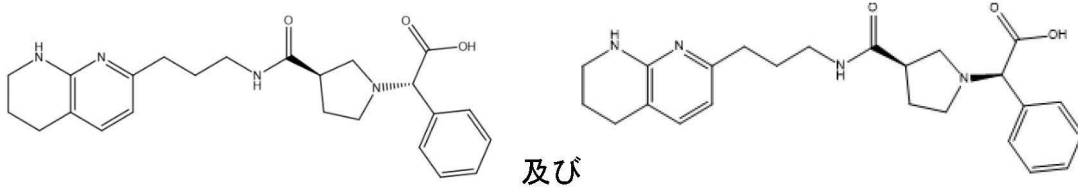
、及び

50

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 2 3】

【化 1 3】

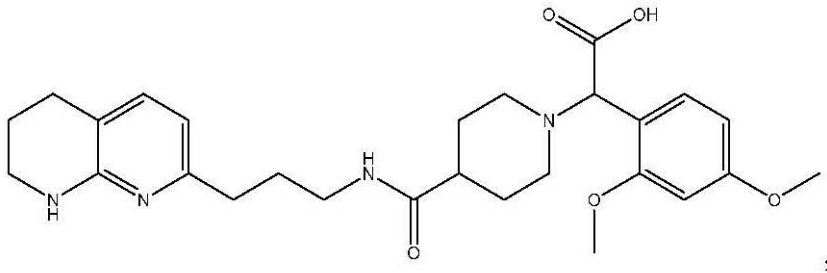


10

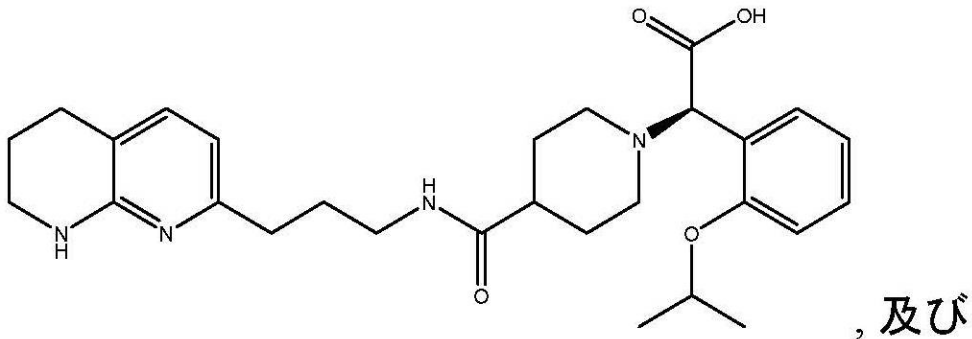
からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 2 4】

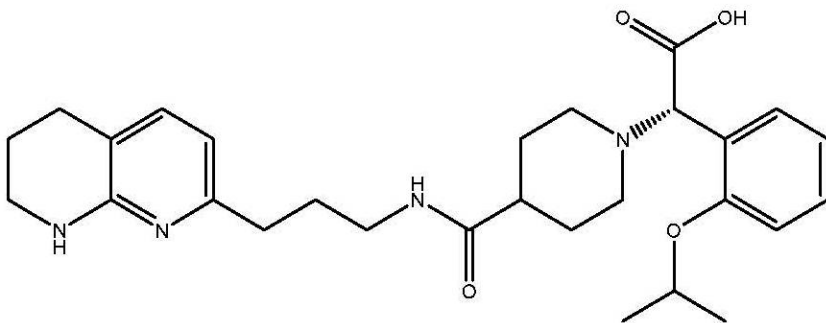
【化 1 4】



20



30



40

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 2 5】

請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 6】

特発性肺線維症、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、固形腫瘍、血液腫瘍、臓器

50

移植、アルポート症候群、間質性肺疾患、放射線誘発性線維症、ブレオマイシン誘発性線維症、アスベスト誘発性線維症、インフルエンザ誘発性線維症、凝固誘発性線維症、血管損傷誘発性線維症、大動脈狭窄、及び心臓線維症からなる群から選択される疾患又は状態を処置するための医薬組成物であって、請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2017年2月28日に出願した米国仮特許出願第62/464,693号に対する優先権を主張する。

10

【背景技術】

【0002】

ヘテロ二量体のインテグリンファミリーの受容体は、外因性及び内因性の合図にตอบสนองして、細胞形状及び細胞外マトリクスへの細胞接着をモジュレートする。

【0003】

インテグリンシグナル伝達は細胞生存、細胞周期進行、細胞分化、及び細胞遊走を制御する。

【0004】

インテグリン受容体は「内側から外側」と「外側から内側」の両方向において細胞に独占的に信号伝達することができる。よって、インテグリン受容体は、細胞外マトリクスから細胞骨格へ力を伝達することにより、細胞遊走を媒介し、細胞骨格組織を調節して、細胞遊走中に必要とされる形状変化を達成する。RGD-結合インテグリンは、TGF- β に結合し、これを活性化することができ、最近では線維性疾患への関与が示差されている。

20

【0005】

インテグリンは大部分のヒト細胞の表面に発現する。これらの病理は、血小板障害、アテローム性動脈硬化症、がん、骨粗鬆症、線維症、腎臓の糖尿病性神経障害、黄斑変性並びに様々な自己免疫性及び慢性炎症疾患を含めた、多様なセットのヒト疾患の原因となっている。

【0006】

インテグリンの薬剤標的としての役割は長い間認識されており、以下の合計6種の注射用インテグリン阻害剤が様々な治療指標の処置に対して食品医薬品局により承認されてきた:炎症性腸疾患(Entyvio(登録商標)、Tysabri(登録商標))、多発性硬化症(Tysabri(登録商標))、乾癬(Raptiva(登録商標))、及び急性冠不全症候群(Reopro(登録商標)、Aggrastat(登録商標)、Integrilin(登録商標))。しかし、経口的に生物学的に利用可能なインテグリン阻害剤では、顕著なまでに、治療は成功を収めていない。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

24種の公知のインテグリンヘテロ二量体のうち、少なくとも半分は炎症、線維症、オンコロジー及び血管系疾患において関連性を有する。新規クラスのインテグリン阻害剤に対する必要性が存在する。

40

【課題を解決するための手段】

【0008】

ある特定の実施形態では、本発明は、式Iの化合物:

A-B-C(I)

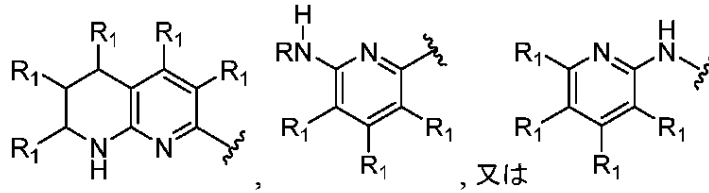
(式中、

Aは、

【0009】

50

【化1】



であり、

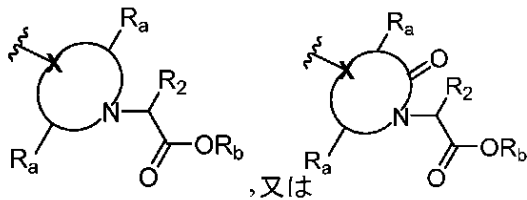
Bは、アルキレン、-アルキレン-(O)、-アルキレン-N(R)C(O)-、-アルキレン-(ヘテロシクリル)-C(O)-、-アルキレン-C(O)N(R)-、-アルキレン-C(O)-、-アルキレン-N(R)-、-アルキレン-N(R)C(O)N(R)-、-アルキレン-N(R)SO₂-、-アルキレン-(アリアル)-、-アルキレン-(ヘテロシクリル)-、アルキレン-(ヘテロシクリル)-アルキレン-、-アリアル-アルキレン-N(R)C(O)-、-アリアル-C(O)N(R)-、-アリアル-N(R)C(O)-、-(ヘテロシクリル)-アルキレン-、-ヘテロシクリル-アルキレン-N(R)C(O)-、-ヘテロシクリル-C(O)N(R)-、-O-ヘテロシクリル-、-アルキレン-O-、-ヘテロシクリル-C(O)-、シクロアルキレン、又はシクロアルキレン-O-であり、

10

Cは、

【0010】

【化2】



20

であり、

Rは、H、アルキル、又はアリアルであり、

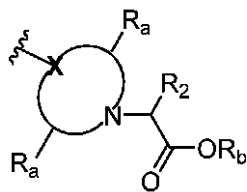
R₁は、独立して、H、アルキル、ハロゲン化物、アルコキシ、CF₃、OH、アルキレン-OH、NO₂、-N(H)R、又はNH₂であり、

30

R₂は、H、アルキル、置換若しくは非置換のアリアル、置換若しくは非置換のヘテロアリアル、シクロアルキル、-アルキレン-アリアル、又はヘテロシクロアルキルであり、

【0011】

【化3】



40

は、非置換であるか、又はR₁の1つ以上のインスタンスで置換されている3~12員のヘテロシクロアルキレンであり、

XはC(R_c)又はNであり、

R_aの両方のインスタンスはHであるか、又は一緒になって、結合、若しくは(C₁~C₄)アルキレン架橋を形成し、

R_bはH、又は(C₁~C₆)アルキルであり、

R_cはH、アルキル、アリアル、OH、又はハロゲン化物である)

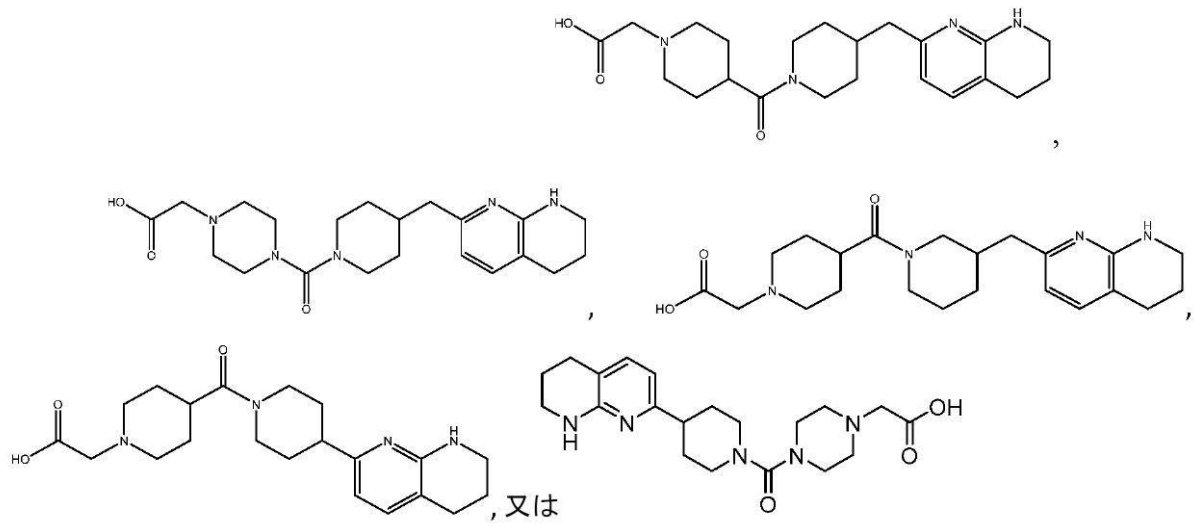
又はその薬学的に許容される塩に関し、

ただし、化合物が

50

【 0 0 1 2 】

【 化 4 】



10

でもないことを条件とする。

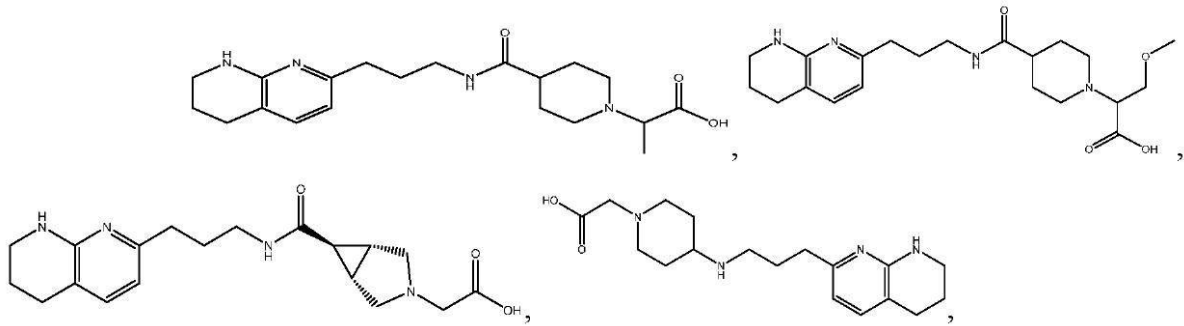
【 0 0 1 3 】

ある特定の実施形態では、本発明は、

20

【 0 0 1 4 】

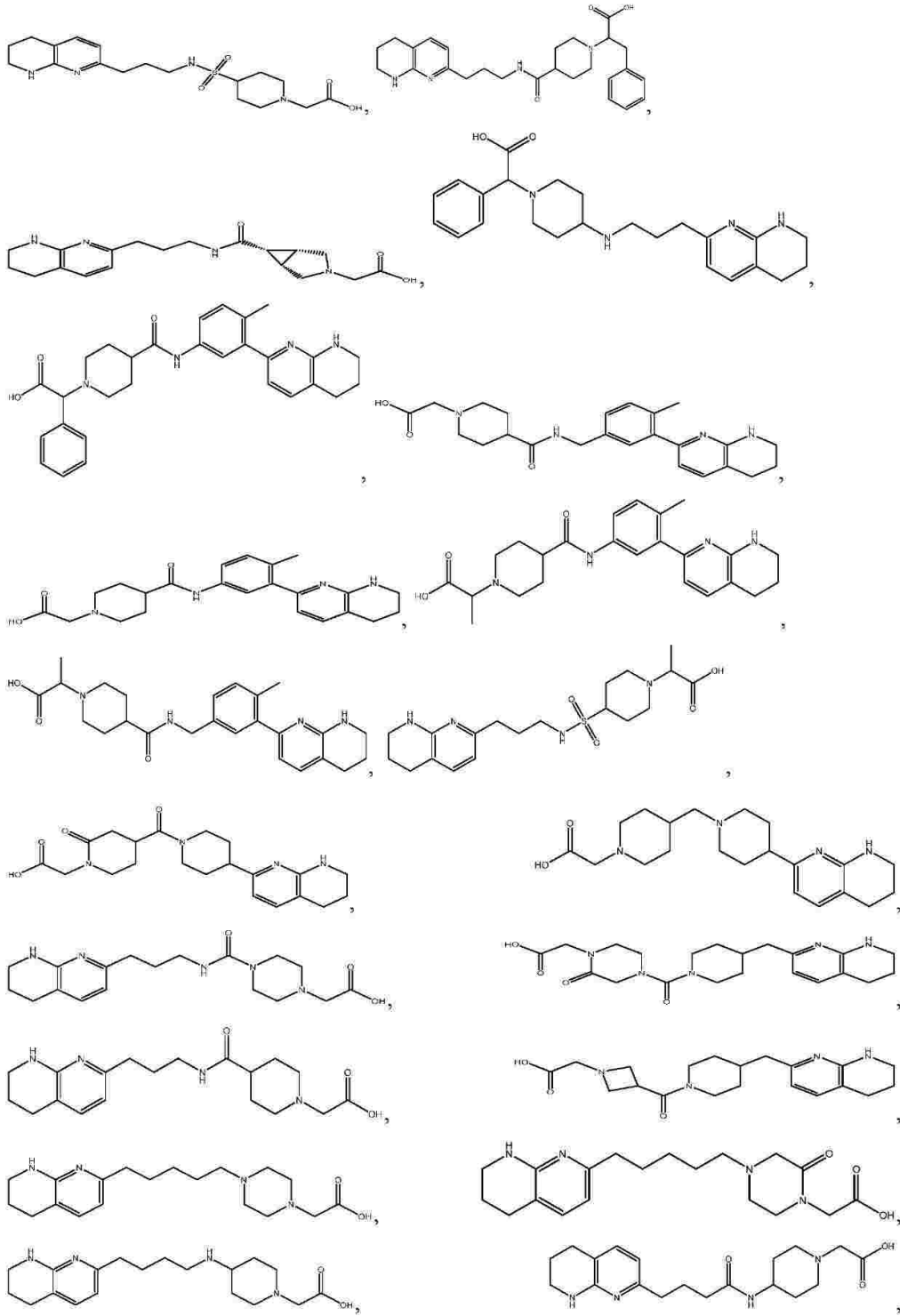
【 化 5 】



30

40

50



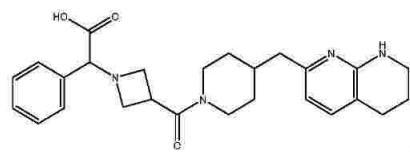
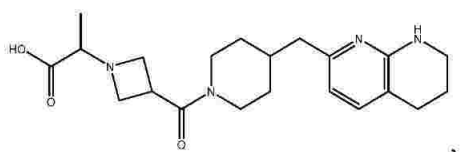
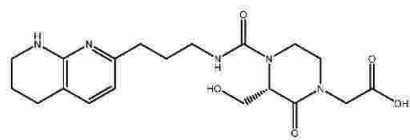
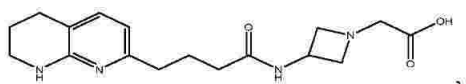
10

20

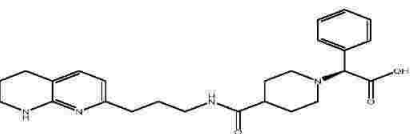
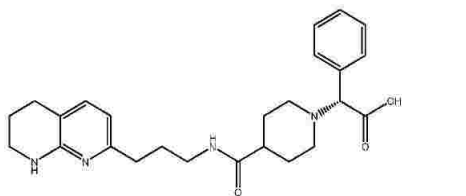
30

40

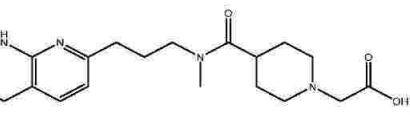
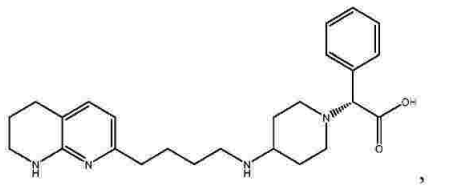
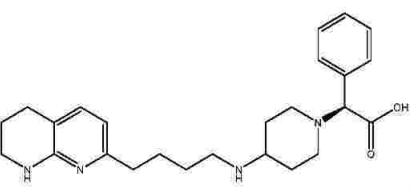
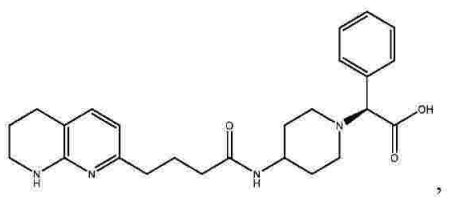
50



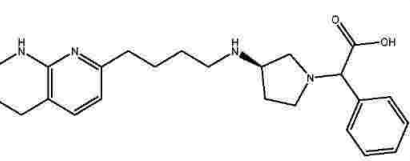
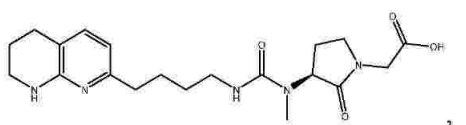
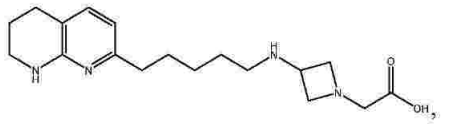
10



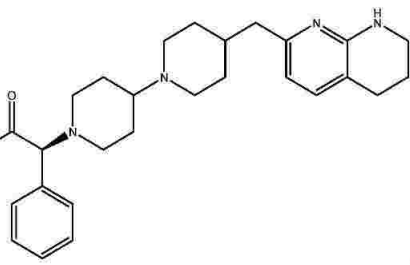
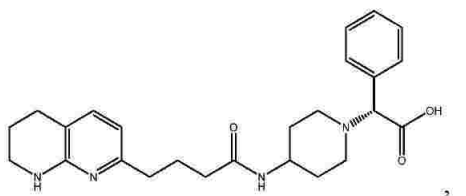
20



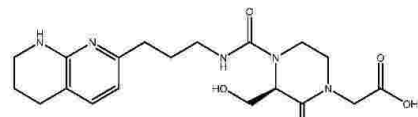
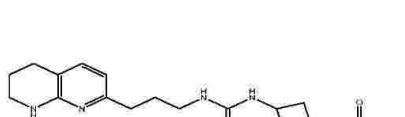
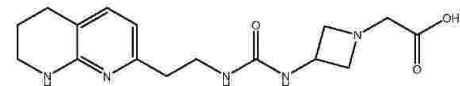
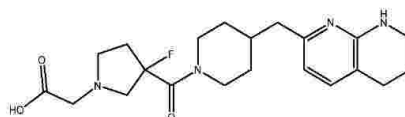
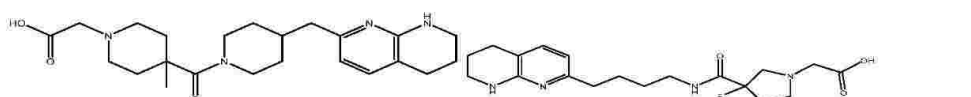
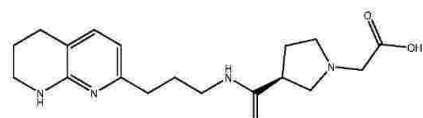
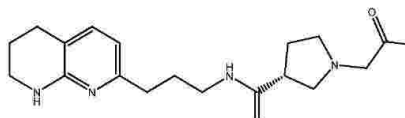
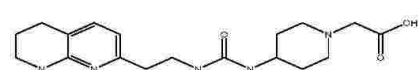
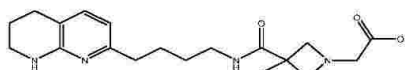
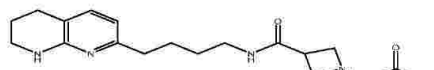
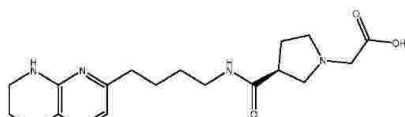
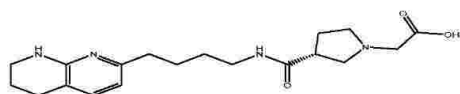
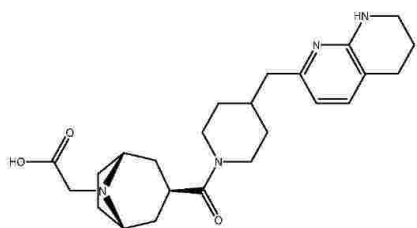
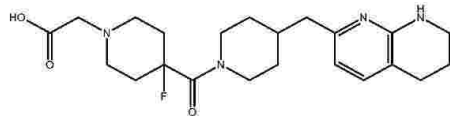
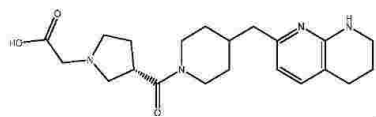
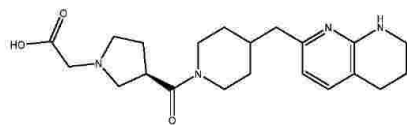
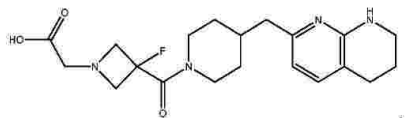
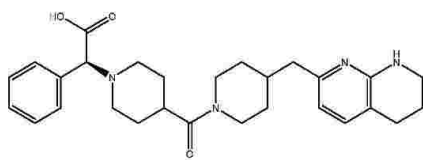
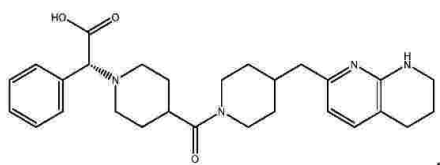
30



40



50



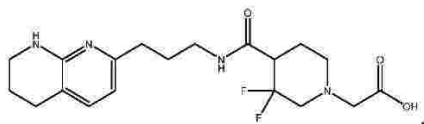
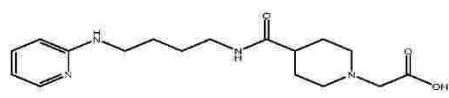
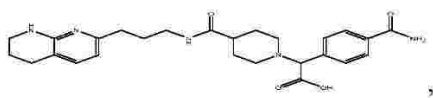
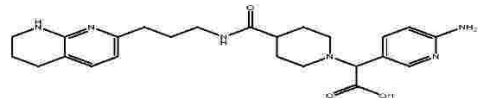
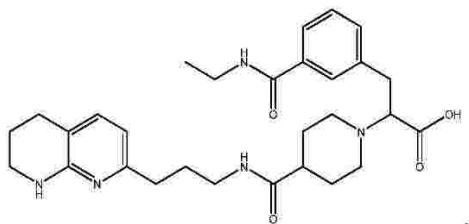
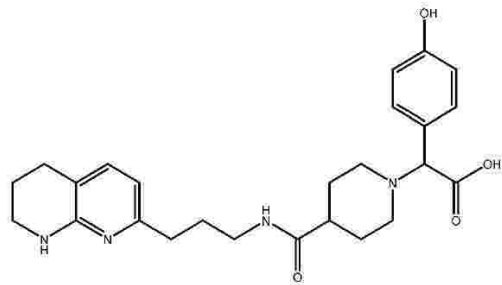
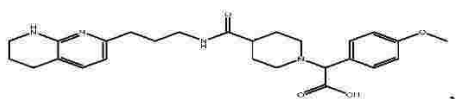
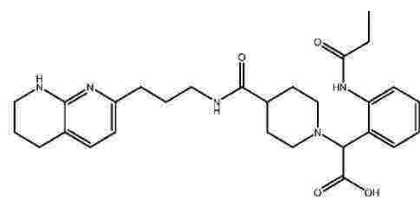
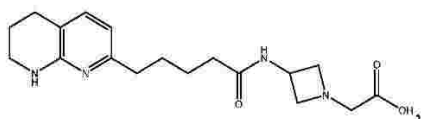
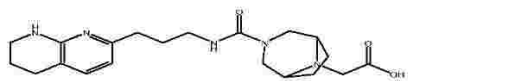
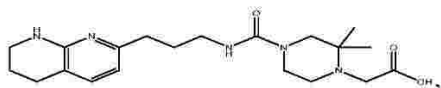
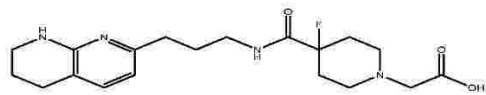
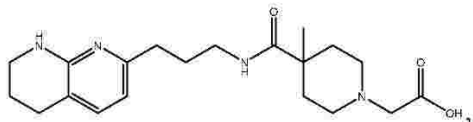
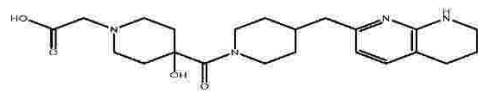
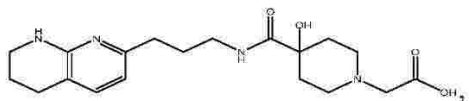
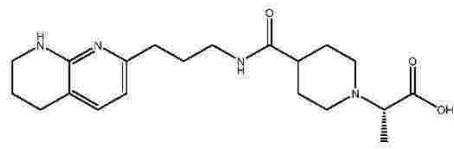
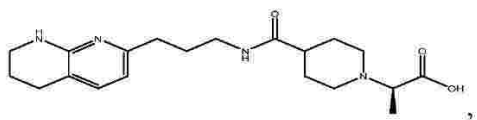
10

20

30

40

50



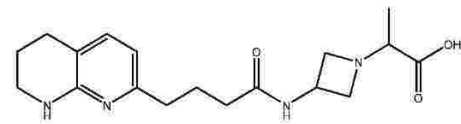
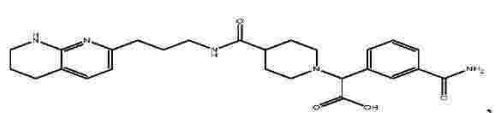
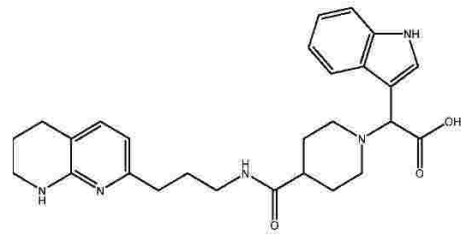
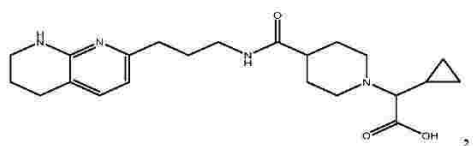
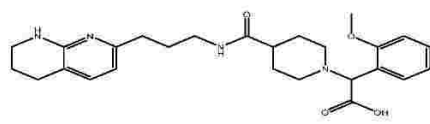
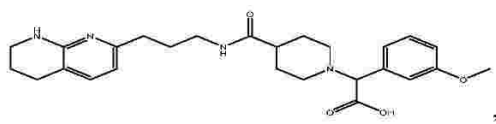
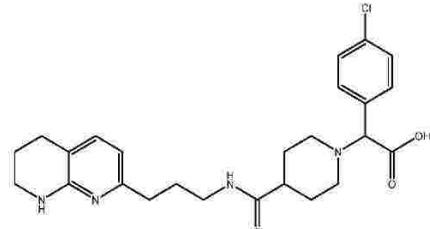
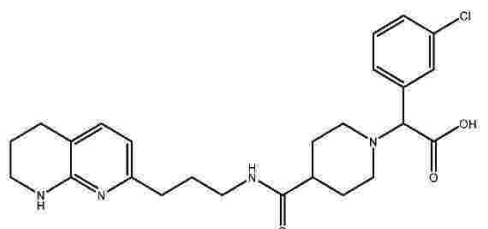
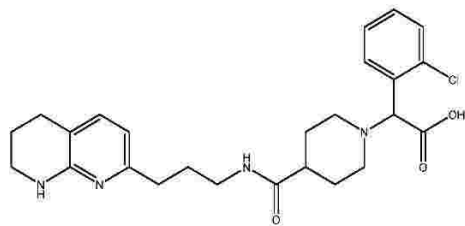
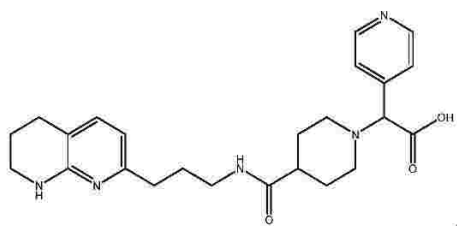
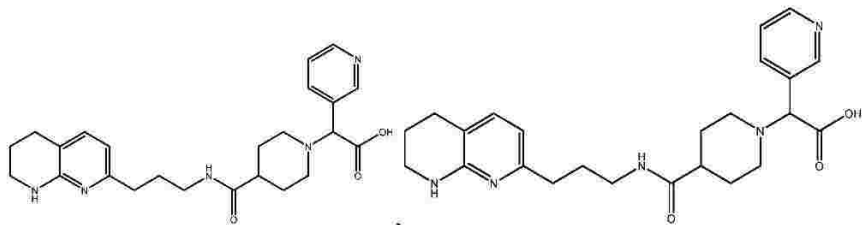
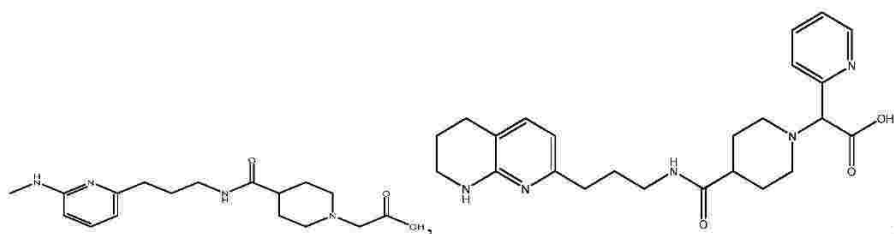
10

20

30

40

50



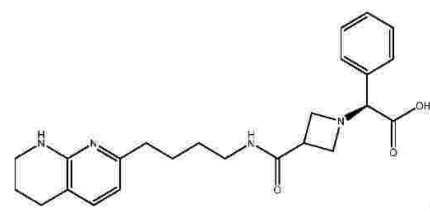
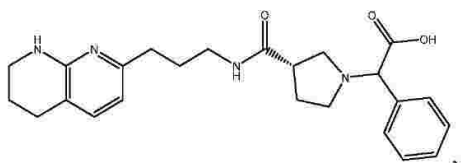
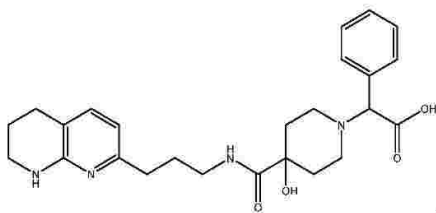
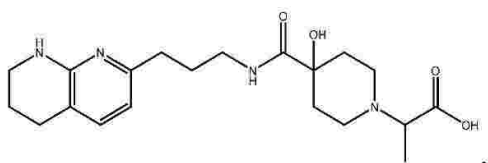
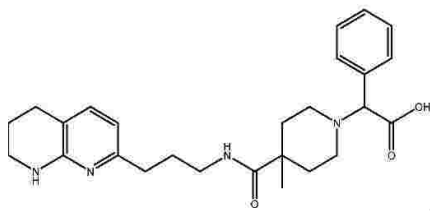
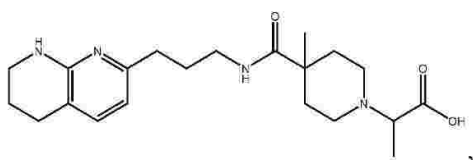
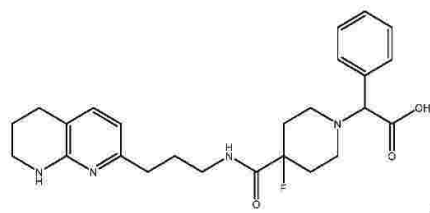
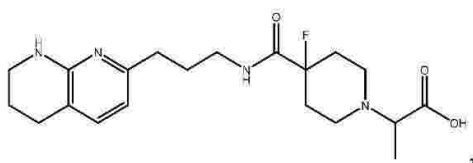
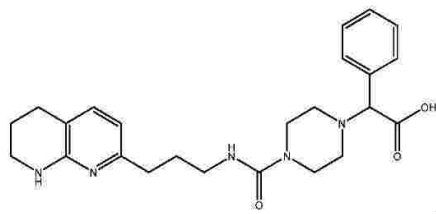
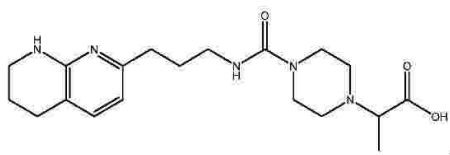
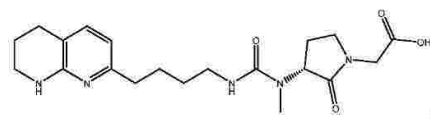
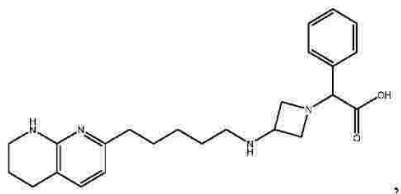
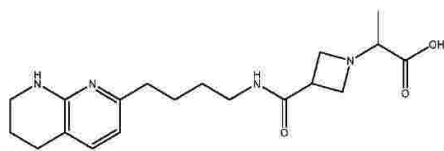
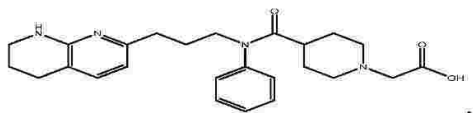
10

20

30

40

50



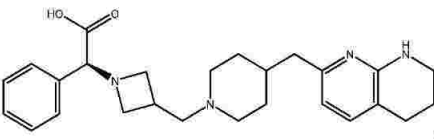
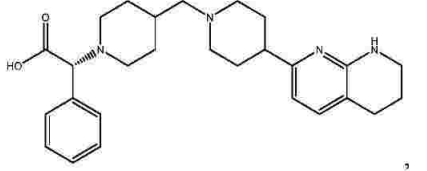
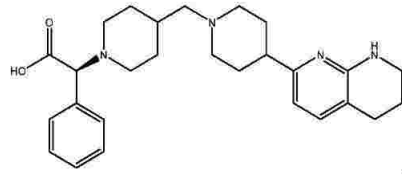
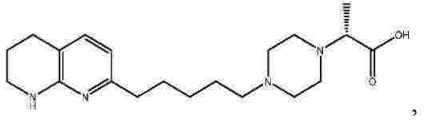
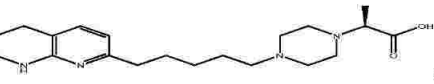
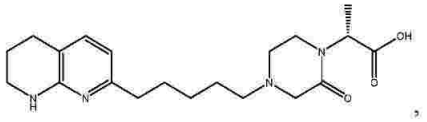
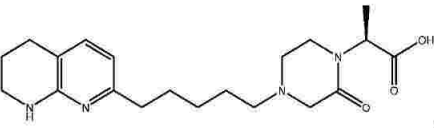
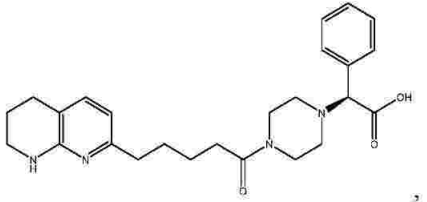
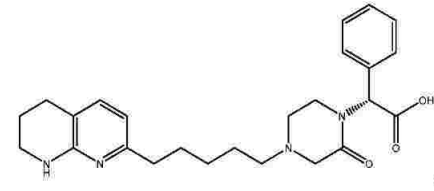
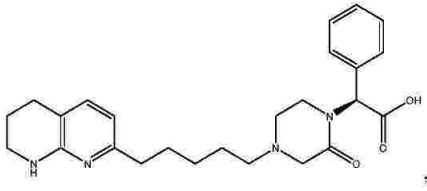
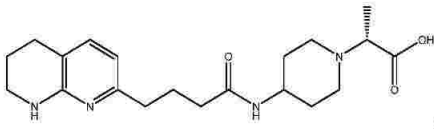
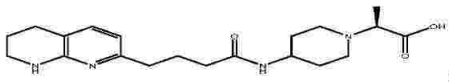
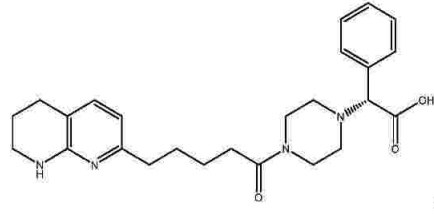
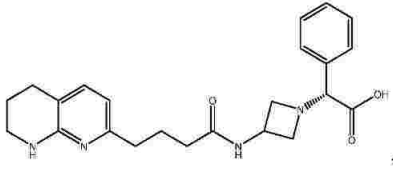
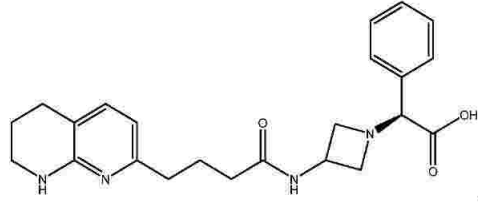
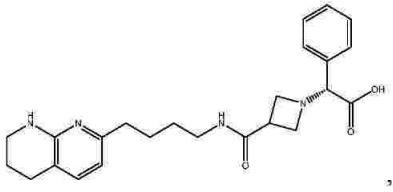
10

20

30

40

50



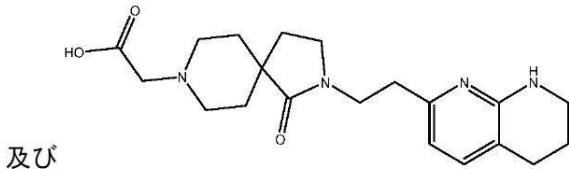
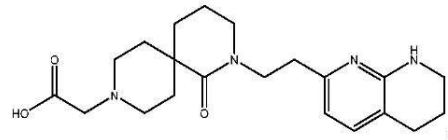
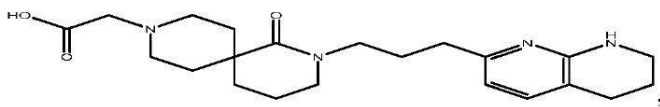
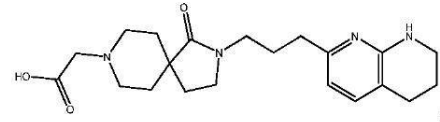
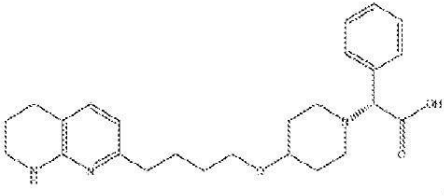
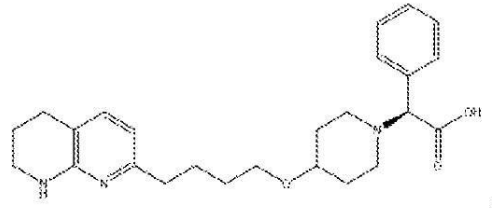
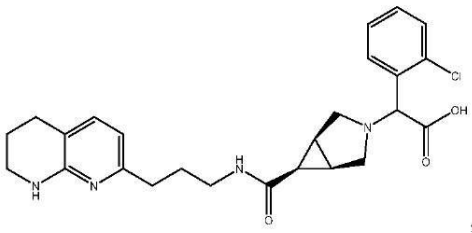
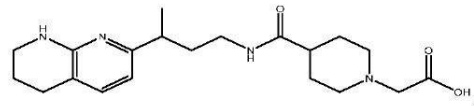
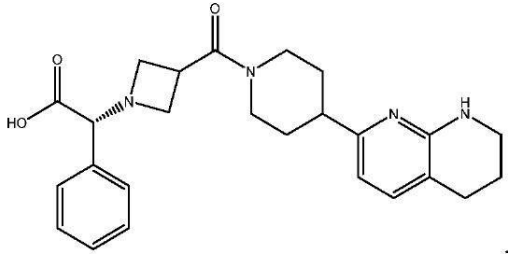
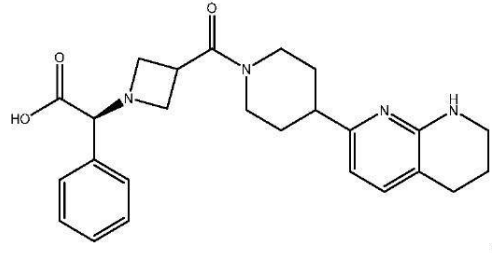
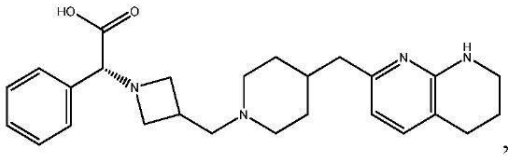
10

20

30

40

50



及び

からなる群から選択される化合物に関する。

【 0 0 1 5 】

ある特定の実施形態では、本発明は、

【 0 0 1 6 】

10

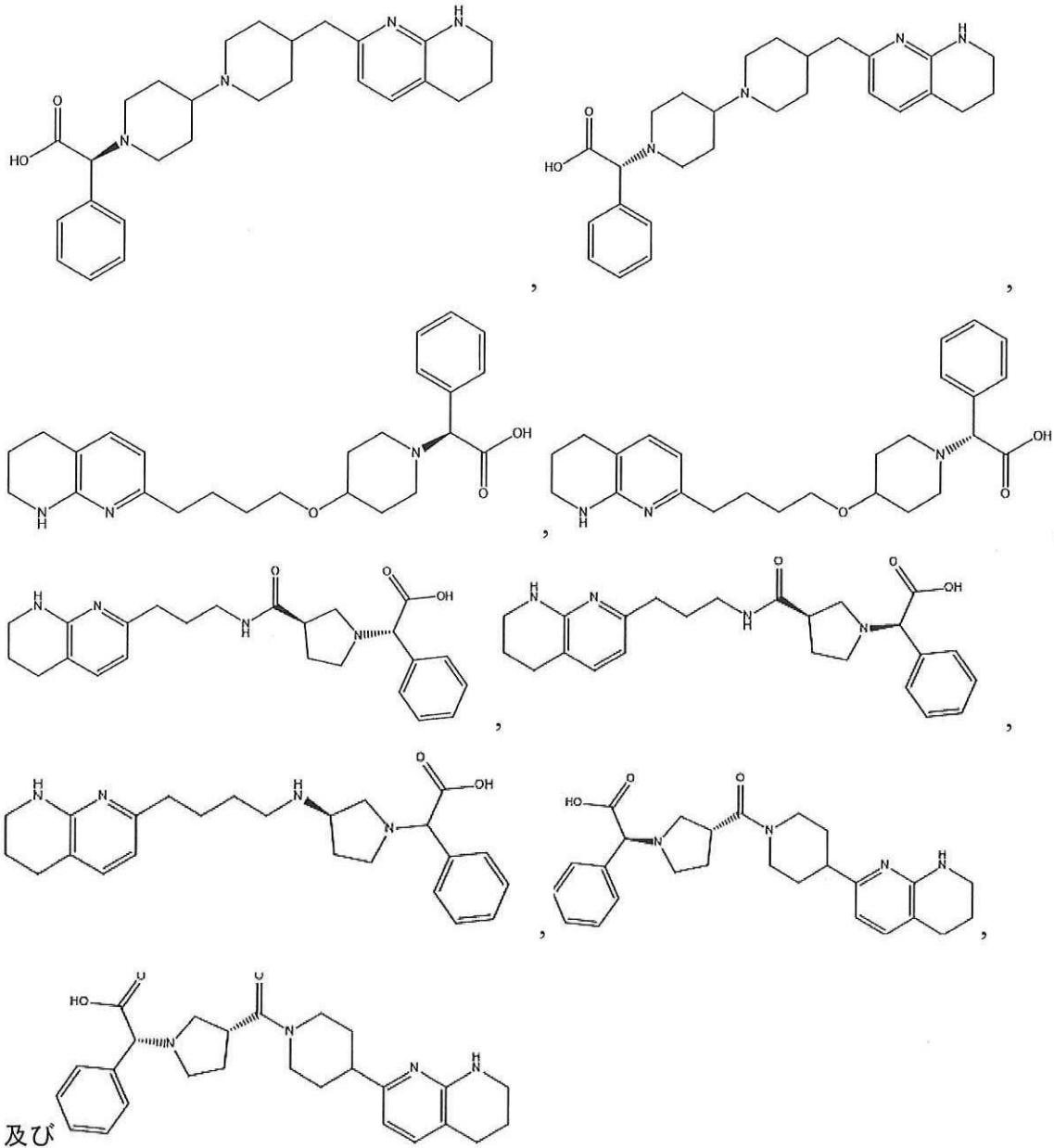
20

30

40

50

【化6】



10

20

30

及び

からなる群から選択される化合物に関する。

【0017】

ある特定の実施形態では、本発明は、特発性肺線維症、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、固形腫瘍、血液腫瘍、臓器移植、アルポート症候群、間質性肺疾患放射線誘発性線維症、プレオマイシン誘発性線維症、アスベスト誘発性線維症、インフルエンザ誘発性線維症、凝固誘発性線維症、血管損傷誘発性線維症、大動脈狭窄、及び心臓線維症からなる群から選択される疾患又は状態を処置する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載されているいずれか1つの化合物の治療有効量を投与するステップを含む方法に関する。

40

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1-1】 蛍光偏光アッセイにおける例示化合物による v 6インテグリン阻害を要約している表を表す。

【図1-2】 蛍光偏光アッセイにおける例示化合物による v 6インテグリン阻害を要約

50

している表を表す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

ある特定の実施形態では、本発明は、 α 6インテグリンを阻害する化合物に関する。ある特定の実施形態では、化合物は α 6インテグリンに対して選択的である。

【0020】

化合物は、特発性肺線維症、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、固形腫瘍、血液腫瘍、臓器移植、アルポート症候群、間質性肺疾患、放射線誘発性線維症、プレオマイシン誘発性線維症、アスベスト誘発性線維症、インフルエンザ誘発性線維症、凝固誘発性線維症、血管損傷誘発性線維症、大動脈狭窄、又は心臓線維症の処置に対して有用である。

10

【0021】

定義

便宜のため、本発明のさらなる説明の前に、本明細書、実施例及び付随の特許請求の範囲に利用されているある特定の用語がここに集められている。これらの定義は、本開示の残りを考慮して読み取り、当業者によって理解されるように理解されるべきである。特に定義されていない限り、本明細書で使用されているすべての技術的及び科学的用語は、当業者により共通して理解される意味と同じ意味を有する。

【0022】

本発明がより容易に理解されるように、ある特定の用語及び句が以下において及び明細書全体にわたり定義される。

20

【0023】

冠詞「a」及び「an」は、1つ又は1つより多くの(すなわち、少なくとも1つの)、冠詞の文法上の目的語を指すために本明細書で使用される。例として、「ある要素(an element)」とは1つの要素又は1つより多くの要素を意味する。

【0024】

「及び/又は」という句は、本明細書及び特許請求の範囲においてここで使用される場合、そのように結合された要素の「いずれか又は両方」、すなわち、一方では結合して存在することもある、他方では結合せずに存在することもある要素を意味すると理解されるべきである。「及び/又は」を用いて列挙された複数の要素は、同じ形式、すなわち、そのように結合された「1つ以上」の要素と解釈されるべきである。具体的に特定された要素と関係あるなしに関わらず、「及び/又は」の節で具体的に特定された要素以外の他の要素も場合によって存在してもよい。したがって、非限定的例として、「A及び/又はB」についての言及は、「含む」などのオープンエンドの言語と併せて使用される場合、一実施形態では、Aのみを指す(場合によってB以外の要素を含む);別の実施形態では、Bのみを指す(場合によってA以外の要素を含む);更に別の実施形態では、AとBの両方を指す(場合によって他の要素を含む)などとなり得る。

30

【0025】

本明細書及び特許請求の範囲においてここで使用される場合、「又は」とは、上で定義されたような「及び/又は」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リスト内の項目を分離している場合、「又は」又は「及び/又は」とは、包括的であり、すなわち、いくつかの要素若しくは要素のリストのうちの少なくとも1つを含み、また1つより多くを含み、場合によって、列挙されていない追加の項目を含むと解釈されるものとする。「~のうちの1つのみ」若しくは「~のうちの正確に1つ」又は特許請求の範囲で使用される場合の「~からなる」など、相反する明確な指定がある用語のみが、いくつかの要素又は要素のリストのうちの正確に1つの要素を含むことを指す。一般的に、「又は」という用語は、本明細書で使用される場合、排他性の用語、例えば、「~のいずれか」「~のうちの1つ」、「~のうちの1つのみ」又は「~のうちの正確に1つ」、「~から本質的になる」によって先行される場合のみ、排他的選択肢(すなわち、「~のどちらか一方であり、両方ではない」)を示すように解釈されるものとし、特許請求の範囲で使用される場合、特許法

40

50

の分野で使用されているようなその通常の意味を有するものとする。

【0026】

本明細書及び特許請求の範囲においてここで使用される場合、1つ以上の要素のリストに関連した「少なくとも1つの」という句は、要素のリスト内のいずれか1つ以上の要素から選択される少なくとも1つの要素を意味するが、要素のリスト内に具体的に列挙されたありとあらゆる要素のうちの少なくとも1つを必ずしも含むわけではなく、要素のリスト内の要素の任意の組合せを除外するわけでもないことが理解されるべきである。この定義はまた、具体的に特定されたこれらの要素と関連あるなしに関わらず、「少なくとも1つ」という句が指す、要素のリスト内の具体的に特定された要素以外の要素も、場合によって存在し得ることを可能にする。したがって、非限定的例として、「A及びBのうちの少なくとも1つ」(又は、同等に、「A又はBのうちの少なくとも1つ」又は、同等に「A及び/又はBのうちの少なくとも1つ」)は、一実施形態では、Aのうちの少なくとも1つ(場合によって1つより多くを含む)を指し、Bは存在しない(及び場合によってB以外の要素を含む);別の実施形態では、Bのうちの少なくとも1つ(場合によって1つより多くを含む)を指し、Aは存在しない(及び場合によってA以外の要素を含む);更に別の実施形態では、Aのうちの少なくとも1つ(場合によって1つより多くを含む)を指し、Bのうちの少なくとも1つ(場合によって1つより多くを含む)を指す(及び場合によって他の要素を含む)などであり得る。

10

【0027】

相反する明確な指定がない限り、1つより多くのステップ又は作用を含む本明細書で特許請求された任意の方法において、本方法のステップ又は作用の順序は、本方法のステップ又は作用が列挙されている順序に必ずしも限定されないこともまた理解されるべきである。

20

【0028】

特許請求の範囲、並びに上記明細書において、すべての移行句、例えば、「含む(comprising)」、「含む(including)」、「有する(carrying)」、「有する(having)」、「含有する(containing)」、「含む(involving)」、「保持する(holding)」、「～から構成される(composed of)」などは、オープンエンド、すなわち、これらを含むが、これらに限定されないことを意味すると理解されるものとする。「～からなる(consisting of)」及び「～から本質的になる(consisting essentially of)」という移行句のみが、それぞれ米国特許庁特許審査便覧(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures)Section 2111.03に記載されているように、限定的、又は半限定的移行句である。

30

【0029】

本発明の組成物に含有された、ある化合物は特に幾何学的又は立体異性形態で存在してもよい。加えて、本発明のポリマーはまた光学活性であってもよい。本発明は、本発明の範囲内に含まれるcis-及びtrans-異性体、R-及びS-エナンチオマー、ジアステレオマー、(d)-異性体、(l)-異性体、これらのラセミ混合物、及びこれらの他の混合物を含むすべてのこのような化合物を想定している。追加の不斉炭素原子は、アルキル基などの置換基に存在し得る。すべてのこのような異性体、並びにこれらの混合物は、本発明に含まれることが意図される。

【0030】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、これを、不斉合成、又はキラル補助基による誘導により調製することもでき、この場合、生成したジアステレオマー混合物が分離し、助剤基が開裂して、純粋な所望のエナンチオマーが得られる。代わりに、分子がアミノなどの塩基性官能基、又はカルボキシルなどの酸性官能基を含有する場合、適当な光学活性のある酸又は塩基を用いてジアステレオマー塩を形成し、これに続いて、当技術分野で周知の分別結晶化又はクロマトグラフィーの手段によりこうして形成されたジアステレオマーを分割し、その後純粋なエナンチオマーを回収する。

40

【0031】

本明細書で示されている構造はまた、1個以上の同位体濃縮された原子の存在のみが異なる化合物を含むことが意図されている。例えば、水素を重水素又はトリチウムで置き換

50

える、又は炭素を ^{13}C 又は ^{14}C 濃縮された炭素で置き換えることにより生成される化合物は本発明の範囲内である。

【0032】

「プロドラッグ」という用語は、本明細書で使用される場合、生理的条件下、治療活性剤へと変換される化合物を包含する。プロドラッグを作製するための一般的な方法は、生理的条件下で加水分解して、所望の分子を表す選択された部分を含むことである。他の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性により変換される。

【0033】

「薬学的に許容される賦形剤」又は「薬学的に許容される担体」という句は、本明細書で使用される場合、身体の1つの器官又は部分から身体の別の器官又は部分へと対象化学物質を運ぶ又は輸送することに関与している、薬学的に許容される物質、組成物又はビヒクル、例えば、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又は封入物質などを意味する。各担体は、製剤の他の成分との適合性があり、患者に有害ではなく、実質的に非発熱性であるという意味で「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として機能できる物質のいくつかの例として、以下が挙げられる：(1)糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロースなど；(2)デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなど；(3)セルロース、及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースなど；(4)粉末状トラガント；(5)麦芽；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)賦形剤、例えば、ココアバター及び坐剤ワックスなど；(9)油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油など；(10)グリコール、例えば、プロピレングリコールなど；(11)ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールなど；(12)エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなど；(13)寒天；(14)緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなど；(15)アルギン酸；(16)パイロジェン不含水；(17)等張生理食塩水；(18)リンゲル溶液；(19)エチルアルコール；(20)リン酸緩衝液；及び(21)医薬製剤に利用される他の無毒性の適合性のある物質。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、非発熱性、すなわち、患者に投与された際に著しい温度上昇を誘発しない。

【0034】

「薬学的に許容される塩」という用語は、化合物(複数可)の比較的無毒性の、無機及び有機の酸付加塩を指す。これらの塩は化合物(複数可)の最終単離及び精製中にインサイチュで調製することができ、又はその遊離塩基形態の精製された化合物(複数可)を、適切な有機酸若しくは無機酸と別々に反応させ、こうして形成された塩を単離することによって調製することもできる。代表的な塩として、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸、安息香酸塩、乳酸、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレエート、フマレート、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトピオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩などが挙げられる。(例えば、Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19.を参照されたい)

【0035】

他の場合では、本発明の方法において有用な化合物は、1つ以上の酸性官能基を含有することができ、そうすることで、薬学的に許容される塩基と共に薬学的に許容される塩を形成することが可能である。「薬学的に許容される塩」という用語は、これらの場合、化合物(複数可)の比較的無毒性の無機及び有機の塩基付加塩を指す。これらの塩は同様に、化合物(複数可)の最終単離及び精製中にインサイチュで調製することができ、或いはその遊離酸形態の精製された化合物(複数可)を、適切な塩基、例えば、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、カーボネート、若しくはビカルボネートなどと、アンモニアと、又は薬学的に許容される有機の第1級、第2級、若しくは第3級アミンと別々に反応させることにより調製することができる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類塩として、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、及びアルミニウム塩

10

20

30

40

50

などが挙げられる。塩基付加塩の形成に対して有用な代表的な有機アミンとして、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる(例えば、Berge et al.、上記を参照)。

【0036】

処置における使用に関して、化合物の「治療有効量」(又は「有効量」)とは、所望の投与レジメンの一部として(哺乳動物に、好ましくはヒトに)投与した場合、処置される障害若しくは状態に対する臨床的に許容される基準に従い、又は表面的な目的で、例えば、任意の医学的処置に適用可能な妥当なベネフィットリスク比で、症状を緩和し、状態を回復させ、又は疾患状態の開始を遅らせる、調製物中の化合物の量を指す。

【0037】

「予防又は治療のため」の処置という用語は、当技術分野において認識されており、対象組成物の1つ以上の宿主への投与を含む。これが望ましくない状態(例えば、宿主動物の疾患又は他の望ましくない状態)の臨床所見前に投与された場合、処置は予防のためである(すなわち、それが望ましくない状態の発症から宿主を守る)のに対して、望ましくない状態の所見後に投与された場合、処置は治療のためである(すなわち、これは、現存する望ましくない状態又はその副作用を減退させる、回復する、又は安定化することを意図する)。

【0038】

「患者」という用語は、特定の処置を必要とする哺乳動物を指す。ある特定の実施形態では、患者は霊長類、イヌ、ネコ、又はウマである。ある特定の実施形態では、患者はヒトである。

【0039】

脂肪族鎖は、以下に定義されたアルキル、アルケニル及びアルキニルのクラスを含む。直鎖状脂肪族鎖は、非分枝の炭素鎖部分に限定される。本明細書で使用される場合、「脂肪族基」という用語は直鎖、分枝鎖、又は環式の脂肪族炭化水素基を指し、飽和及び不飽和の脂肪族基、例えば、アルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基などを含む。

【0040】

「アルキル」とは、特定されていない場合、特定された数の炭素原子、又は30個までの炭素原子を有する、完全に飽和した環式又は非環式の、分枝又は非分枝の炭素鎖部分を指す。例えば、1~8個の炭素原子のアルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及びオクチルなどの部分、並びにこれらの部分の位置異性体であるような部分を指す。10~30個の炭素原子のアルキルとして、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシル、ヘンイコシル、ドコシル、トリコシル及びテトラコシルが挙げられる。ある特定の実施形態では、直鎖又は分枝鎖アルキルは30個又はそれより少ない(例えば、直鎖に対して $C_1 \sim C_{30}$ 、分枝鎖に対して $C_3 \sim C_{30}$)、より好ましくは20個又はそれより少ない炭素原子をその骨格内に有する。アルキル基は、置換又は非置換であってよい。

【0041】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、その最も長い炭素鎖上に、化合物の残りへの2つの結合点を含む、特定された数の炭素、例えば、2~12個の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキレン基の非限定的例として、メチレン- (CH_2) -、エチレン- (CH_2CH_2) -、n-プロピレン- $(CH_2CH_2CH_2)$ -、イソプロピレン- $(CH_2CH(CH_3))$ -などが挙げられる。アルキレン基は、環式又は非環式の、分枝又は非分枝の炭素鎖部分であり得、1つ以上の置換基で場合によって置換されていてもよい。

【0042】

「シクロアルキル」は、それぞれが3~12個の炭素原子を有する、単環式又は二環式又は架橋した又はスピロ環式、又は多環式の飽和した炭素環を意味する。同様に、好ましいシクロアルキルは、これらの環構造内に3~10個の炭素原子を有し、より好ましくは環構造内に3~6個の炭素を有する。シクロアルキル基は置換されていても、又は非置換であってもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 3 】

炭素の数が他で特定されていない限り、「低級アルキル」とは、本明細書で使用される場合、その骨格構造内に1～10個の炭素、より好ましくは1～6個の炭素原子を有する以外は、上で定義されたようなアルキル基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びtert-ブチルなどを意味する。同様に、「低級アルケニル」及び「低級アルキニル」は類似の鎖長を有する。出願全体にわたり、好ましいアルキル基は低級アルキルである。ある特定の実施形態では、本明細書でアルキルとして指定された置換基は低級アルキルである。

【 0 0 4 4 】

「アルケニル」とは、特定された数の炭素原子、又は炭素原子の数の制限が特定されていない場合、26個までの炭素原子を有し、部分の中に1つ以上の二重結合を有する、任意の環式又は非環式の、分枝又は非分枝の不飽和の炭素鎖部分を指す。6～26個の炭素原子のアルケニルは、これらの様々な異性体の形態で、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、エイコセニル、ヘンエイコソエニル、ドコセニル、トリコセニル、及びテトラコセニルにより例示され、この場合、不飽和の結合(複数可)は、その部分のどこかに位置することができ、二重結合(複数可)に対して(Z)又は(E)立体配置のいずれかを有することができる。

10

【 0 0 4 5 】

「アルキニル」とは、部分内に1つ以上の三重結合を有すること以外はアルケニルの範囲のヒドロカルビル部分を指す。

20

【 0 0 4 6 】

「アルキルチオ」という用語は、これに硫黄部分が結合した、上で定義されたようなアルキル基を指す。ある特定の実施形態では、「アルキルチオ」部分は、-(S)-アルキル、-(S)-アルケニル、-(S)-アルキニル、及び-(S)-(CH₂)_m-R¹(式中、m及びR¹は以下で定義されている)のうちの1つで表される。代表的なアルキルチオ基として、メチルチオ、エチルチオなどが挙げられる。「アルコキシル」又は「アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素部分がこれに結合している、以下に定義されているようなアルキル基を指す。代表的なアルコキシル基として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。「エーテル」とは、2個の炭化水素が酸素により共有結合しているものである。したがって、アルキルをエーテルにするアルキル置換基は、アルコキシル、又はアルコキシルに類似したものであり、例えば、-O-アルキル、-O-アルケニル、-O-アルキニル、-O-(CH₂)_m-R₁₀(式中、m及びR₁₀は以下に記載されている)のうちの1つで表すことができるものなどである。

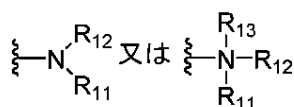
30

【 0 0 4 7 】

「アミン」及び「アミノ」という用語は、当技術分野において認識されおり、非置換と置換の両方のアミン、例えば、式：

【 0 0 4 8 】

【化7】



40

(式中、R₁₁、R₁₂及びR₁₃は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、-(CH₂)_m-R₁₀を表すか、又はR₁₁及びR₁₂は、これらが結合しているN原子と一緒にあって、環構造内に4～8個の原子を有するヘテロ環を完成し、R₁₀は、アルケニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、又はポリシクリルを表し、mはゼロであるか、又は1～8の範囲の整数である)で表すことができる部分を指す。ある特定の実施形態では、R₁₁又はR₁₂のうちの1つのみがカルボニルであり得、例えば、R₁₁、R₁₂、及び窒素と一緒にあってイミドを形成することはない。さらなるある特定の実施形態では、R₁₁

50

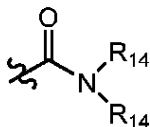
及びR₁₂(及び場合によってR₁₃)は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、又は-(CH₂)_m-R₁₀を表す。したがって、「アルキルアミン」という用語は、本明細書で使用される場合、置換又は非置換のアルキルがこれに結合した、すなわち、R₁₁及びR₁₂のうちの少なくとも1つがアルキル基である、上で定義されたようなアミン基を意味する。ある特定の実施形態では、アミノ基又はアルキルアミンは塩基性であり、これは、この基がpK_a 7.00を有する共役酸を有すること、すなわち、プロトン化形態のこれらの官能基が水と比べて約7.00より上のpK_aを有することを意味する。

【0049】

「アミド」という用語は、本明細書で使用される場合、基

【0050】

【化8】



(式中、各R₁₄は、独立して、水素又はヒドロカルビル基を表すか、又は2つのR₁₄が、これらが結合しているN原子と一緒に、環構造内に4~8個の原子を有するヘテロ環を完成する)を指す。

【0051】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、環の各原子が炭素(すなわち、炭素環式アリール)であるか、又は1個以上の原子がヘテロ原子(すなわち、ヘテロアリール)である、3~12員の置換又は非置換の単環芳香族基を含む。好ましくは、アリール基は、5~12員の環、より好ましくは6~10員の環を含む。「アリール」という用語はまた、2個又はそれより多くの炭素が2つの隣接する環に共通している、2個又はそれより多くの環式環を有する多環式環系も含み、これらの環のうちの少なくとも1つは芳香族であり、例えば、他の環式環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び/又はヘテロシクリルであり得る。炭素環式アリール基として、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどが挙げられる。ヘテロアリール基は、その環構造が1~4個のヘテロ原子を含む、置換又は非置換の芳香族3~12員の環構造、より好ましくは5~12員の環、より好ましくは5~10員の環を含む。ヘテロアリール基として、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジンなどが挙げられる。アリール及びヘテロアリールは、単環式、二環式、又は多環式であり得る。

【0052】

「ハロ」、「ハロゲン化物」、又は「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、ハロゲンを意味し、例えば、及びこれらに限定されることなく、放射性と非放射性の両形態のフルオロ、クロロ、プロモ、ヨードなどを含む。好ましい実施形態では、ハロは、フルオロ、クロロ及びプロモからなる群から選択される。

【0053】

「ヘテロシクリル」又は「ヘテロ環式基」という用語は、その環構造が1~4個のヘテロ原子を含む、3~12員の環構造、より好ましくは5~12員の環、より好ましくは5~10員の環を指す。ヘテロ環は、単環式、二環式、スピロ環式、又は多環式であり得る。ヘテロシクリル基として、例えば、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジ

10

20

30

40

50

ン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキサラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム、例えば、アゼチジノン及びピロリジノン、スルタム、スルトンなどが挙げられる。複素環は、1つ以上の位置で、上に記載されているような置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、スルファモイル、スルフィニル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又はヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などで置換されているもよい。

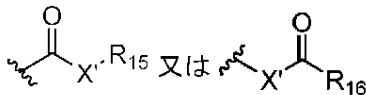
10

【0054】

「カルボニル」という用語は、当技術分野において認識されており、式：

【0055】

【化9】



(式中、 X' は結合であるか、又は酸素若しくは硫黄を表し、 R_{15} は、水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R_{10}$ 又は薬学的に許容される塩を表し、 R_{16} は、水素、アルキル、アルケニル又は $-(CH_2)_m-R_{10}$ (式中、 m 及び R_{10} は上で定義された通りである)を表す)で表すことができるような部分を含む。 X' が酸素であり、 R_{15} 又は R_{16} が水素でない場合、式は「エステル」を表す。 X' が酸素であり、 R_{15} が上で定義された通りである場合、当該部分は本明細書でカルボキシル基と呼び、特に R_{15} が水素である場合、式は「カルボン酸」を表す。 X' が酸素であり、 R_{16} が水素である場合、式は「ホルメート」を表す。一般的に、上記式の酸素原子が硫黄で置き換えられている場合、式は「チオカルボニル」基を表す。 X' が硫黄であり、 R_{15} 又は R_{16} が水素ではない場合、式は「チオエステル」基を表す。 X' が硫黄であり、 R_{16} が水素である場合、式は「チオカルボン酸」基を表す。 X' が硫黄であり、 R_{16} が水素である場合、式は「チオホルメート」基を表す。他方では、 X' が結合であり、 R_{15} が水素でない場合、上記式は「ケトン」基を表す。 X' が結合であり、 R_{15} が水素である場合、上記式は「アルデヒド」基を表す。

20

30

【0056】

本明細書で使用される場合、「置換されている」という用語は、有機化合物のすべての許容できる置換基を含むことを想定する。広範な態様では、許容できる置換基は有機化合物の非環式及び環式の、分枝及び非分枝の、炭素環式及びヘテロ環式、芳香族及び非芳香族置換基を含む。例示的置換基として、例えば、本明細書の上記に記載されているものが挙げられる。許容できる置換基は、適当な有機化合物に対して、1つ以上であり、同じ又は異なることができる。本発明の目的のため、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基及び/又はヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の任意の許容できる置換基を有することができる。本発明は、いかなる手段によっても、有機化合物の許容できる置換基により限定されることはないことを意図する。「置換」又は「~で置換されている」は、このような置換が、置換された原子及び置換基の許容された原子価と合致しており、置換によって、安定した化合物、例えば、転位、環化、脱離などによる変換が自然に起きない化合物が生じるという暗黙の条件を含むことを理解されたい。

40

【0057】

本明細書で使用される場合、「ニトロ」という用語は $-NO_2$ を意味し、「ハロゲン」という用語は $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ を意味し、「スルフヒドリル」という用語は $-SH$ を意味し、「ヒドロキシル」という用語は $-OH$ を意味し、「スルホニル」という用語は $-SO_2-$ を意味し、「アジド」という用語は $-N_3$ を意味し、「シアノ」という用語は $-CN$ を意味し、「イソシアナト」という用語は $-NCO$ を意味し、「チオシアナト」という用語は $-SCN$ を意味し

50

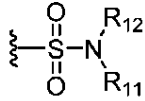
、「イソチオシアナト」という用語は-NCSを意味し、「シアナト」という用語は-OCNを意味する。

【0058】

「スルファモイル」という用語は当技術分野において認識されており、式：

【0059】

【化10】



10

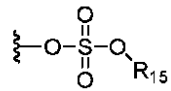
(式中、 R_{11} 及び R_{12} は上で定義された通りである)で表すことができる部分を含む。

【0060】

「スルフェート」という用語は、当技術分野において認識されており、式：

【0061】

【化11】



(式中、 R_{15} は上で定義された通りである)で表すことができる部分を含む。

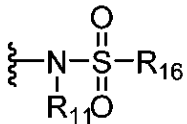
20

【0062】

「スルホンアミド」という用語は、当技術分野において認識されており、式：

【0063】

【化12】



(式中、 R_{11} 及び R_{16} は上で定義された通りである)で表すことができる部分を含む。

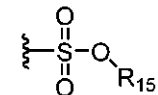
30

【0064】

「スルホネート」という用語は当技術分野において認識されており、式：

【0065】

【化13】



(式中、 R_{54} は電子対、水素、アルキル、シクロアルキル、又はアリアルである)で表すことができる部分を含む。

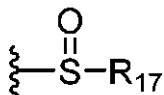
40

【0066】

「スルホキシド」又は「スルフィニル」という用語は、本明細書で使用される場合、式：

【0067】

【化14】



(式中、 R_{17} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、又はアリアルからなる群から選択される)で表すことができる部分を指

50

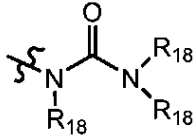
す。

【0068】

「ウレア」という用語は、当技術分野において認識されており、一般式

【0069】

【化15】



(式中、各R₁₈は、独立して、水素又はヒドロカルビル、例えば、アルキルなどを表すか、又はR₁₈の任意の存在は、別の原子及び介在原子(複数可)と一緒にあって、環構造内で4~8個の原子を有するヘテロ環を完成する)で表すことができる。

【0070】

本明細書で使用される場合、各表現、例えば、アルキル、m、nなどの定義は、これが任意の構造において1回より多く生じる場合、同じ構造内の他の箇所でのその定義とは無関係であることが意図されている。

【0071】

本発明の目的のため、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87の内表紙の元素周期表、CASバージョンに従い特定される。

【0072】

本発明の具体的化合物

ある特定の実施形態では、本発明は、式Iの化合物:

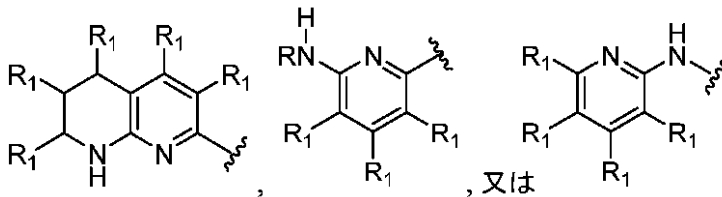
A-B-C(I)

(式中、

Aは、

【0073】

【化16】



であり、

Bは、アルキレン、-アルキレン-(O)、-アルキレン-N(R)C(O)-、-アルキレン-(ヘテロシクリル)-C(O)-、-アルキレン-C(O)N(R)-、-アルキレン-C(O)-、-アルキレン-N(R)-、-アルキレン-N(R)C(O)N(R)-、-アルキレン-N(R)SO₂-、-アルキレン-(アリアル)-、-アルキレン-(ヘテロシクリル)-、-アルキレン-(ヘテロシクリル)-アルキレン-、-アリアル-アルキレン-N(R)C(O)-、-アリアル-C(O)N(R)-、-アリアル-N(R)C(O)-、-(ヘテロシクリル)-アルキレン-、-ヘテロシクリル-アルキレン-N(R)C(O)-、-ヘテロシクリル-C(O)N(R)-、-O-ヘテロシクリル-、-アルキレン-O-、-ヘテロシクリル-C(O)-、シクロアルキレン、又はシクロアルキレン-O-であり、

Cは、

【0074】

10

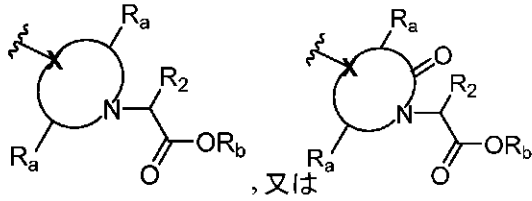
20

30

40

50

【化17】



であり、

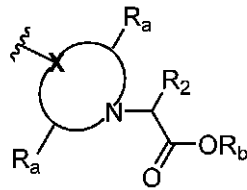
Rは、H、アルキル、又はアリールであり、

R₁は、独立して、H、アルキル、ハロゲン化物、アルコキシ、CF₃、OH、NO₂、-N(H)R、又はNH₂であり、

R₂は、H、アルキル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロアリール、シクロアルキル、-アルキレン-アルコキシ、アルキレン-アリール、又はヘテロシクロアルキルであり、

【0075】

【化18】



は、非置換であるか、又はR₁の1つ以上のインスタンスで置換されている3~12員のヘテロシクロアルキレンであり、

XはC(R_c)又はNであり、

R_aの両方のインスタンスはHであるか、又は一緒になって、結合、若しくは(C₁~C₄)アルキレン架橋を形成し、

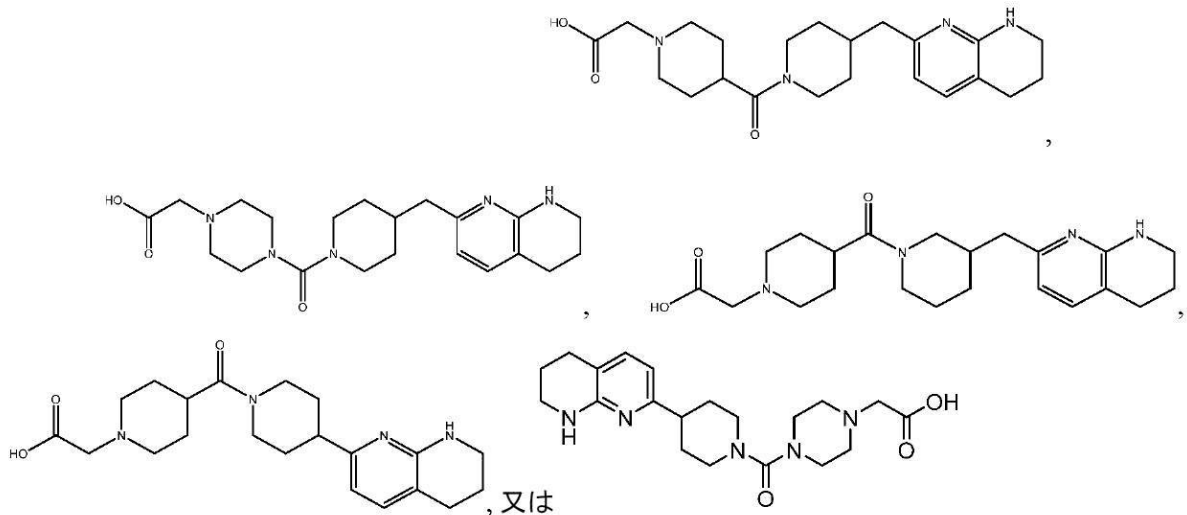
R_cはH、アルキル、アリール、OH、又はハロゲン化物である)

又は薬学的に許容されるその塩に関し、

ただし、化合物が

【0076】

【化19】



でもないことを条件とする。

【0077】

10

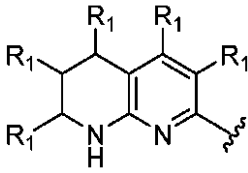
20

30

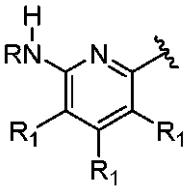
40

50

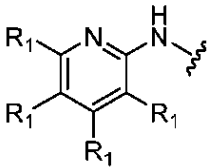
ある特定の実施形態では、本発明は、Aが、
【0078】
【化20】



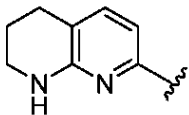
である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明はAが、
【0079】
【化21】



である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、Aが、
【0080】
【化22】



である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、
【0081】
【化23】



である、上述の化合物のいずれか1つに関する。
【0082】

ある特定の実施形態では、本発明は、R₁が独立して、H、アルキル、ハロゲン化物、アルコキシ、CF₃、OH、アルキレン-OH、NO₂、-N(H)R、又はNH₂である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、R₁が独立して、アルキル、ハロゲン化物、アルコキシ、CF₃、OH、アルキレン-OH、NO₂、又はNH₂である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、R₁がアルキル、ハロゲン化物、OMe、OH、アルキレン-OH、又はNH₂である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明はR₁の少なくとも1つのインスタンスがアルキルである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、R₁の少なくとも1つのインスタンスがメチルである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、R₁の少なくとも1つのインスタンスがアルキレン-OHである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、R₁の少なくとも1つのインスタンスがCH₂OHである、上述の化合物のいずれか1つに

10

20

30

40

50

関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_1 の少なくとも1つのインスタンスがHである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_1 の少なくとも1つのインスタンスがハロゲン化物である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_1 の少なくとも1つのインスタンスがヨード、ブromo、クロロ、又はフルオロである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_1 の少なくとも1つのインスタンスがヨード、ブromo、クロロ、又はフルオロであり、 R_1 の他のインスタンスが水素である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_1 のすべてのインスタンスがHである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0083】

ある特定の実施形態では、本発明は、RがH、アルキル、又はアリールである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、RがHである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、Rがメチルである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、Rがフェニルである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0084】

ある特定の実施形態では、本発明は、Bがアルキレン、-アルキレン-(O)、-アルキレン-N(R)C(O)-、-アルキレン-(ヘテロシクリル)-C(O)-、-アルキレン-C(O)N(R)-、-アルキレン-C(O)-、-アルキレン-N(R)-、-アルキレン-N(R)C(O)N(R)-、-アルキレン-N(R)SO₂-、-アルキレン-(アリール)-、-アルキレン-(ヘテロシクリル)-、-アルキレン-(ヘテロシクリル)-アルキレン、-アリール-アルキレン-N(R)C(O)-、-アリール-C(O)N(R)-、-アリール-N(R)C(O)-、-(ヘテロシクリル)-アルキレン-、-ヘテロシクリル-アルキレン-N(R)C(O)-、-ヘテロシクリル-C(O)N(R)-、-O-ヘテロシクリル-、-アルキレン-O-、-ヘテロシクリル-C(O)-、シクロアルキレン、又はシクロアルキレン-O-である、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0085】

ある特定の実施形態では、本発明は、Bが、

【0086】

10

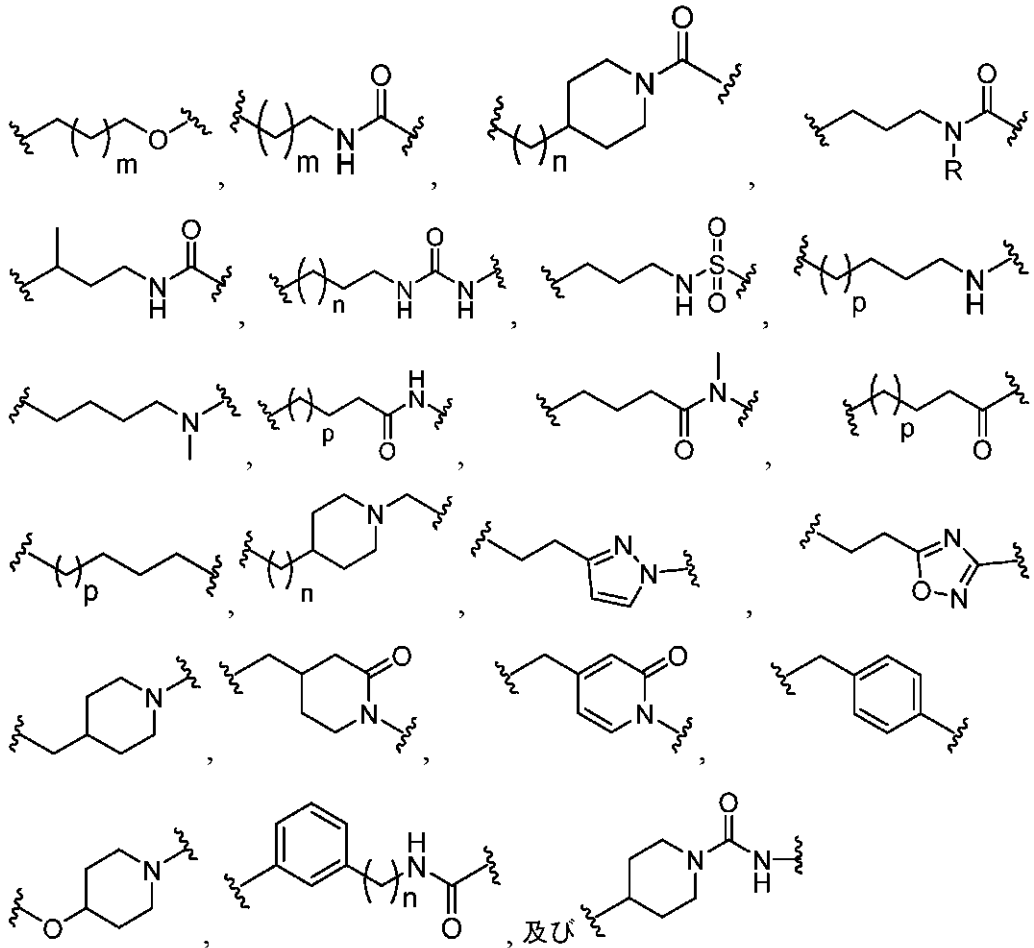
20

30

40

50

【化24】



10

20

からなる群から選択され、mが0、1、2、又は3であり、nが0、又は1であり、pが0、1、又は2である、上述の化合物のいずれか1つに関する。

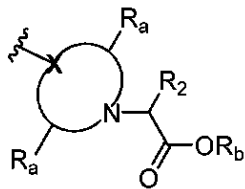
【0087】

30

ある特定の実施形態では、本発明は、

【0088】

【化25】



が、 R_1 の1つ以上のインスタンスで置換されている3~12員のヘテロシクロアルキレンである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

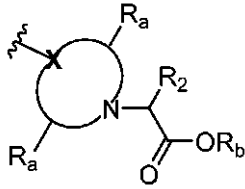
40

【0089】

ある特定の実施形態では、本発明は、

【0090】

【化26】

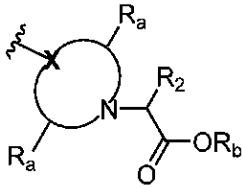


が、非置換の3～12員のヘテロシクロアルキレンである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、

【0091】

10

【化27】



が、R₁の1つ以上のインスタンスで置換されている3～12員のヘテロシクロアルキレンであり、R₁がである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

20

【0092】

ある特定の実施形態では、本発明は、XがNである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0093】

ある特定の実施形態では、本発明は、R_aの両方のインスタンスがHである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0094】

ある特定の実施形態では、本発明は、R_bがHである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、R_bが(C1～C6)アルキルである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、R_bがメチルである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、R_bがエチルである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

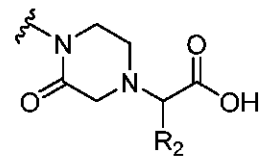
30

【0095】

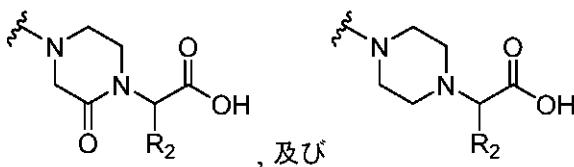
ある特定の実施形態では、本発明は、Cが、

【0096】

【化28】



40



からなる群から選択される、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0097】

ある特定の実施形態では、本発明は、XがC(R_c)である、上述の化合物のいずれか1つに関する。

50

【0098】

ある特定の実施形態では、本発明は、 R_C がH、アルキル、アリール、OH、又はハロゲン化物である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_C がHである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0099】

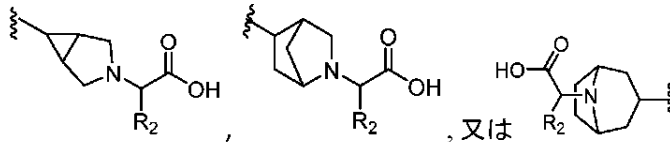
ある特定の実施形態では、本発明は、 R_a の両方のインスタンスが一緒になって結合、又は(C1~C4)-アルキレン架橋を形成する、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0100】

ある特定の実施形態では、本発明は、Cが、

【0101】

【化29】



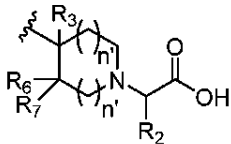
である、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0102】

ある特定の実施形態では、本発明は、Cが

【0103】

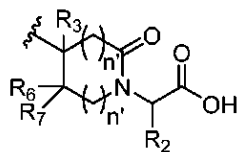
【化30】



を表す、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、Cが

【0104】

【化31】



を表す、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0105】

ある特定の実施形態では、本発明は、 R_2 がH、アルキル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロアリール、シクロアルキル、-アルキレン-アルコキシ、アルキレン-アリール、又はヘテロシクロアルキルである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0106】

ある特定の実施形態では、本発明は、 R_2 が、H、(C1~C4)アルキル、シクロプロピル、CH₂OMe、フェニル、-CH₂Ph、ピリジニル、又はインドリルである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0107】

ある特定の実施形態では、本発明は、 R_2 がHである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_2 がMeである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_2 が非置換のフェニルである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_2 が置換フェニルである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、置換

10

20

30

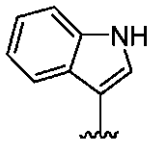
40

50

フェニルがアルコキシ、ハロゲン化物、 $-C(O)NH_2$ 、又は $-C(O)$ アルキルのうちの1つ以上の独立したインスタンスで置換されている、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、置換フェニルが少なくとも1つのハロゲン化物で置換されている、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、ハロゲン化物がClである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_2 が非置換のピリジニルである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_2 が置換ピリジニルである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、置換ピリジニルが NH_2 、又はOHで置換されている、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_2 が

【0108】

【化32】



である、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0109】

ある特定の実施形態では、本発明は、 R_3 がH、ハロゲン化物、 CF_3 、アルキル、アルキレン-アルコキシ、アリール、ヒドロキシル、又はアルコキシである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0110】

ある特定の実施形態では、本発明は、 R_3 がH、ハロゲン化物、Me、OMe、又はPhである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_3 がヨード、プロモ、クロロ、又はフルオロである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_3 がHである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0111】

ある特定の実施形態では、本発明は、 R_6 がH、ハロゲン化物、 CF_3 、アルキル、アルキレン-アルコキシ、アリール、ヒドロキシル、又はアルコキシである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_6 がHである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_6 がOMeである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_6 がMeである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0112】

ある特定の実施形態では、本発明は、 R_7 がH、ハロゲン化物、 CF_3 、アルキル、アルキレン-アルコキシ、アリール、ヒドロキシル、又はアルコキシである、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0113】

ある特定の実施形態では、本発明は、 R_7 がHである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_7 がOMeである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_7 がMeである、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 R_7 が CH_2OH である、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0114】

ある特定の実施形態では、本発明は、 R_3 がH又はFであり、 R_6 がHであり、 R_7 がH又は H_2OH である、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0115】

ある特定の実施形態では、本発明は、 n' の唯一のインスタンスが0である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、 n' の少なくとも1つのイ

10

20

30

40

50

インスタンスが0である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、n'の両方のインスタンスが0である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、n'の唯一のインスタンスが1である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、n'の少なくとも1つのインスタンスが1である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、n'の両方のインスタンスが1である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、n'の唯一のインスタンスが2である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、n'の少なくとも1つのインスタンスが2である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、n'の両方のインスタンスが2である、上述の化合物のいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、n'の1つのインスタンスが0であり、n'の1つのインスタンスが1である、上述の化合物のいずれか1つに関する。

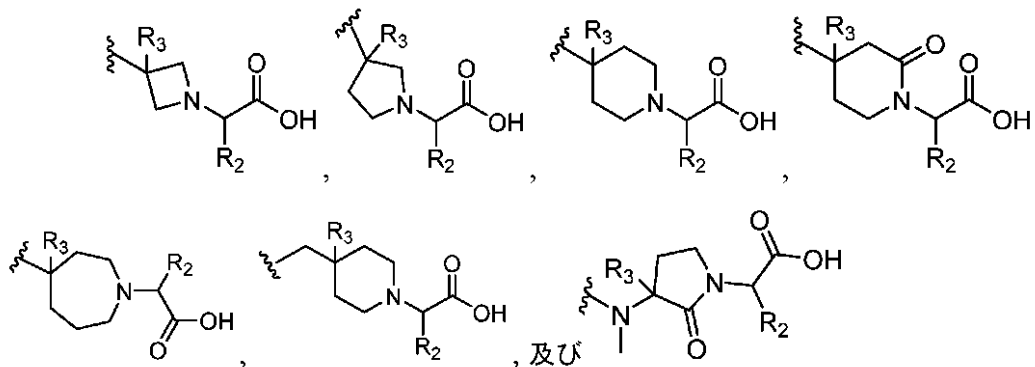
10

【0116】

ある特定の実施形態では、本発明は、Cが、

【0117】

【化33】



20

からなる群から選択される、上述の化合物のいずれか1つに関する。

【0118】

ある特定の実施形態では、本発明は、任意の置換基が、存在する場合、アルコキシ、アルキルエステル、アルキルカルボニル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ハロ、アミノ、アミド、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルキルチオ、及びシアノアルキルからなる群から選択される、上述の化合物のいずれか1つに関する。

30

【0119】

ある特定の実施形態では、本発明は、化合物が薬学的に許容される塩である、上述の化合物のいずれか1つに関する。

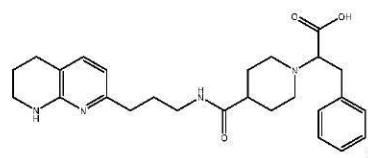
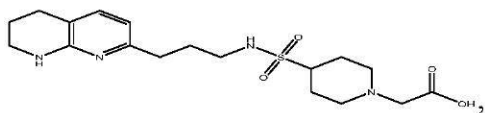
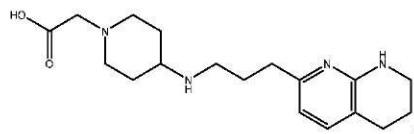
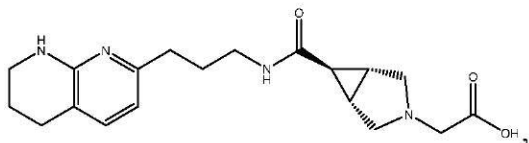
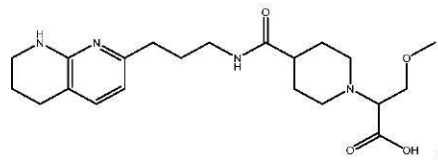
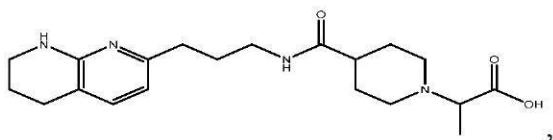
【0120】

ある特定の実施形態では、本発明は、

【0121】

40

【化 3 4】



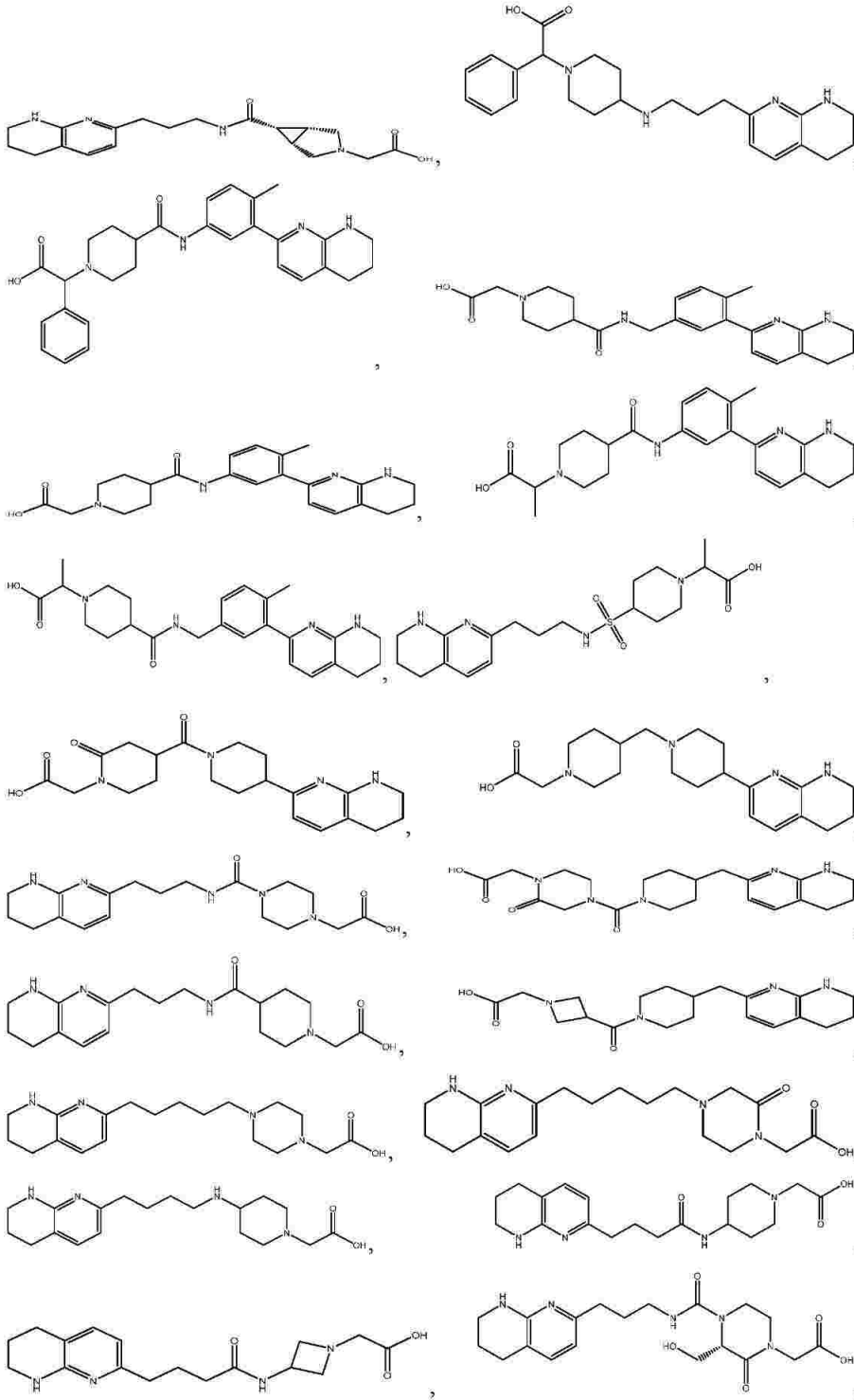
10

20

30

40

50



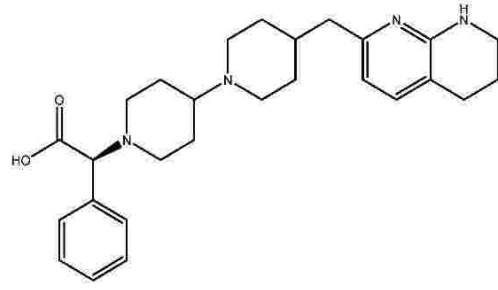
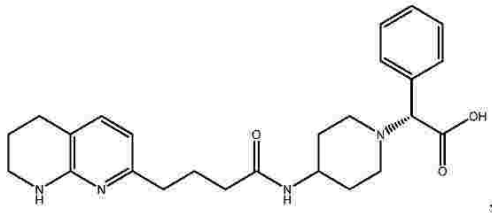
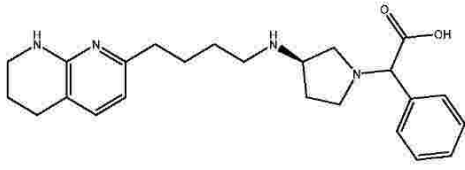
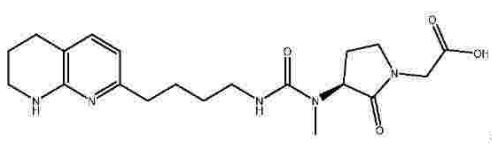
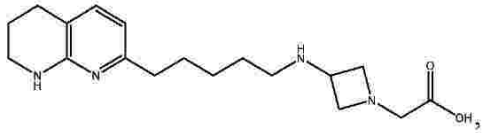
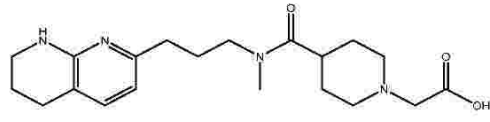
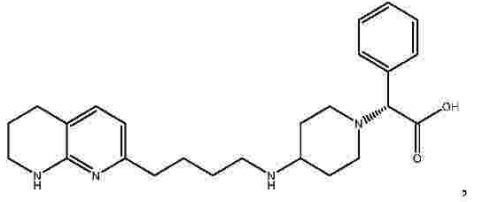
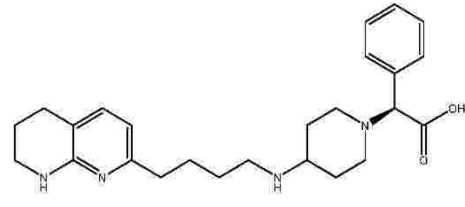
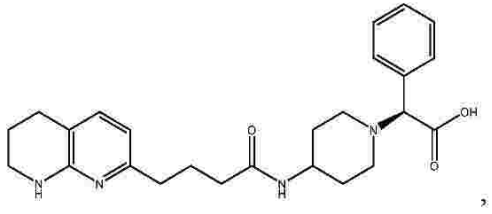
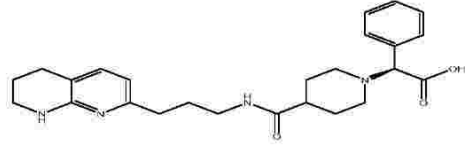
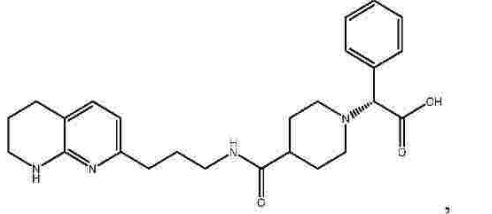
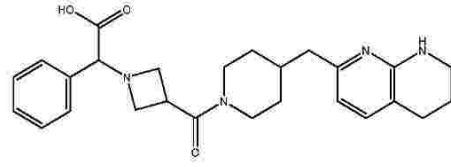
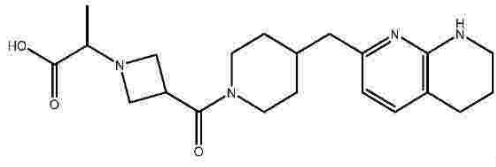
10

20

30

40

50



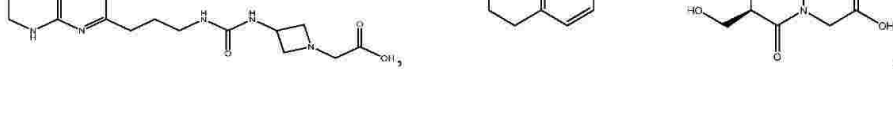
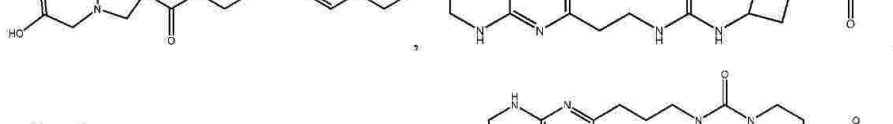
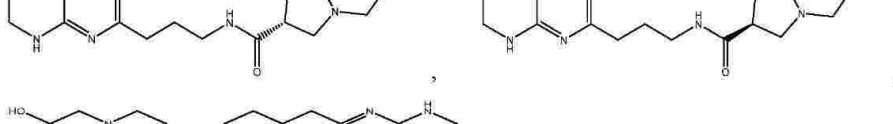
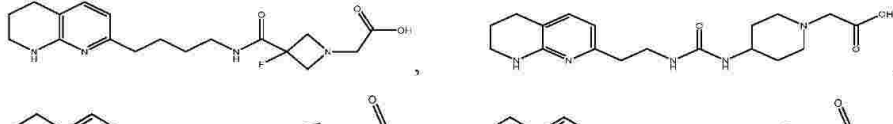
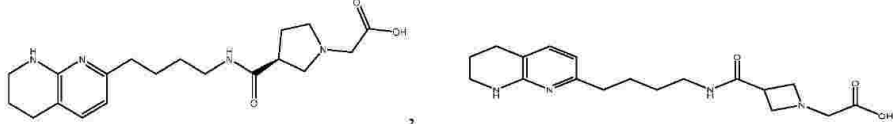
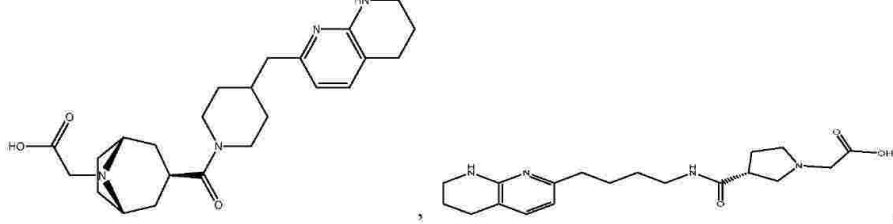
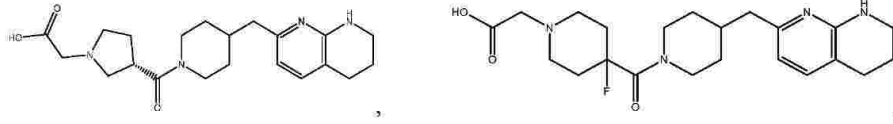
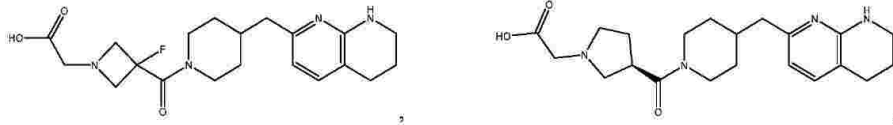
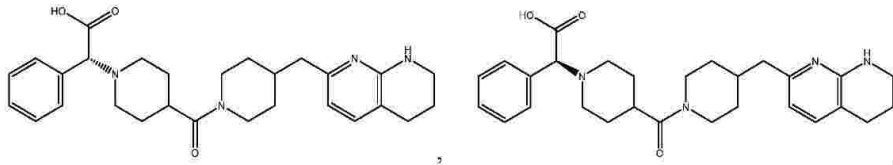
10

20

30

40

50



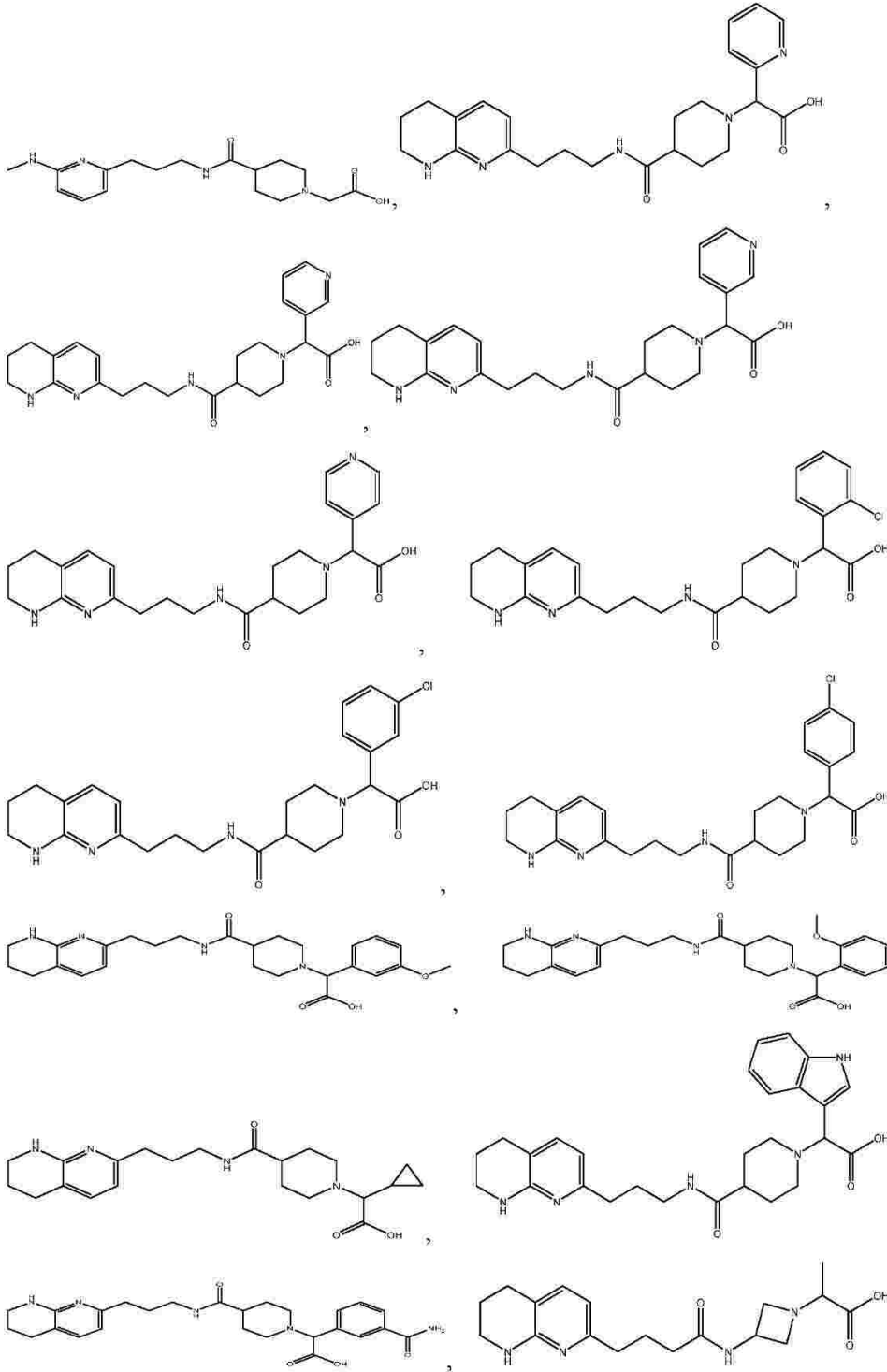
10

20

30

40

50



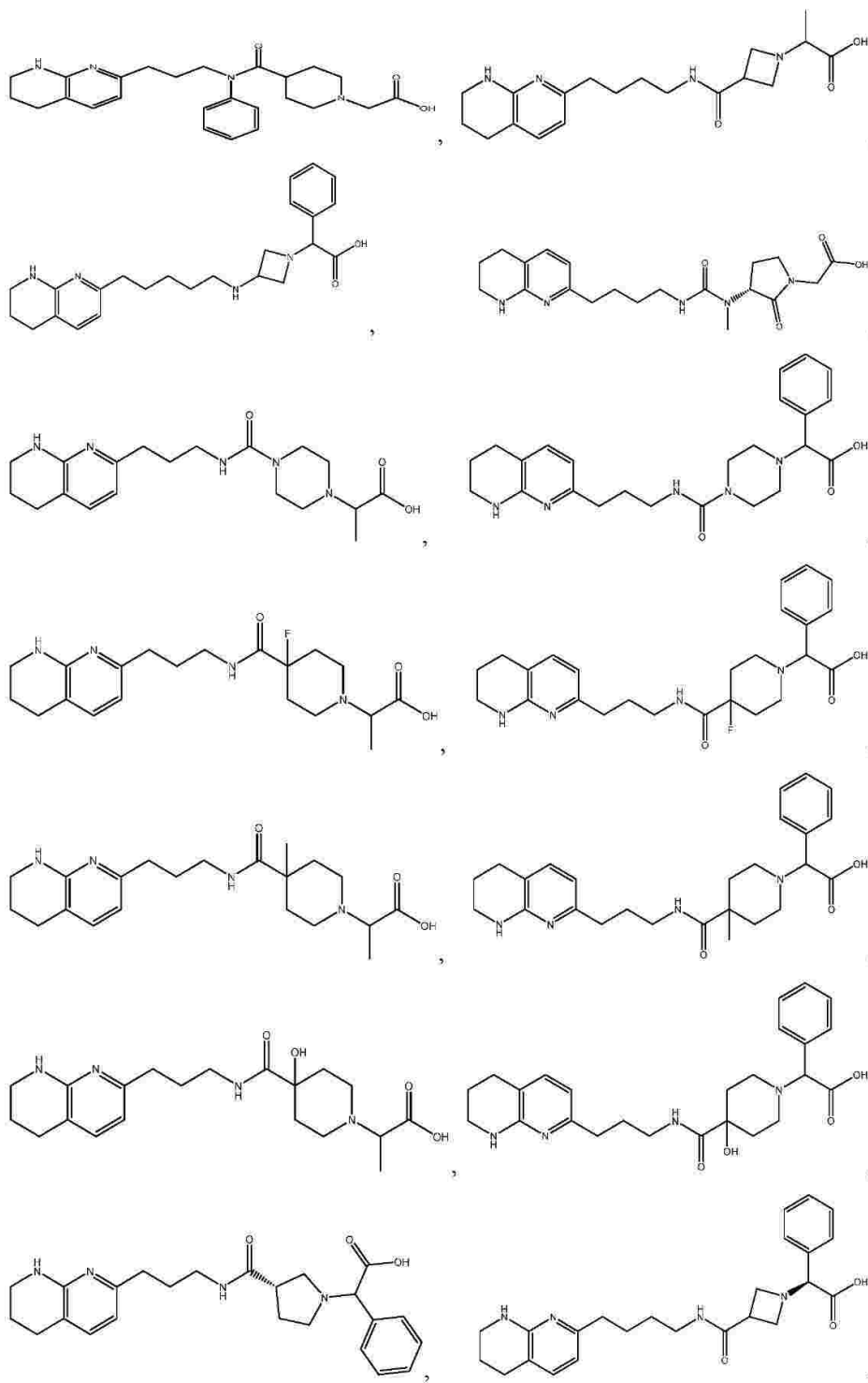
10

20

30

40

50



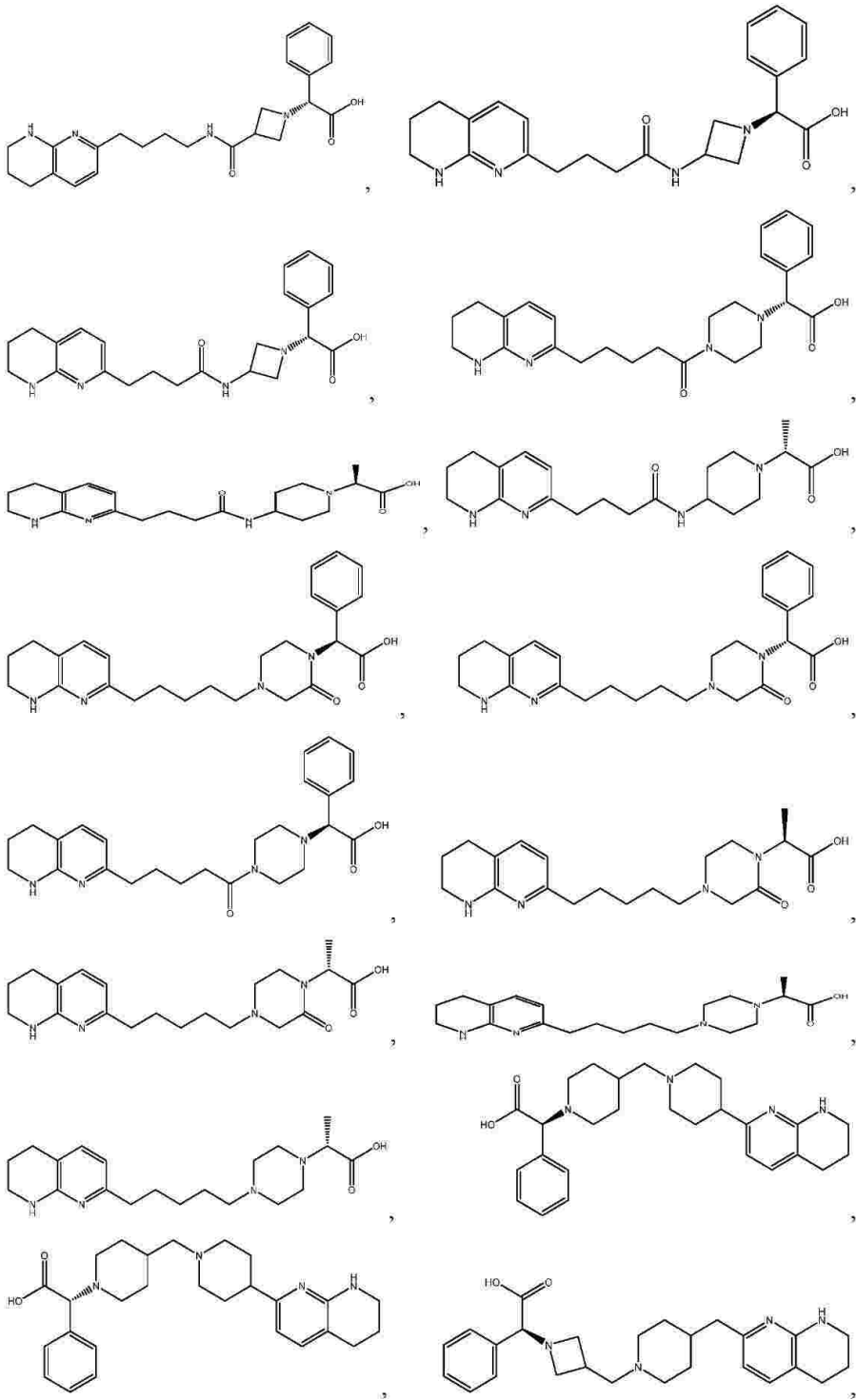
10

20

30

40

50



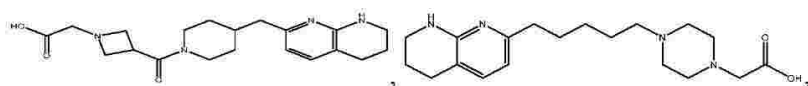
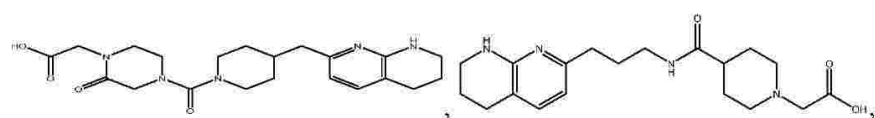
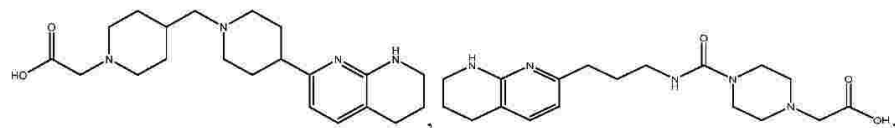
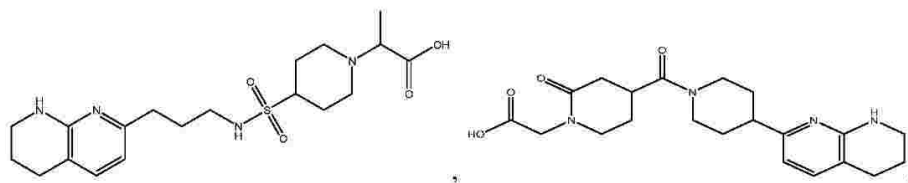
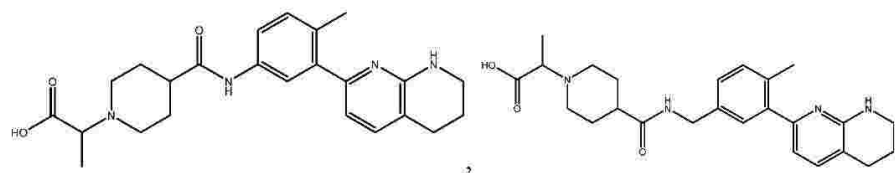
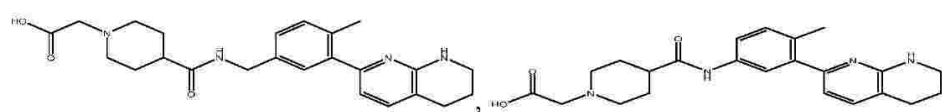
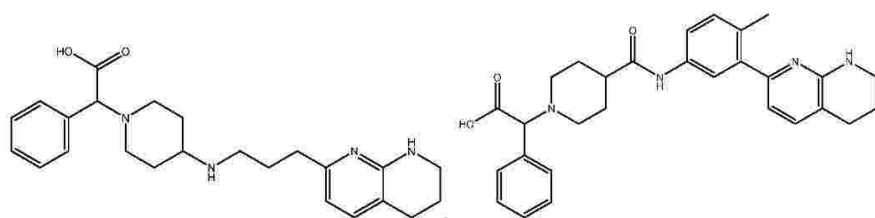
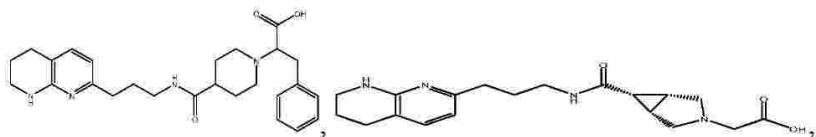
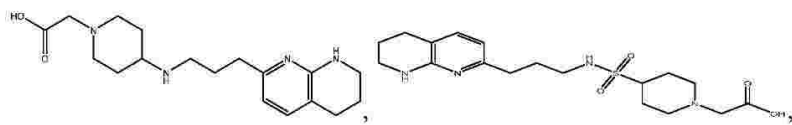
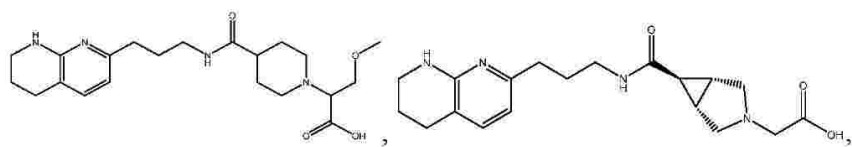
10

20

30

40

50



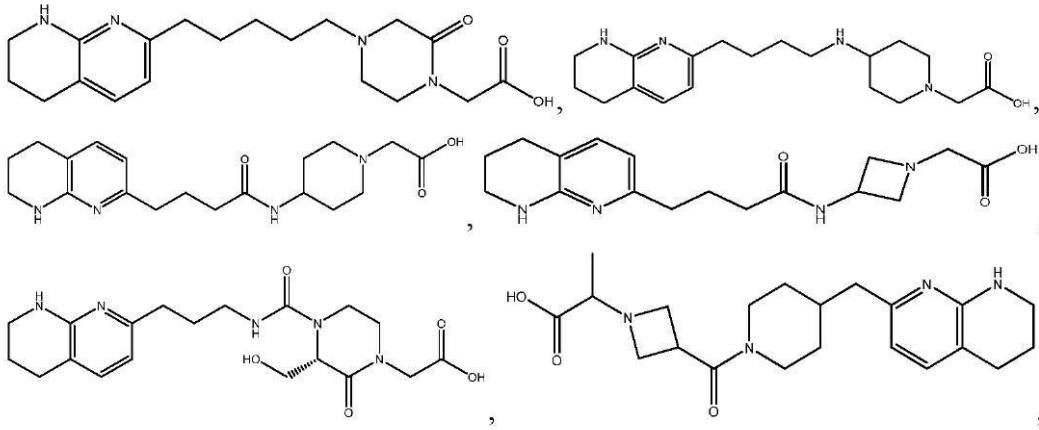
10

20

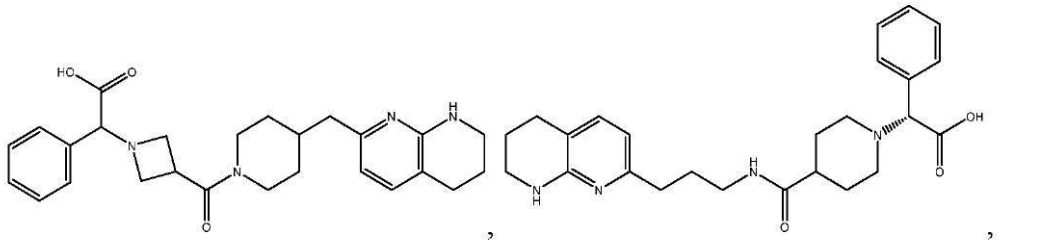
30

40

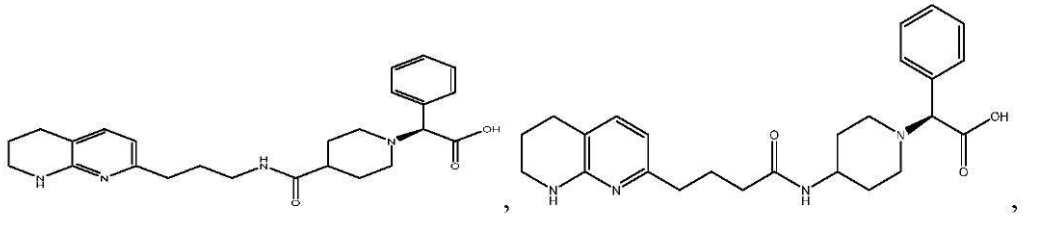
50



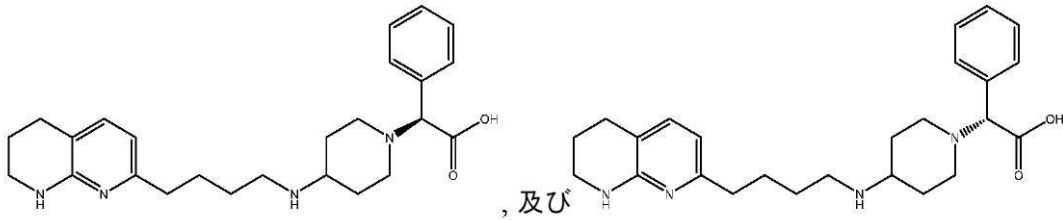
10



20



30



、及び

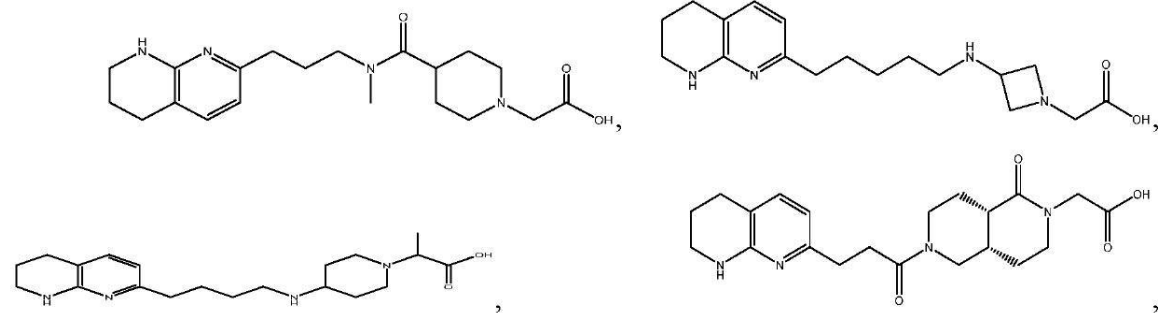
からなる群から選択される化合物に関する。

【0124】

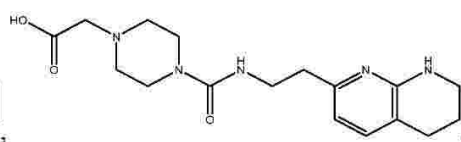
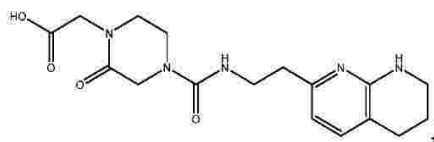
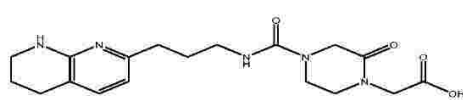
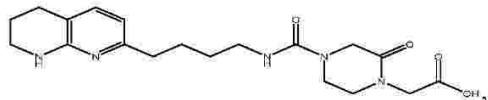
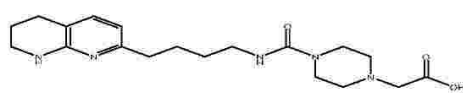
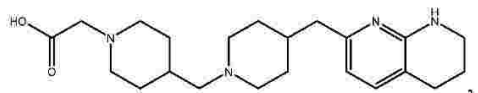
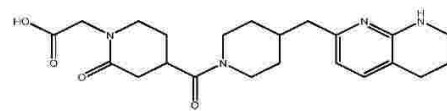
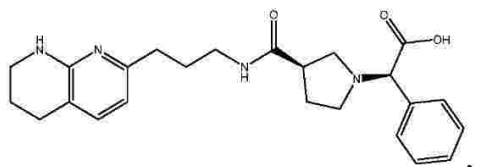
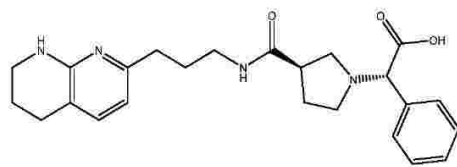
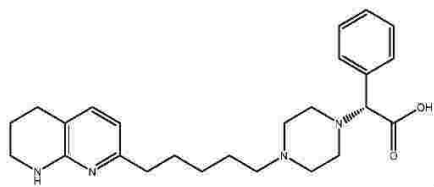
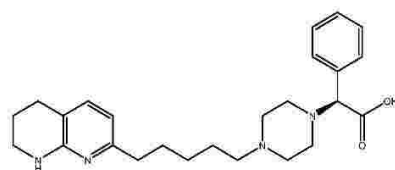
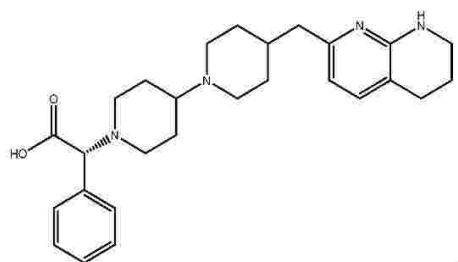
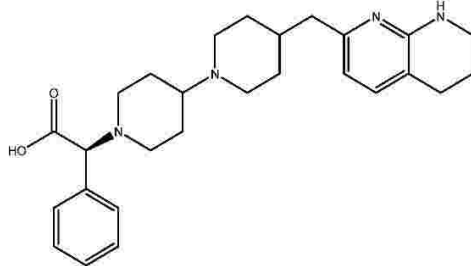
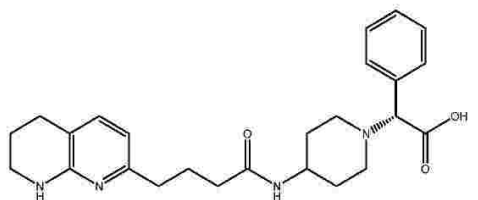
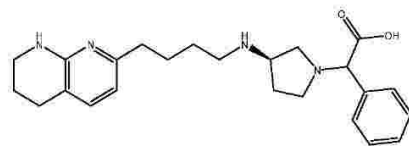
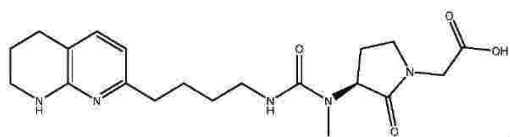
ある特定の実施形態では、本発明は、

【0125】

【化36】



40



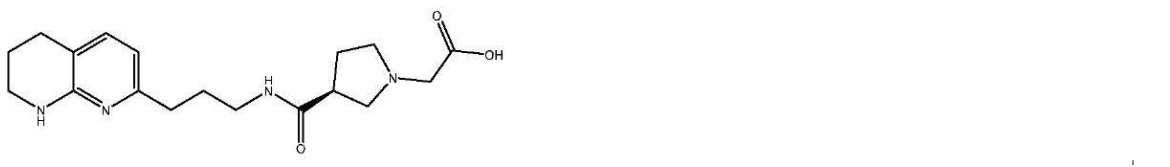
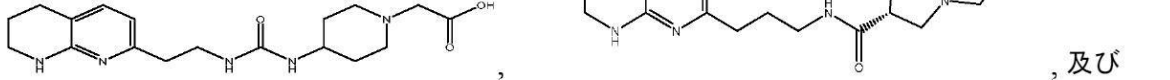
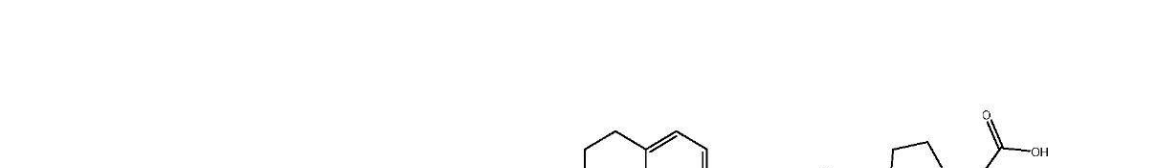
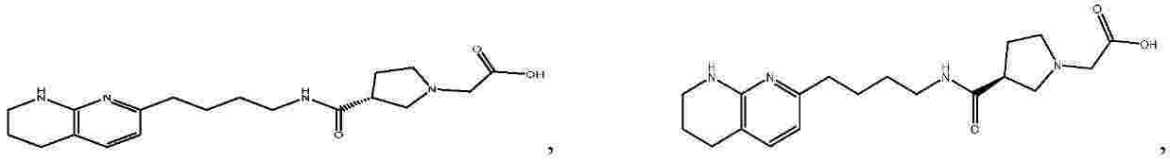
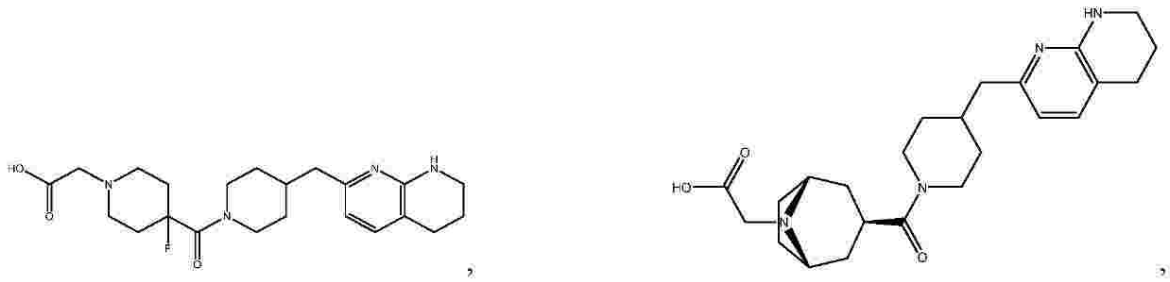
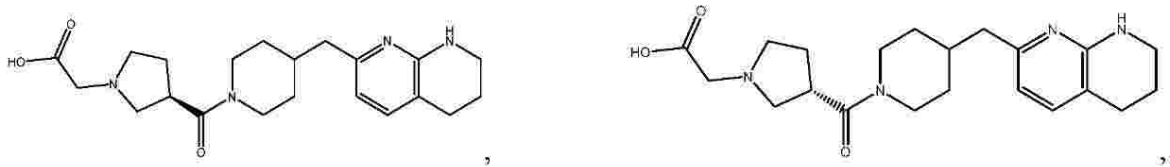
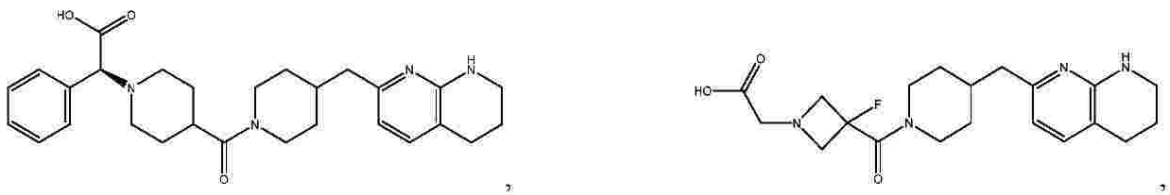
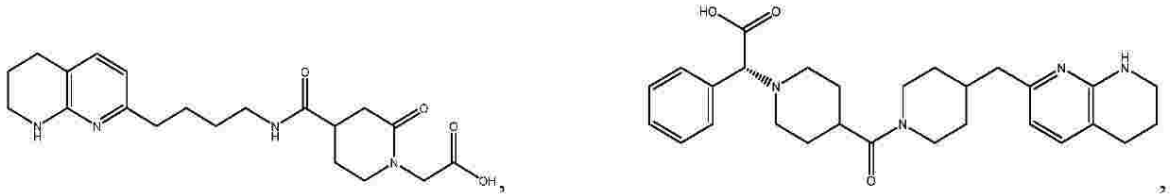
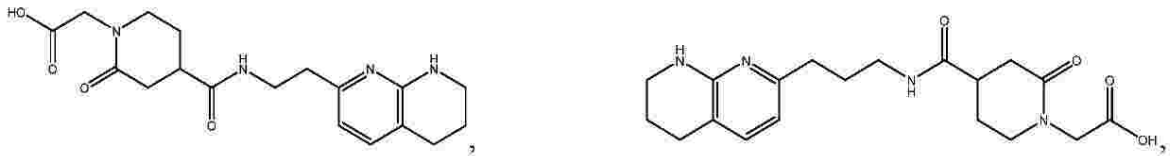
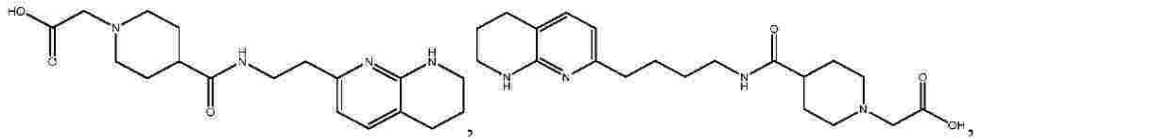
10

20

30

40

50



, 及び

10

20

30

40

50

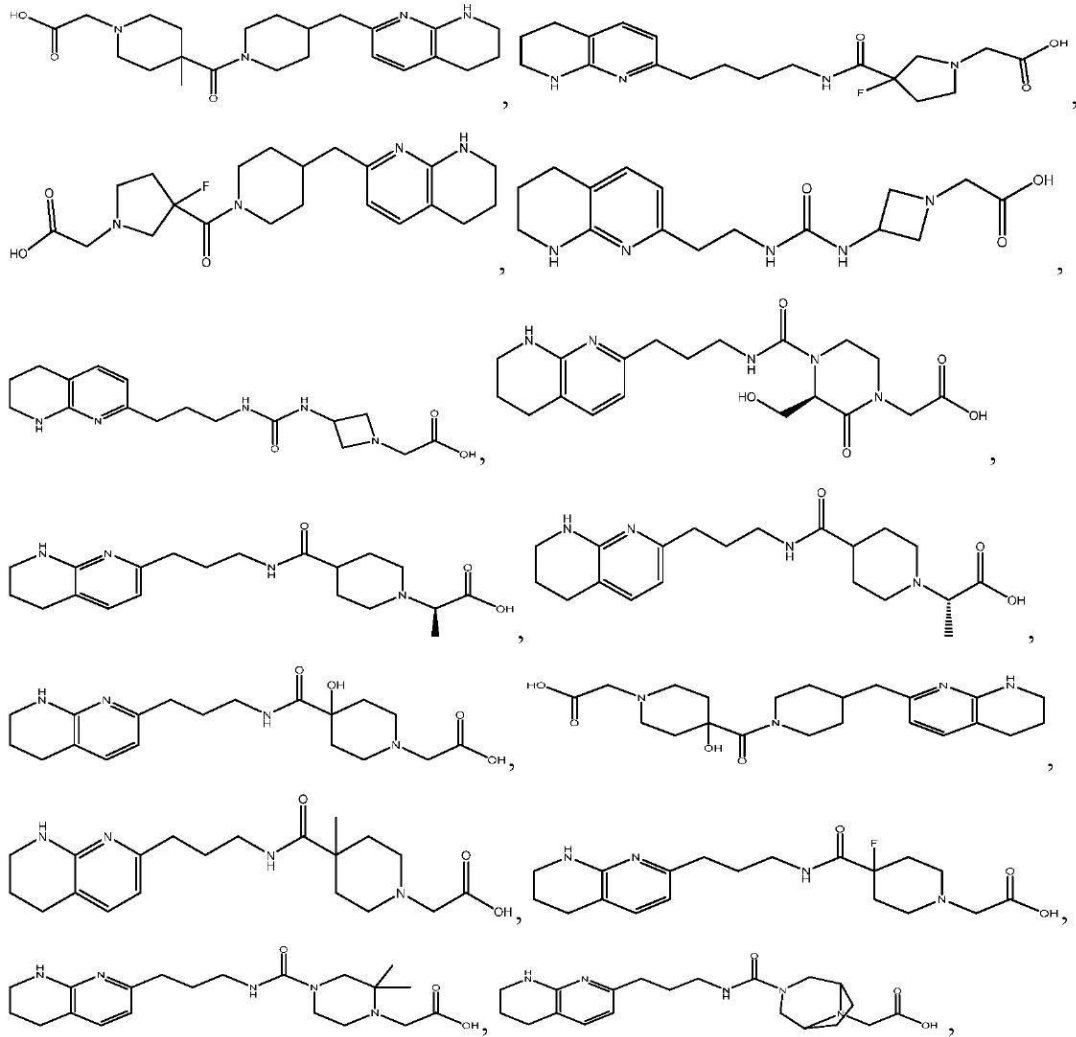
からなる群から選択される化合物に関する。

【0126】

ある特定の実施形態では、本発明は、

【0127】

【化37】



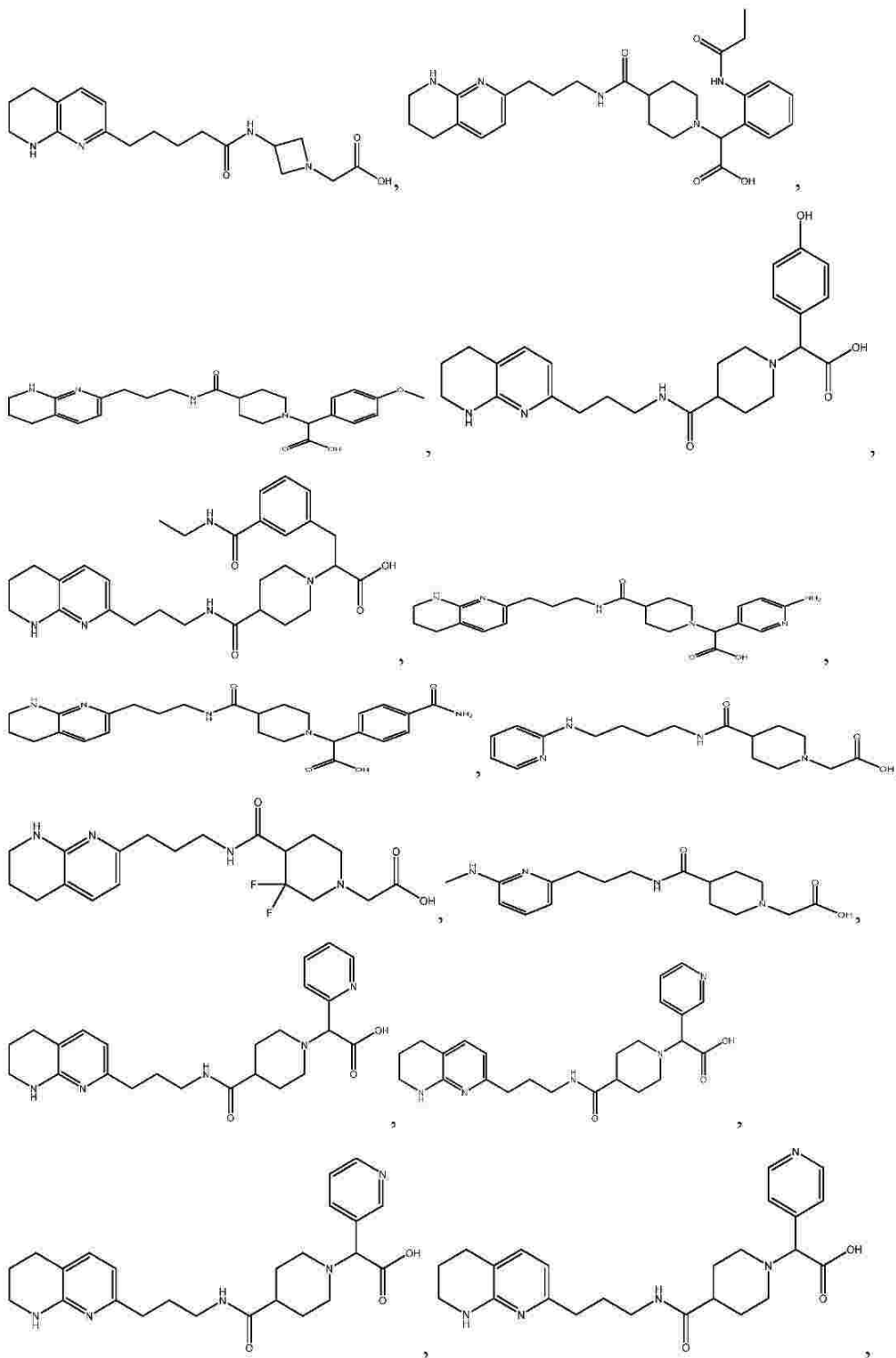
10

20

30

40

50



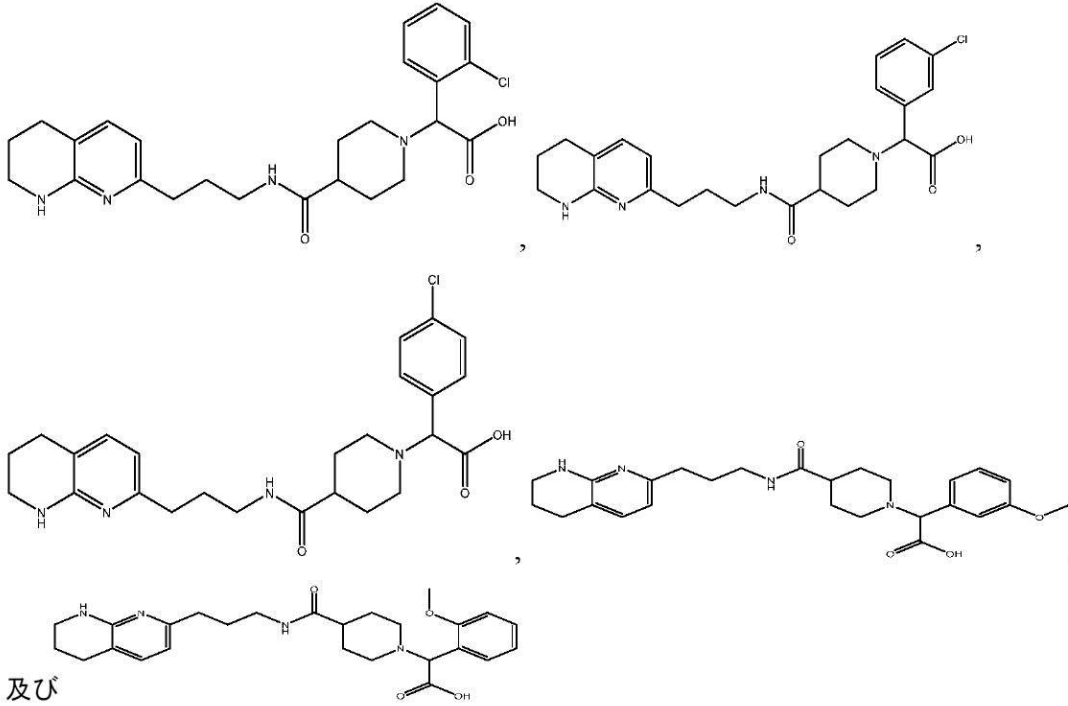
10

20

30

40

50



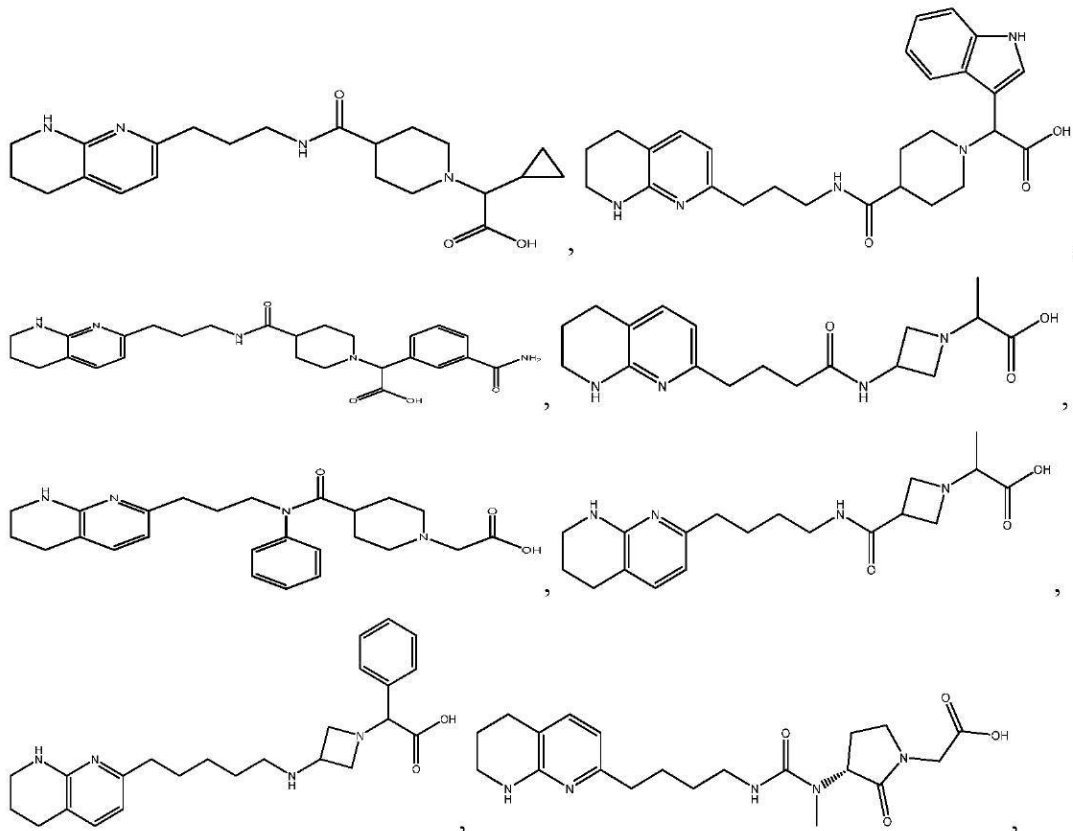
からなる群から選択される化合物に関する。

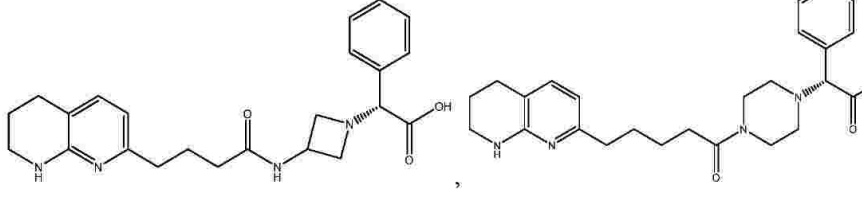
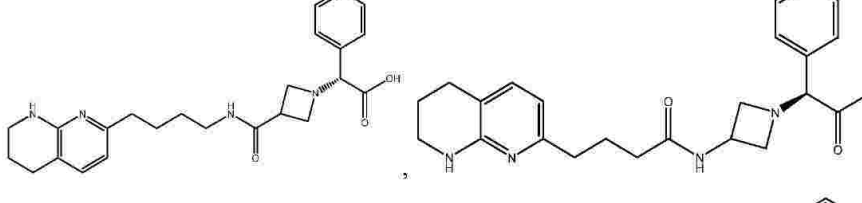
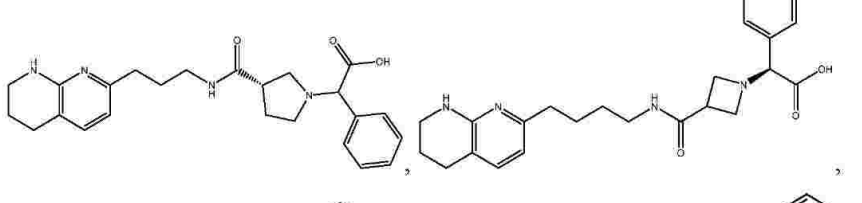
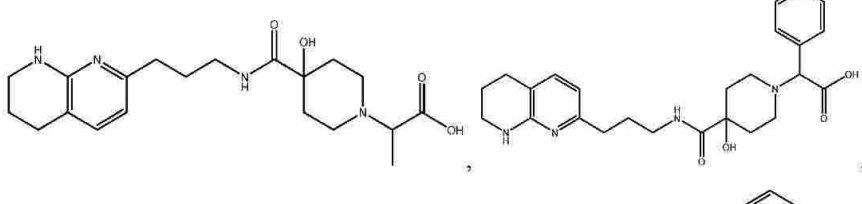
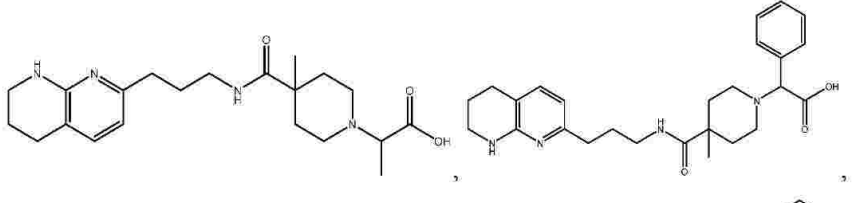
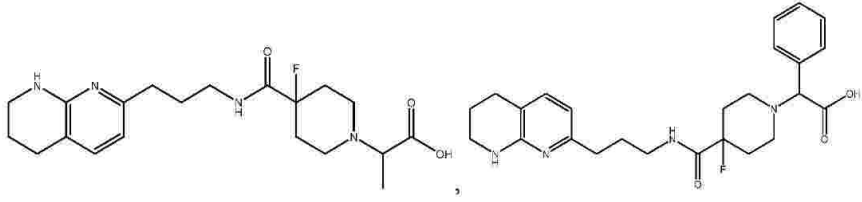
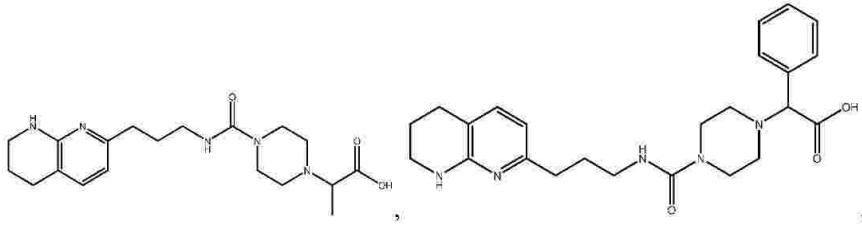
【0128】

ある特定の実施形態では、本発明は、

【0129】

【化38】





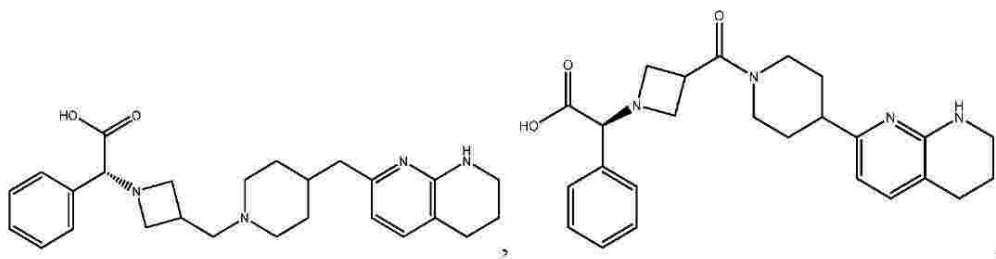
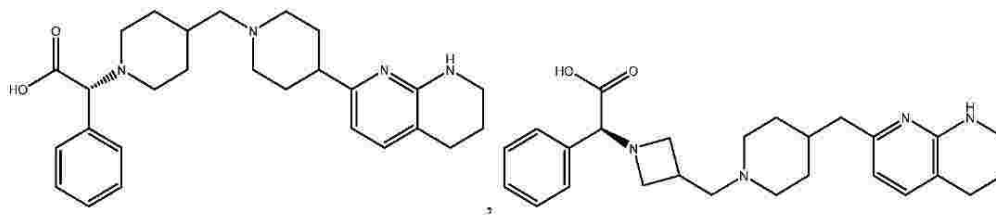
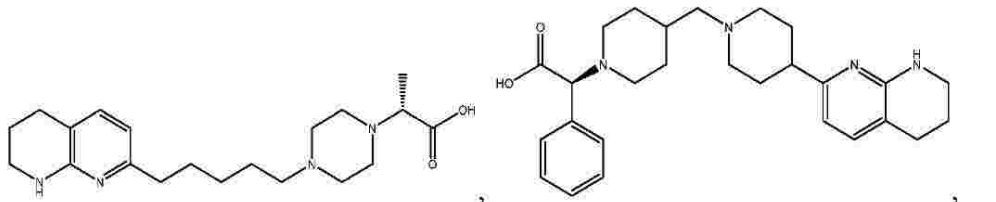
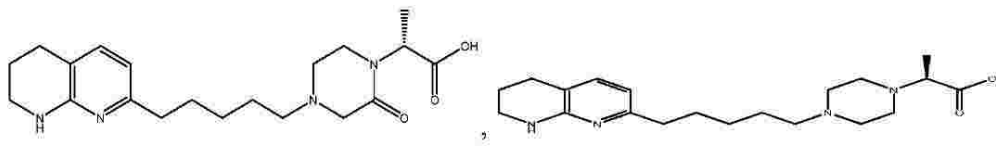
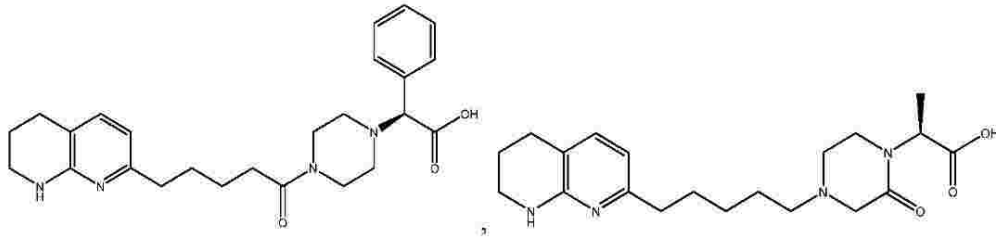
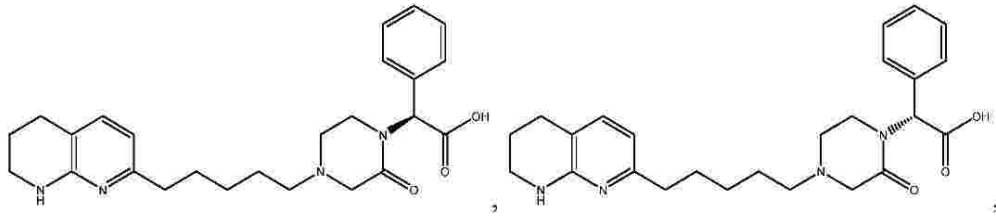
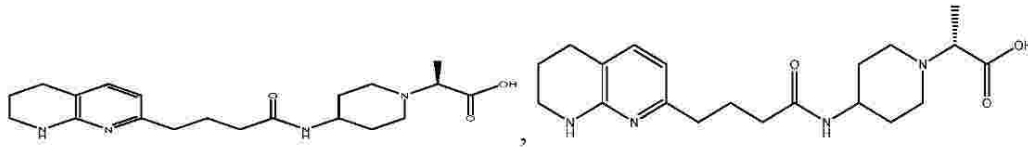
10

20

30

40

50



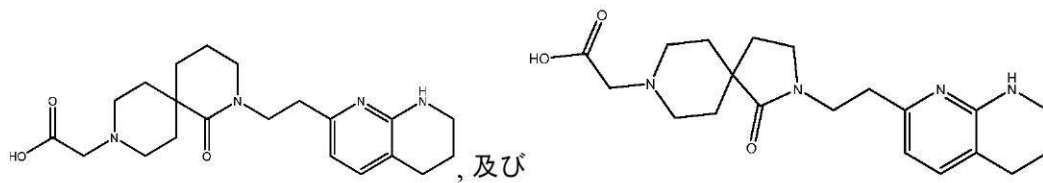
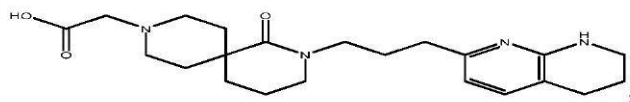
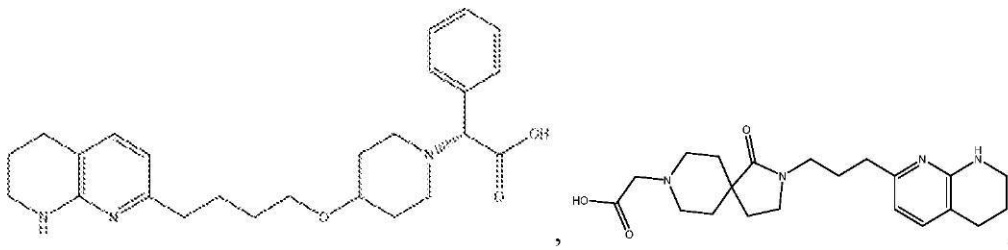
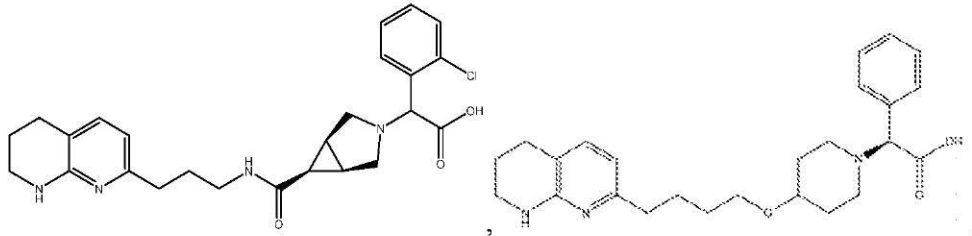
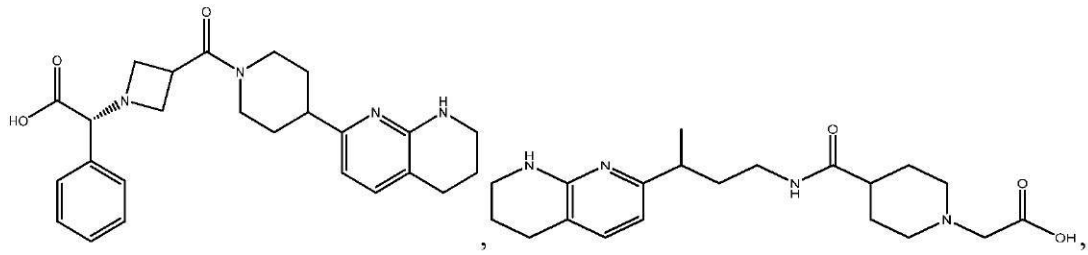
10

20

30

40

50



からなる群から選択される化合物に関する。

【0130】

ある特定の実施形態では、本発明は、

【0131】

10

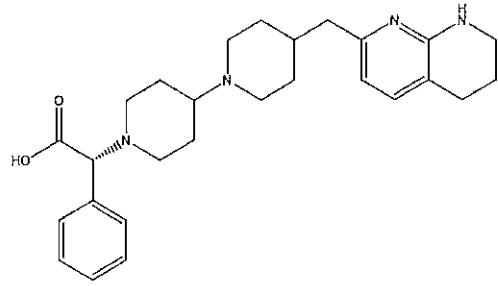
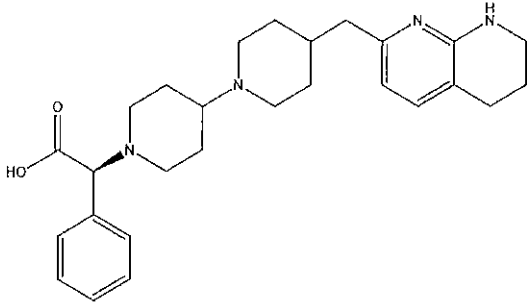
20

30

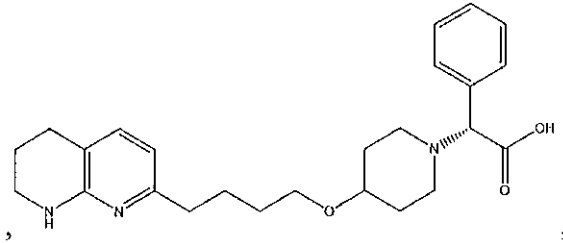
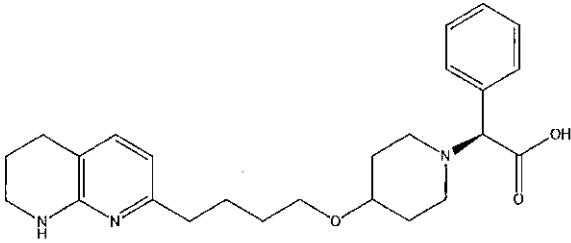
40

50

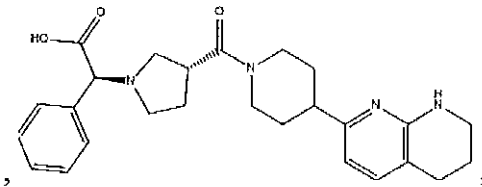
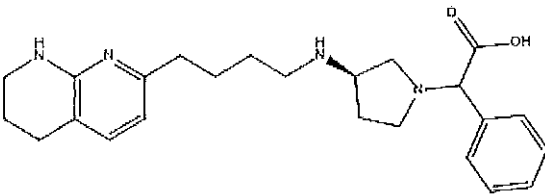
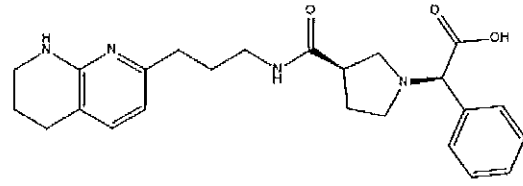
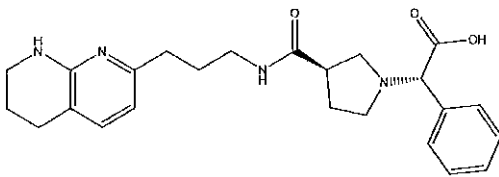
【化 3 9】



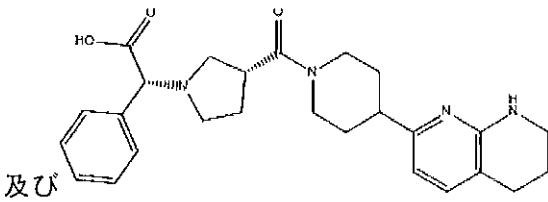
10



20



30



及び

からなる群から選択される化合物に関する。

【 0 1 3 2】

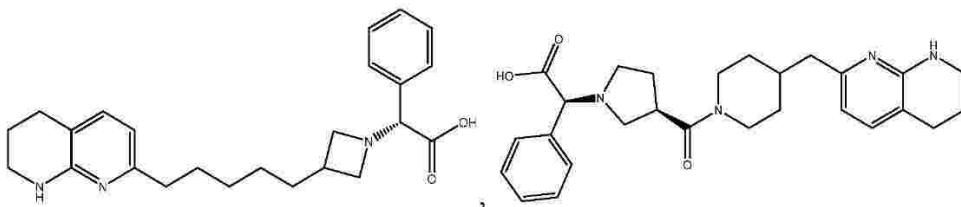
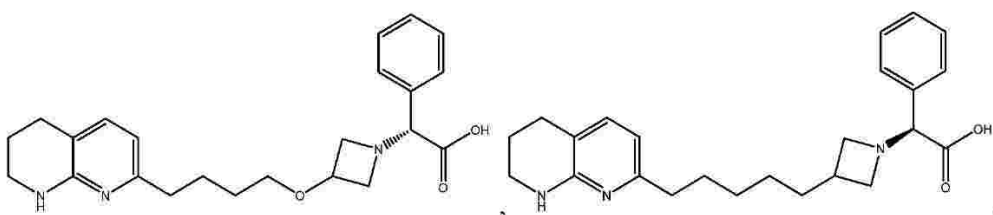
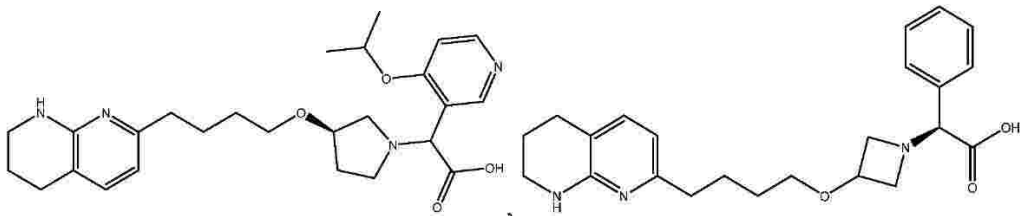
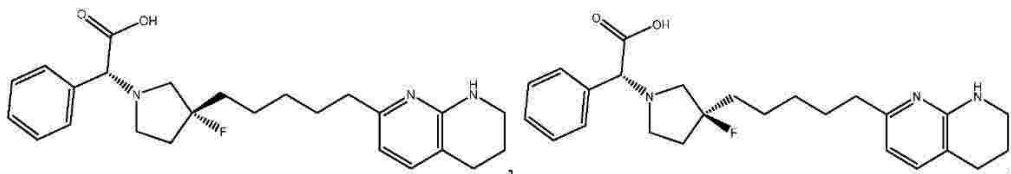
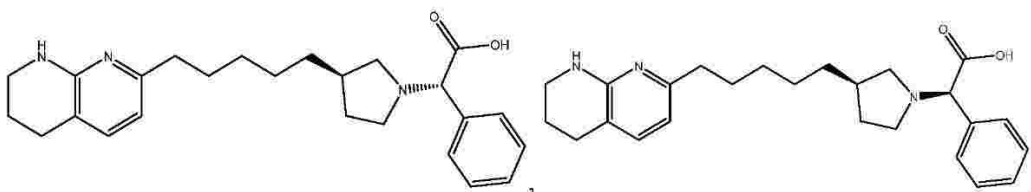
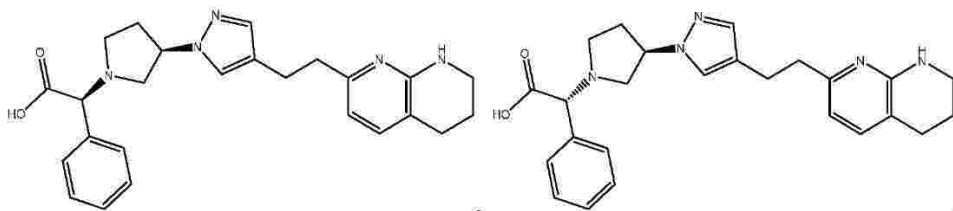
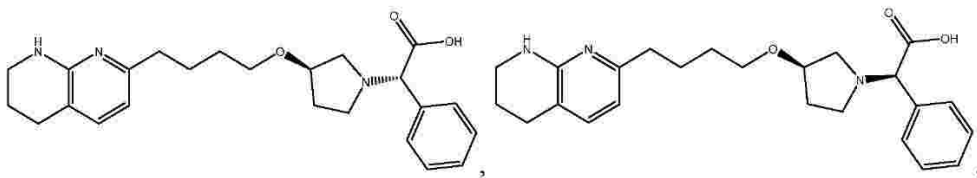
ある特定の実施形態では、本発明は、

【 0 1 3 3】

40

50

【化 4 0】



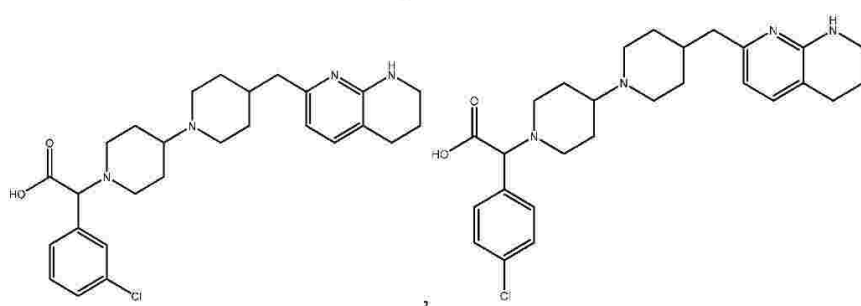
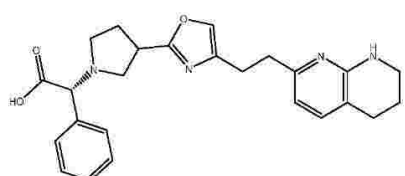
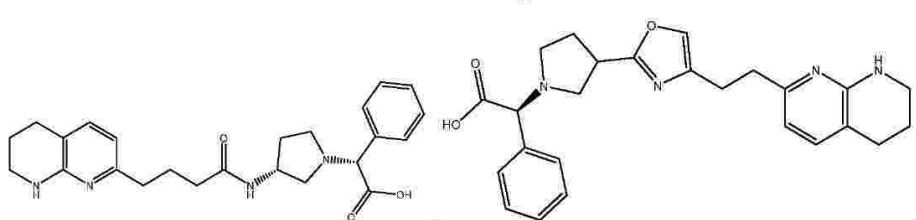
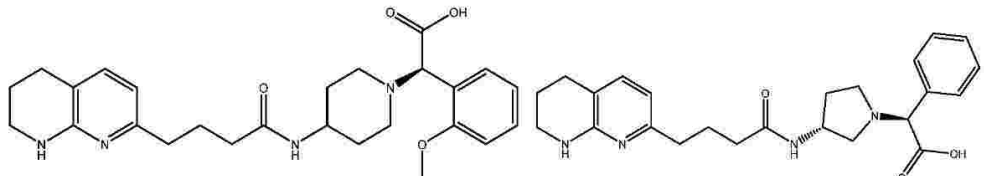
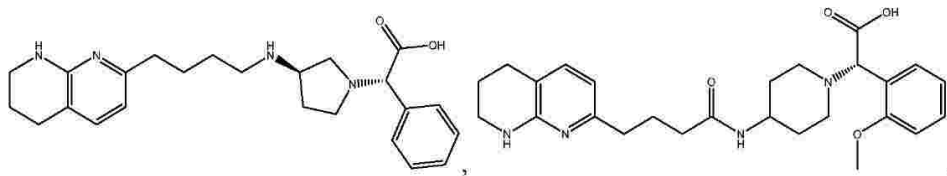
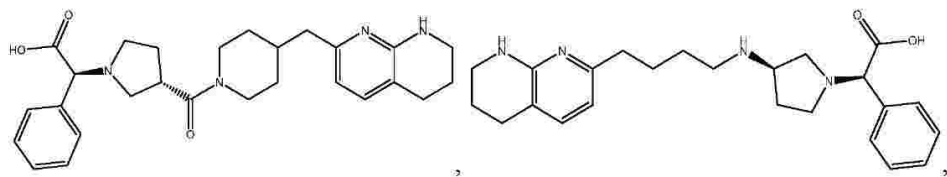
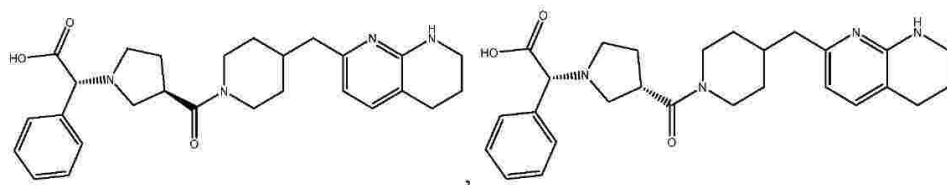
10

20

30

40

50



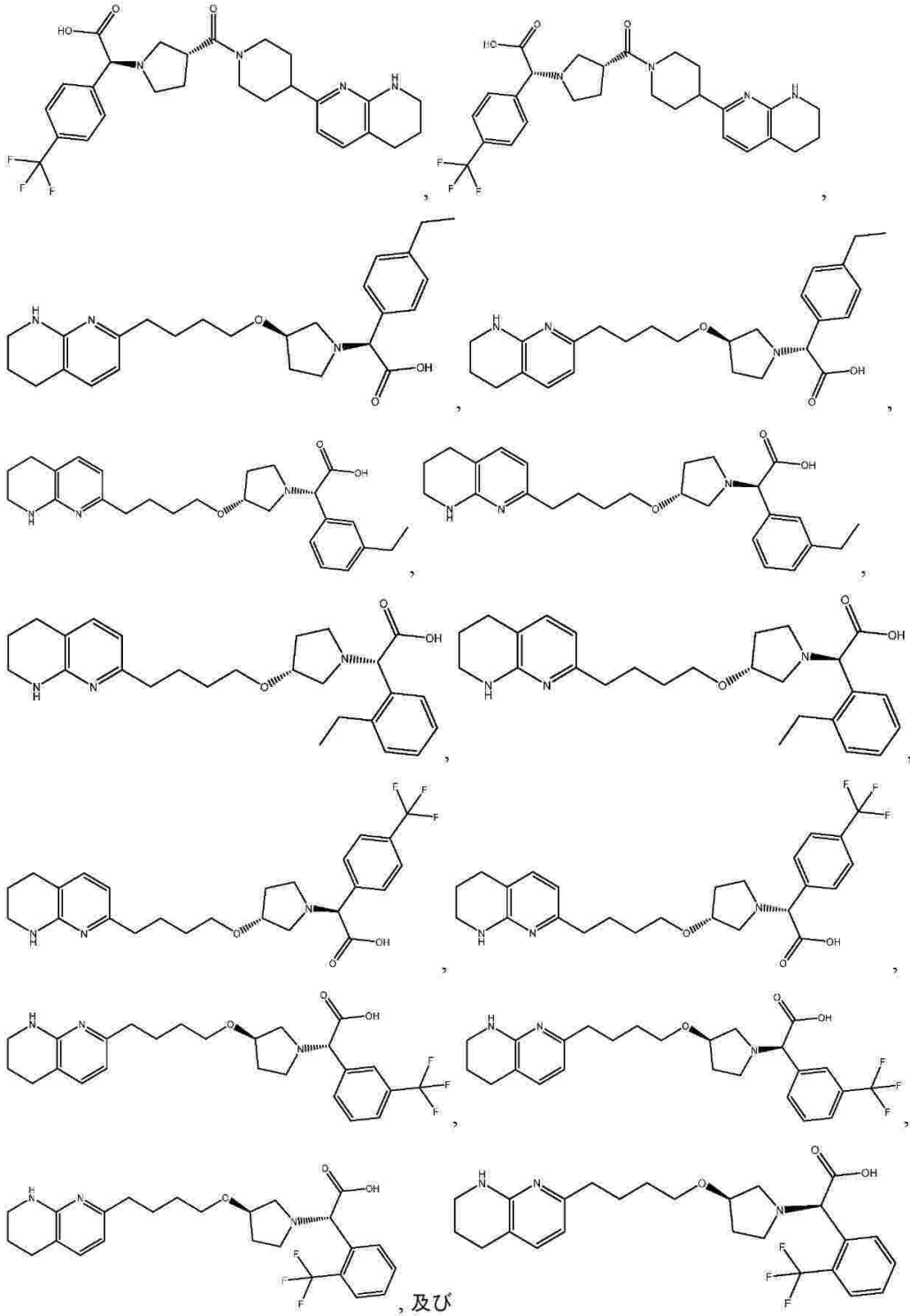
10

20

30

40

50



10

20

30

40

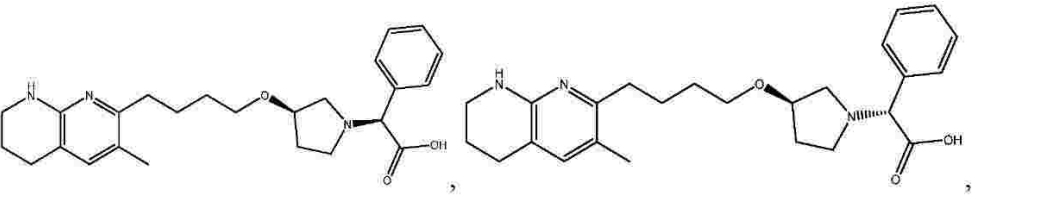
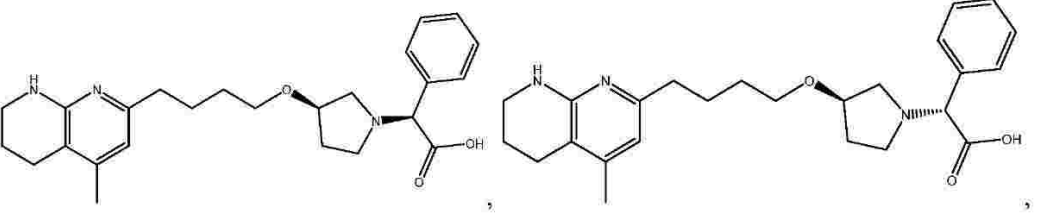
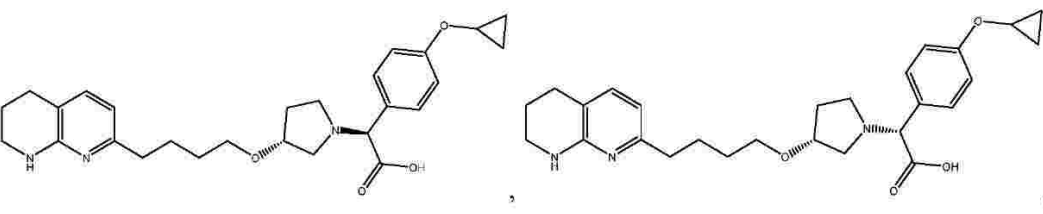
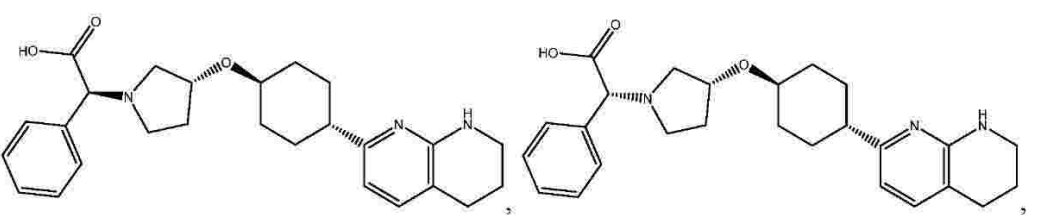
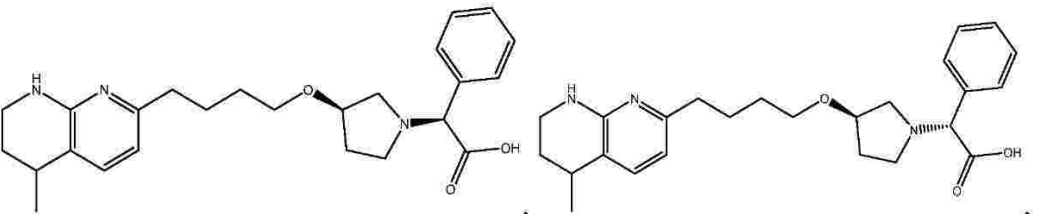
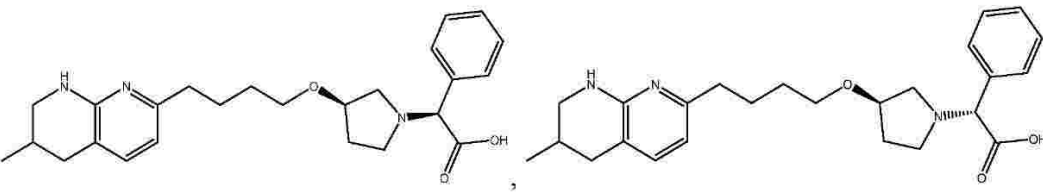
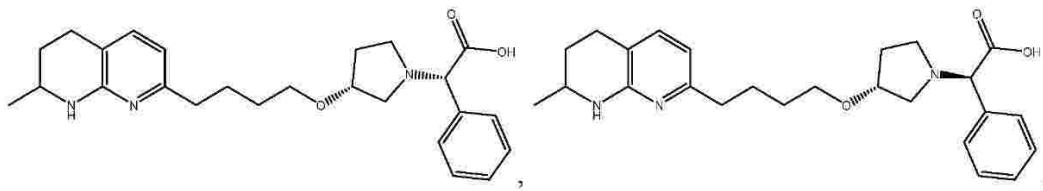
からなる群から選択される化合物に関する。

【 0 1 3 4 】

ある特定の実施形態では、本発明は、

【 0 1 3 5 】

【化 4 1】



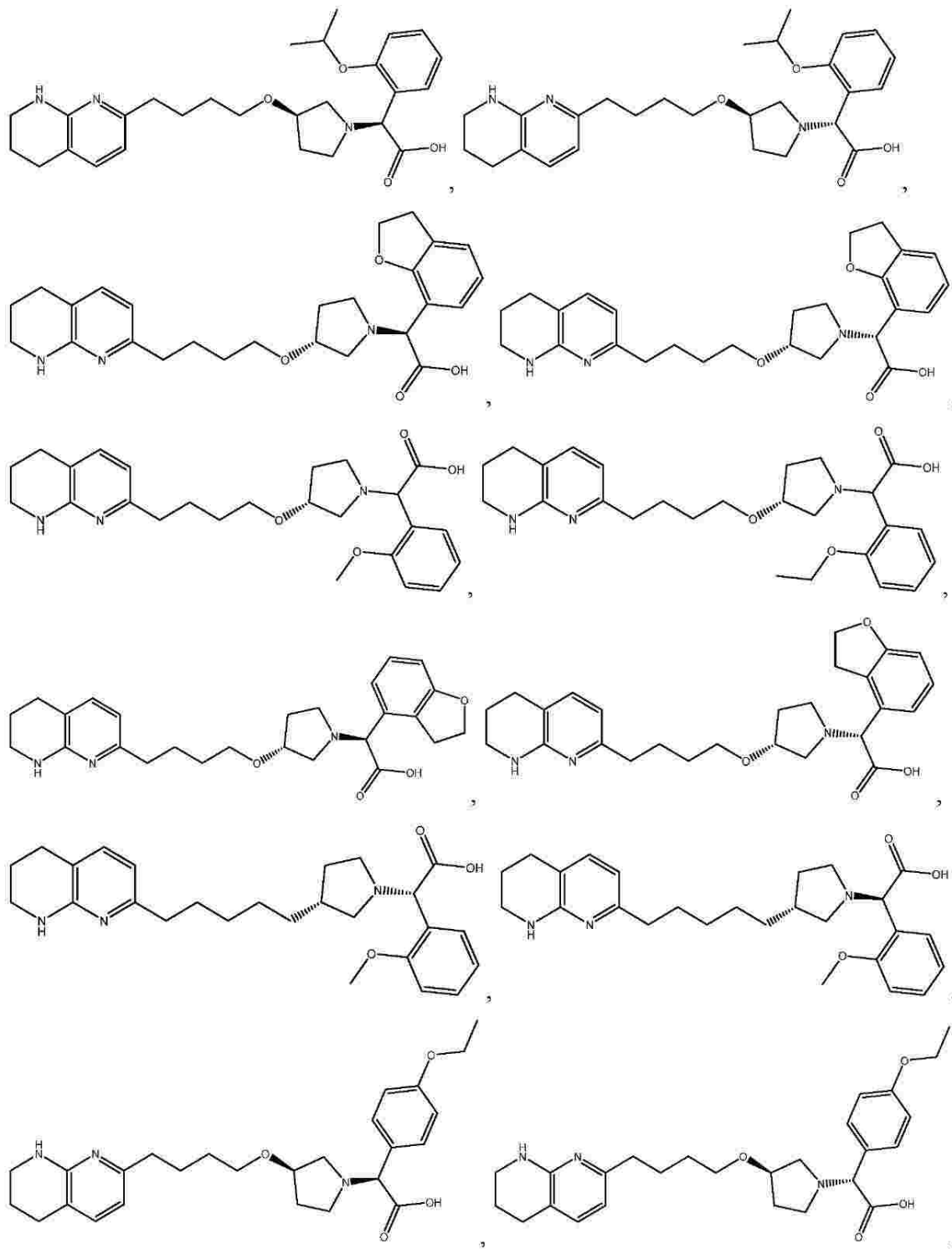
10

20

30

40

50



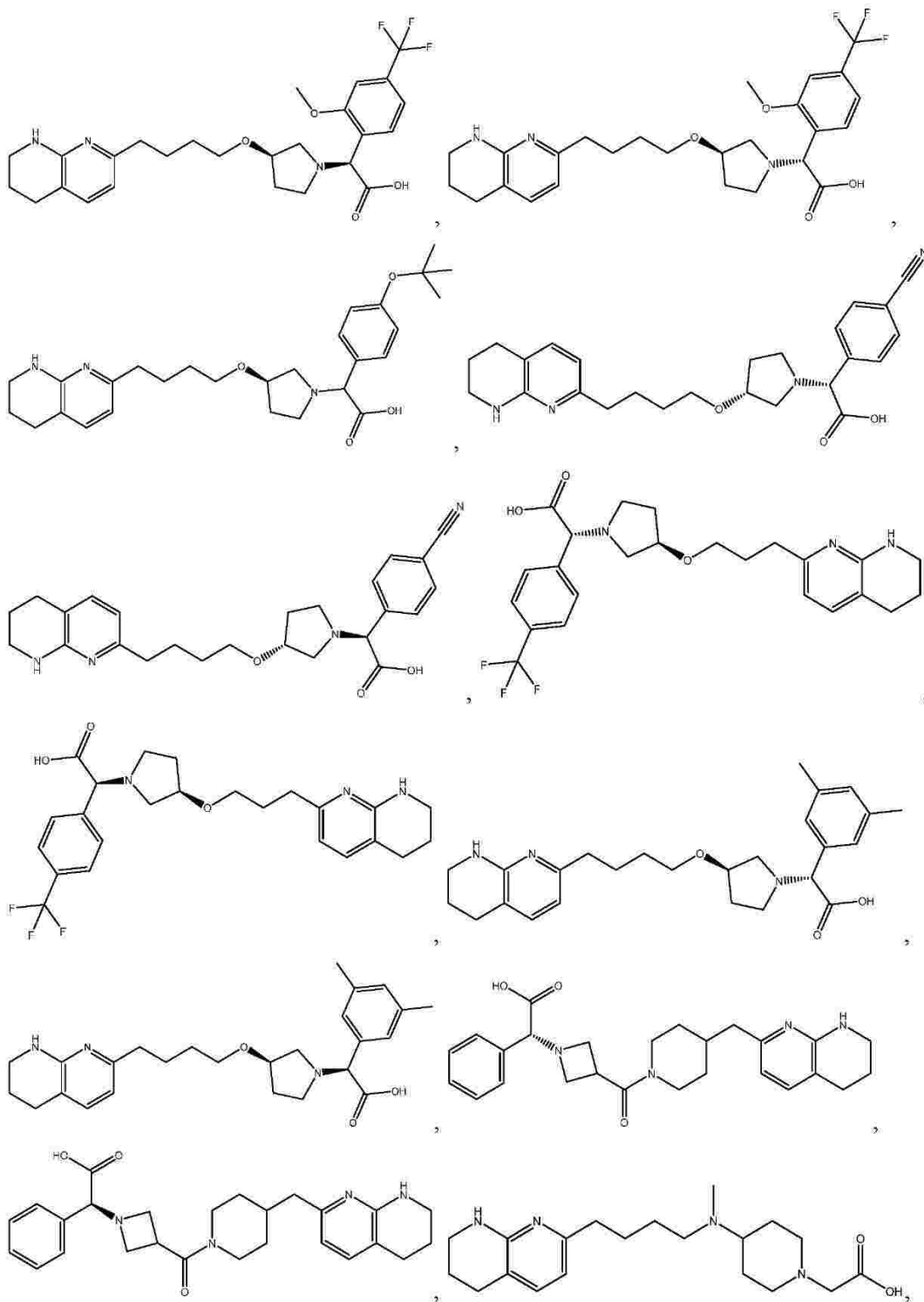
10

20

30

40

50



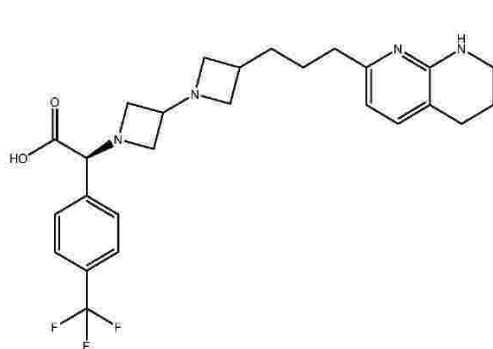
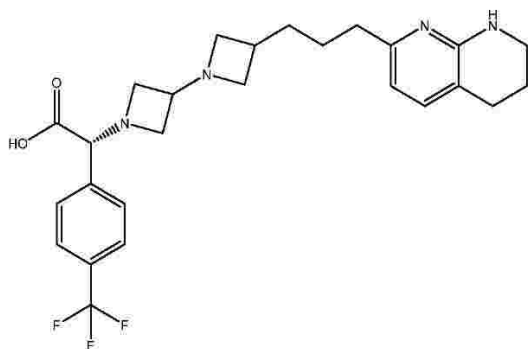
10

20

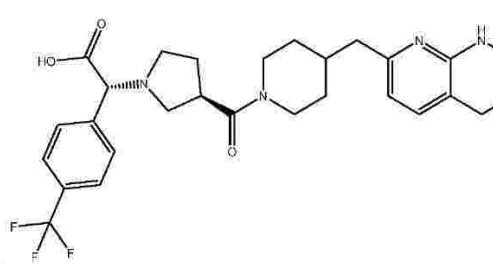
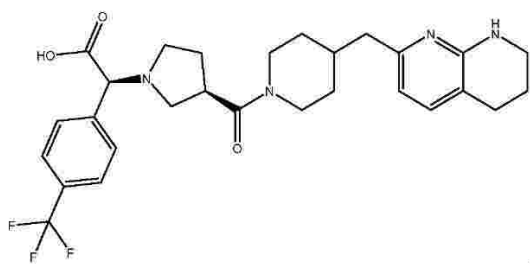
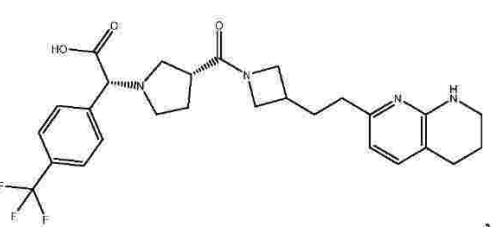
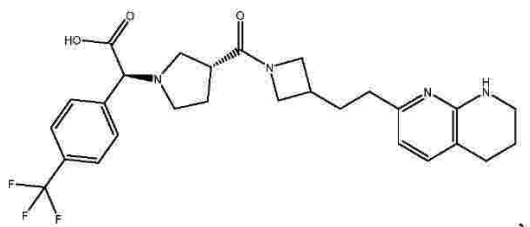
30

40

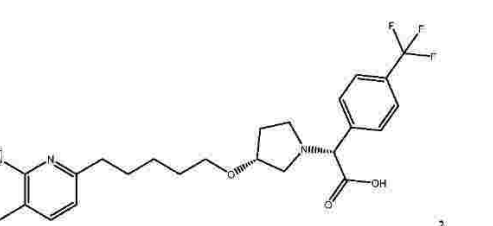
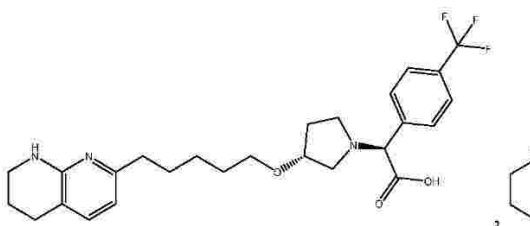
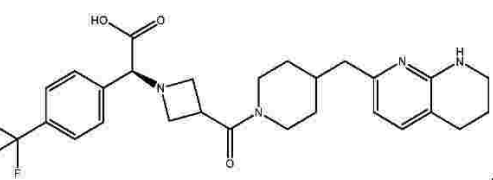
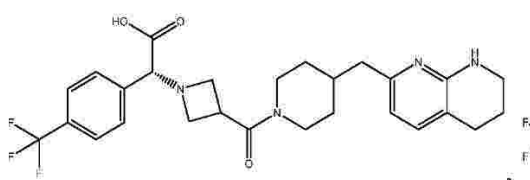
50



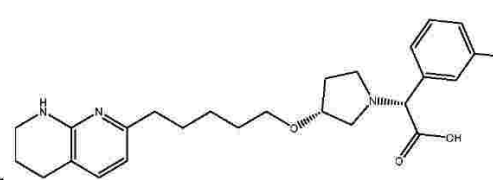
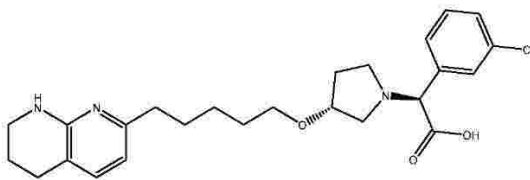
10



20

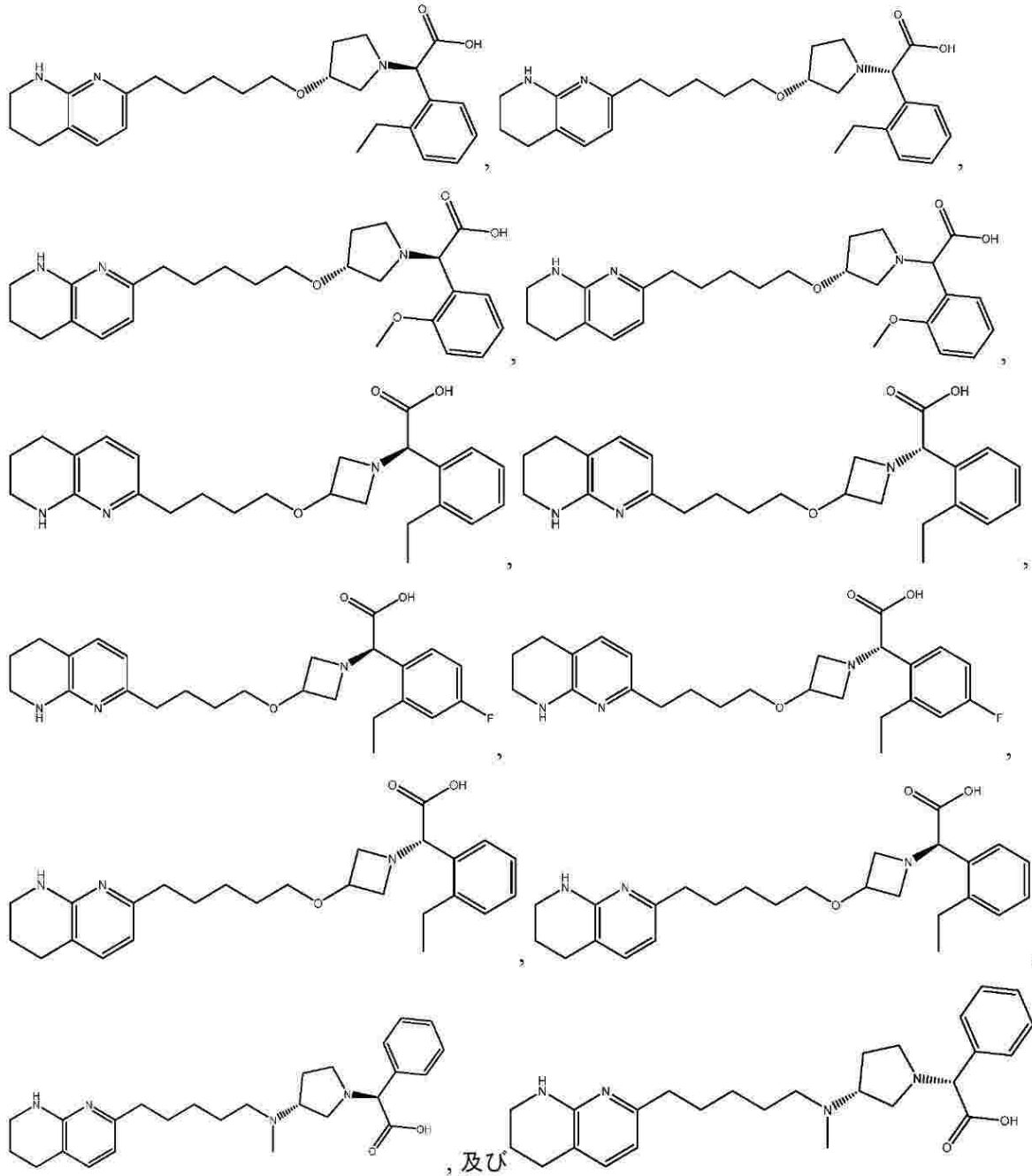


30



40

50



10

20

30

からなる群から選択される化合物に関する。

【0138】

例示的医薬組成物

ある特定の実施形態では、本発明は、上述の化合物のいずれか1つ、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【0139】

これに限定されないが、ヒトを含めた患者は、薬学的に許容される担体又は希釈剤の存在下、活性化合物又はその薬学的に許容されるプロドラッグ又は塩の有効量を患者に投与することにより処置することができる。活性物質は、任意の適当な経路、例えば、経口的に、非経口的に、静脈内に、皮内に、皮下に、又は局所的に、液体又は固体形態で投与することができる。

【0140】

薬物組成物中の活性化合物の濃度は、薬物の吸収、不活化及び排出速度並びに当業者に

40

50

公知の他の要因に依存することになる。用量値はまた、緩和すべき状態の重症度と共に変動することに注目されたい。任意の特定の対象に対して、特定の投与レジメンは、個々の必要性、及び組成物の投与を管理又は監督する人間の専門的判断に従い時間の経過と共に調整されるべきであり、本明細書に記載の濃度範囲は単なる例示に過ぎず、特許請求された組成物の範囲又は実施を限定することを意図しないことを更に理解されたい。活性成分は、1度に投与してもよいし、又は異なる時間間隔で投与されるいくつかのより少量の用量に分割してもよい。

【0141】

ある特定の実施形態では、活性化合物の投与モードは経口である。経口組成物は不活性希釈剤又は食用の担体を一般的に含む。これらは、ゼラチンカプセル剤に封入するか、又は圧縮して錠剤にすることができる。治療のための経口投与の目的のため、活性化合物を賦形剤に組み込み、錠剤、トローチ剤又はカプセル剤の形態で使用することができる。薬学的に適合性のある結合剤、及び/又はアジュバント材料を組成物の一部として含むことができる。

10

【0142】

錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などを、以下の成分、又は類似の性質の化合物のいずれかに含有することができる:結合剤、例えば、微結晶性セルロース、トラガカントガム若しくはゼラチンなど;賦形剤、例えば、デンプン若しくはラクトースなど、崩壊剤、例えば、アルギン酸、Primogel若しくはトウモロコシデンプンなど;滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム若しくはSterotesなど;流動促進剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素など;甘味剤、例えば、スクロース若しくはサッカリンなど;又は香味剤、例えば、ペパーミント、サルチル酸メチル、若しくはオレンジ香味料など。単位剤形がカプセル剤である場合、これは、上記の種類 material に加えて、液体担体、例えば、脂肪油などを含有することができる。加えて、単位剤形は、物理的形態の用量単位を修飾する様々な他の材料、例えば、糖コーティング、セラック、又は他の腸内薬剤を含有することができる。

20

【0143】

化合物は、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエハー、チューインガムなどの構成成分として投与することができる。シロップ剤は、活性化合物(複数可)に加えて、甘味剤としてスクロース又は甘味料、並びにある特定の保存剤、染料及び着色剤及び香味料を含有することができる。

30

【0144】

化合物又はその薬学的に許容されるプロドラッグ又は塩はまた、所望の作用を妨げない他の活性物質、又は所望の作用を補助する材料、例えば、これらに限定されないが、ヌクレオシド化合物を含む、抗生剤、抗真菌剤、抗炎症剤若しくは他の抗ウイルス剤などと混合することもできる。非経口、皮内、皮下、又は局所的塗布に対して使用される液剤又は懸濁剤は以下の構成成分を含むことができる:滅菌希釈剤、例えば、注射用の水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒など;抗菌剤、例えば、ベンジルアルコール又はメチルパラベンなど;抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなど;キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸など;緩衝剤、例えば、酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩など、及び張度の調節のための薬剤、例えば、塩化ナトリウム又はブドウ糖など。親調製物は、ガラス又はプラスチックで作製されたアンプル、使い捨てシリンジ又は複数回用量バイアルに封入することができる。

40

【0145】

静脈内に投与される場合、担体は生理的食塩水及びリン酸緩衝生理食塩水(PBS)を含む。

【0146】

ある特定の実施形態では、活性化合物は、身体からの急速な脱離から化合物を保護する担体、例えば、これらに限定されないが、インプラント及びマイクロカプセル化送達システムを含めた、制御放出性製剤などと共に調製される。生分解性の、生体適合性ポリマー、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオ

50

ルトエステル及びポリ乳酸などを使用することができる。例えば、胃酸による切断からの保護のため、腸溶性コーティング化合物を使用することができる。このような製剤の調製のための方法は当業者には明らかである。適切な材料はまた、商業的に得ることもできる。

【0147】

リポソーム懸濁剤(これらに限定されないが、ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を有する、感染細胞を標的とするリポソームを含む)もまた薬学的に許容される担体として好ましい。これらは、当業者に公知の方法に従い、例えば、米国特許第4,522,811号(参照により組み込まれている)に記載されているように調製することができる。例えば、リポソーム製剤は、適当な脂質(複数可)(例えば、ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイル(arachadoyl)ホスファチジルコリン、及びコレステロールなど)を無機溶媒に溶解し、次いでこれを蒸発させ、容器の表面上に乾燥した脂質の薄膜を残すことにより調製することができる。次いで、活性化化合物の水溶液を容器に導入する。次いで、容器を手動で回転させて、脂質材料を容器側から取り除き、脂質凝集物を分散させ、これによって、リポソーム懸濁剤を形成する。

10

【0148】

本発明の例示的方法

ある特定の実施形態では、本発明は、特発性肺線維症、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、固形腫瘍、血液腫瘍、臓器移植、アルポート症候群、間質性肺疾患、放射線誘発性線維症、プレオマイシン誘発性線維症、アスベスト誘発性線維症、インフルエンザ誘発性線維症、凝固誘発性線維症、血管損傷誘発性線維症、大動脈狭窄、及び心臓線維症からなる群から選択される疾患又は状態を処置する方法であって、上述の化合物のいずれか1つの治療有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法に関する。

20

【0149】

ある特定の実施形態では、投与される化合物は、

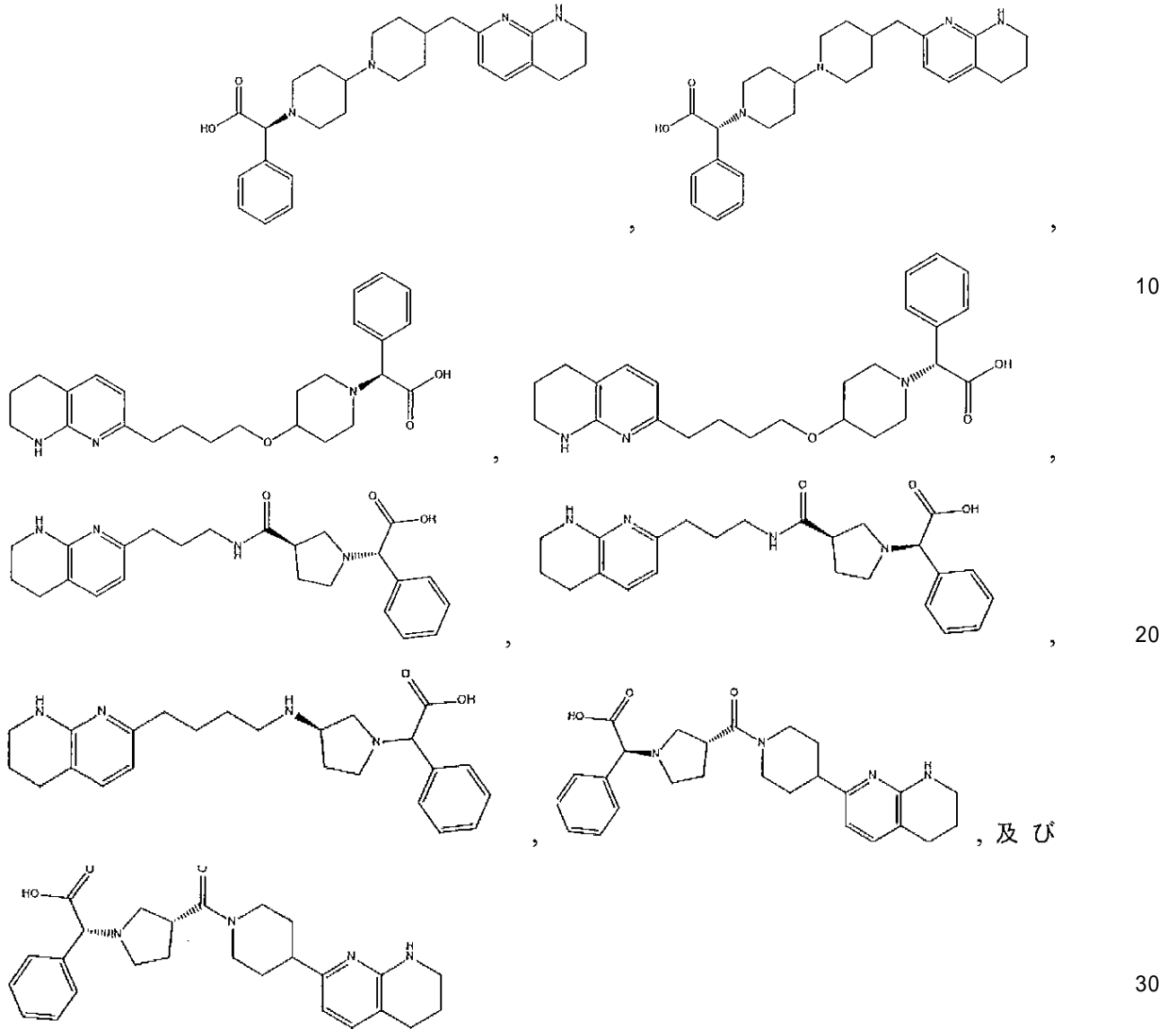
【0150】

30

40

50

【化 4 3】



からなる群から選択される。

【0151】

ある特定の実施形態では、本発明は、上述の方法のうちのいずれか1つに関し、疾患又は状態は固形腫瘍(肉腫、癌、及びリンパ腫)である。本発明に従い処置することができる例示的な腫瘍として、例えば、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、骨髄肉腫、軟骨肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、軟組織肉腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、気管支がん、前立腺がん、乳がん、膵臓がん、消化器がん、結腸がん、直腸がん、結腸癌、結腸直腸の腺腫、甲状腺がん、肝臓がん、肝内胆管がん、肝細胞がん、副腎がん、胃がん、胃のがん、グリア細胞腫(例えば、成人、小児脳幹、小児脳の星状細胞腫、小児視路及び視床下部)、神経膠芽細胞腫、子宮内膜がん、黒色腫、腎臓がん、腎盂がん、膀胱がん、子宮体部、子宮の子宮頸がん、膣がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、食道がん、脳がん(例えば、脳幹グリア細胞腫、小脳星状細胞腫、脳の星状細胞腫/悪性神経膠種、上衣細胞腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視路及び視床下部のグリア細胞腫)、唇及び口腔及び咽頭、喉頭、小腸、黒色腫、絨毛状結腸腺腫、新生物、上皮性質の新生物、リンパ腫(例えば、AIDSに関連するリンパ腫、パーキットリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、及び原発性中枢神経系リンパ腫)、乳房の癌、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線性角化上皮症、固形腫瘍を含む腫瘍疾患、頸部又は頭部の腫瘍、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄性化生を伴う骨髄線維症、ワルデンシュトレーム型マクログロ

40

50

ブリン血症、副腎皮質癌、AIDSに関連するがん、小児小脳星状細胞腫、小児小脳星状細胞腫、基底細胞癌、肝外胆管がん、悪性線維性組織球腫骨がん、気管支腺腫/カルチノイド、カルチノイド腫瘍、消化管カルチノイド腫瘍、原発性中枢神経系、小脳星状細胞腫、小児がん、上衣細胞腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼内黒色腫の眼のがん、網膜芽腫の眼のがん、胆嚢がん、消化管カルチノイド腫瘍、胚細胞腫瘍(例えば、頭蓋外、性腺外、及び卵巣)、妊娠性絨毛腫瘍、肝細胞がん、下咽頭がん、視床下部及び視路のグリア細胞腫、島細胞癌(内分泌性膵臓)、喉頭がん、骨/骨肉腫の悪性線維性組織球腫、髓芽腫、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、糖尿病前症、多発性骨髄腫/形質細胞新生物、菌状息肉腫、鼻腔及び副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、口のがん、口腔咽頭がん、卵巣上皮がん、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、島細胞膵臓がん、副甲状腺がん、褐色細胞腫、松果体芽腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、尿管移行性細胞がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、セザリー症候群、非黒色腫皮膚がん、メルケル細胞癌、扁平上皮癌、精巣がん、胸腺腫、妊娠性絨毛腫瘍、及びウィルムス腫瘍が挙げられる。

10

【0152】

ある特定の実施形態では、本発明は、疾患又は状態が血液腫瘍である、上述の方法のうちのいずれか1つに関する。本発明に従い処置することができる例示的な血液腫瘍として、例えば、急性リンパ性白血病、急性の骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、及び多発性骨髄腫が挙げられる。

【0153】

20

ある特定の実施形態では、本発明は、疾患又は状態が特発性肺線維症、全身性硬化症に伴う間質性肺疾患、筋炎に伴う間質性肺疾患、全身性エリテマトーデスに伴う間質性肺疾患、関節リウマチ、及び関連する間質性肺疾患からなる群から選択される、上述の方法のうちのいずれか1つに関する。

【0154】

ある特定の実施形態では、本発明は、疾患又は状態が糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎臓疾患からなる群から選択される、上述の方法のうちのいずれか1つに関する。

【0155】

ある特定の実施形態では、本発明は、疾患又は状態が非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、及び原発性硬化性胆管炎からなる群から選択される、上述の方法のうちのいずれか1つに関する。

30

【0156】

ある特定の実施形態では、本発明は、対象が哺乳動物である、上述の方法のうちのいずれか1つに関する。ある特定の実施形態では、本発明は、対象がヒトである、上述の方法のうちのいずれか1つに関する。

【0157】

例証

本発明はここで一般的に記載されているが、本発明のある特定の態様及び実施形態を例示する目的のためだけに含まれ、本発明を限定することを意図しない、以下の実施例を参照してより容易に理解される。

40

【実施例】

【0158】

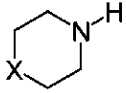
本発明の化合物の調製のための一般スキーム及び手順

R及びR₁の部分は、適当なエステル保護基であり、R₂、R₃、R₄、R₅及びR₆は、H又は適当な置換基であり、Lは適当なリンカーである。

【0159】

50

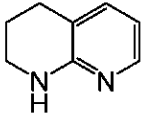
【化 4 4】



は、適当な場合によって置換されている3～12員のヘテロシクロアルキレンを表し、ピペリジン、ピペラジン、ピペラジノン、ピロリジン及びアゼチジンを含む。

【0 1 6 0】

【化 4 5】



10

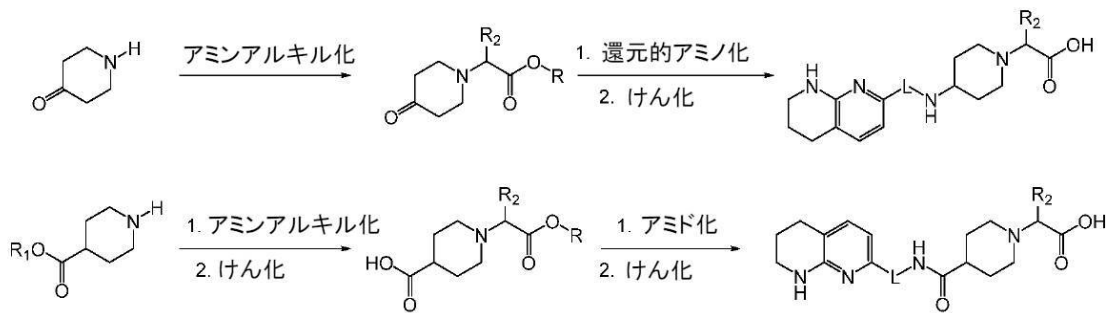
は、適当な場合によって置換されたテトラヒドロナフチリジン又は2-アミノピリジンを表す。

【0 1 6 1】

v 6阻害剤の合成のための一般スキーム

【0 1 6 2】

【化 4 6】

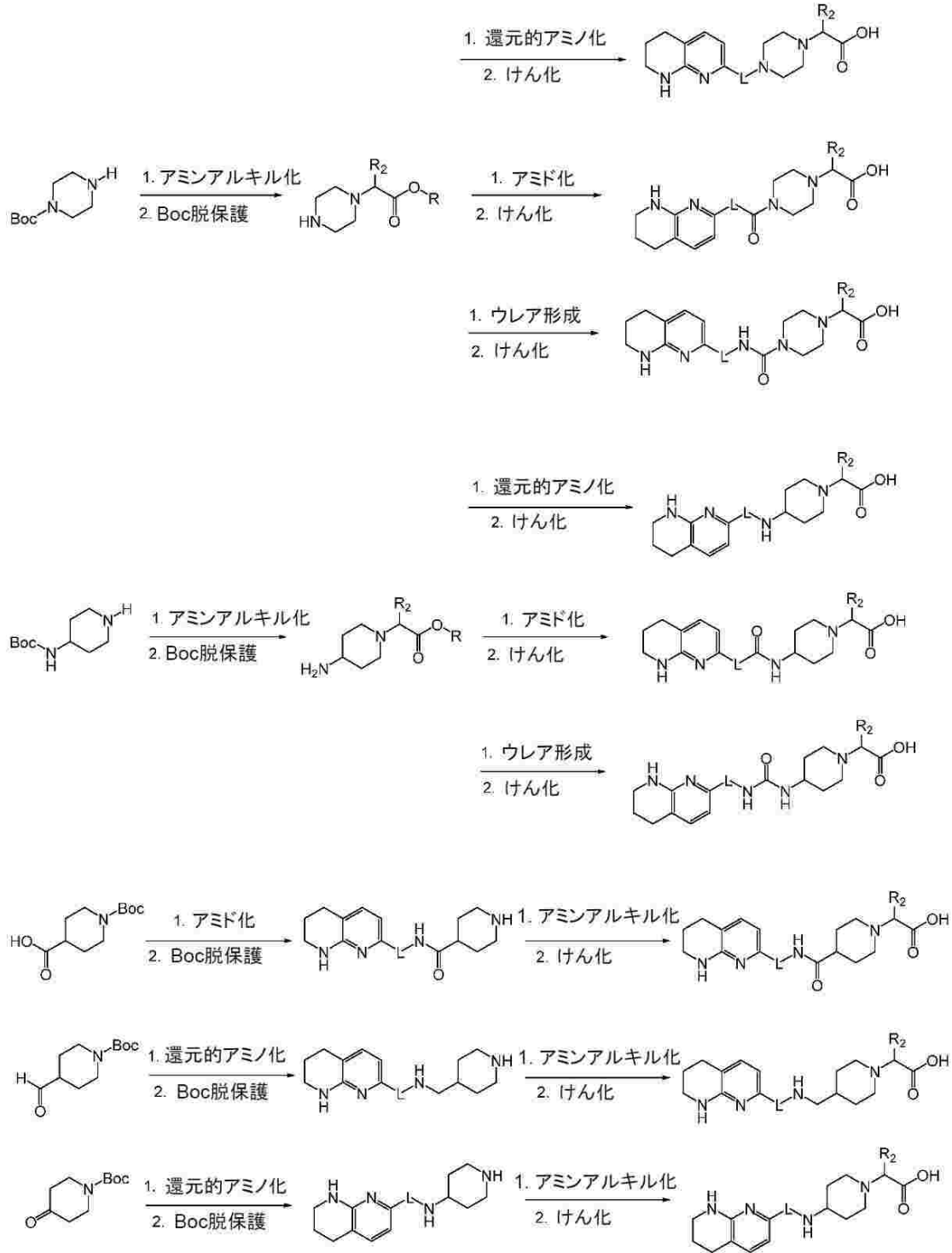


20

30

40

50



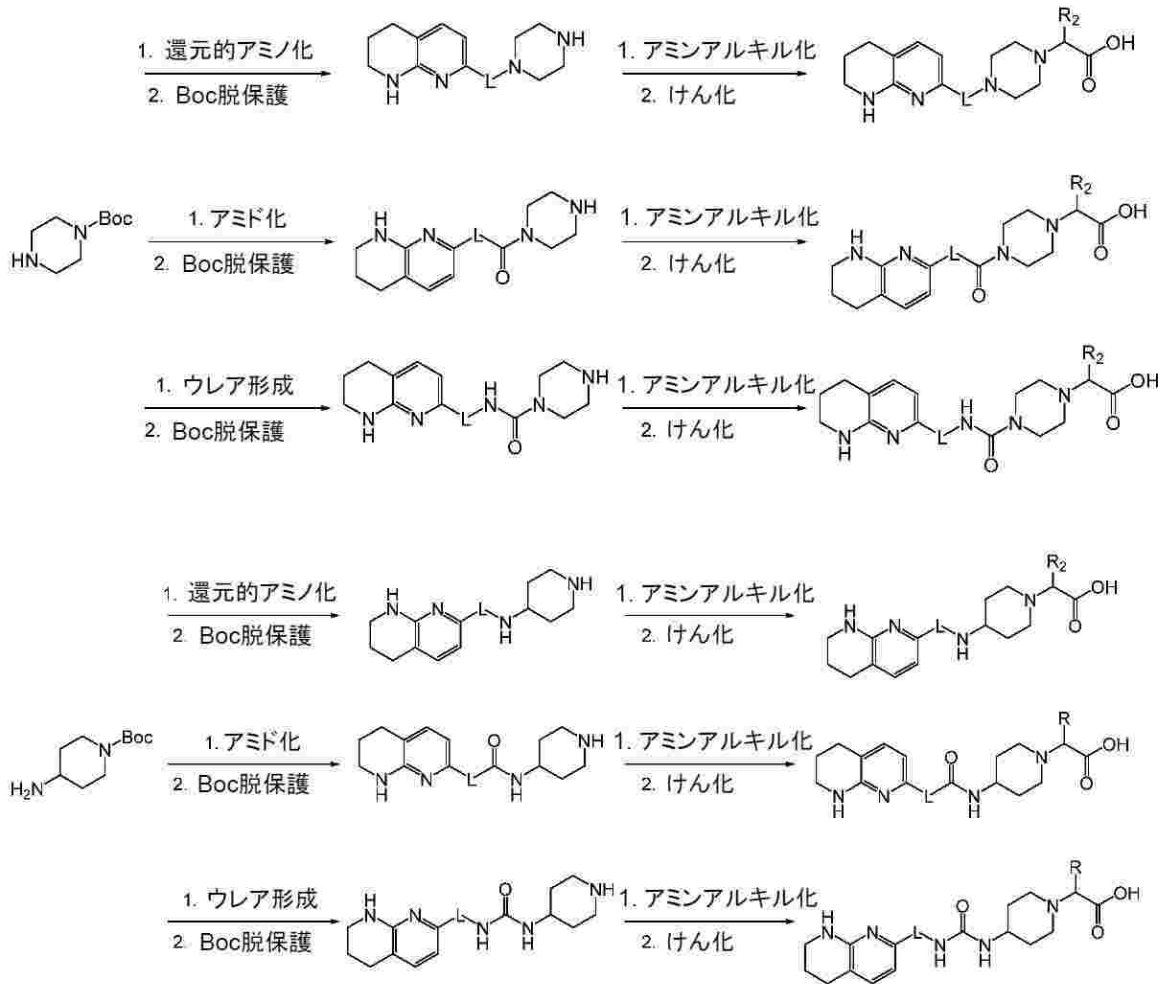
10

20

30

40

50



10

20

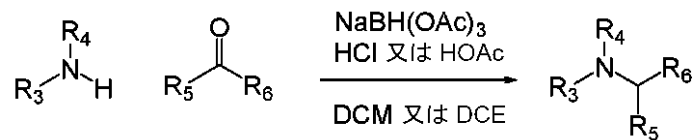
【 0 1 6 3 】

一般の手順

還元的アミノ化:

【 0 1 6 4 】

【 化 4 7 】



アミン(1当量)、アルデヒド又はケトン(1~1.2当量)、NaBH(OAc)₃(2~3当量)及びHCl又は酢酸(0.1~2当量)のDCM又はDCE(5~10mL/mmoleアミン)中混合物を、LC/MSによる完了まで室温で1~16時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮するか、又はワークアップを行い(水で希釈し、DCMで抽出し、合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した)、残渣をシリカゲルカラムで精製して、所望のアミン生成物を得た。

【 0 1 6 5 】

アミド結合の形成:

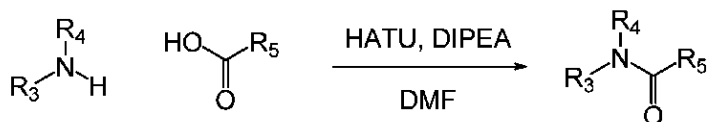
【 0 1 6 6 】

30

40

50

【化48】



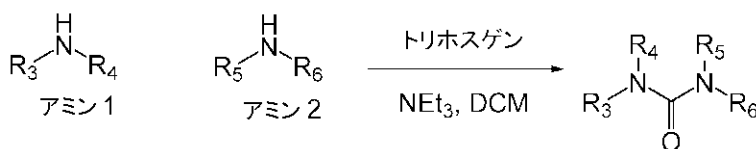
カルボン酸(1当量)、アミン(0.5~2当量)、HATU(1~2当量)及びDIEA(2~5当量)のDMF又はDCM(5~10mL/mmoleアミン)中混合物を、室温で16時間又はLC/MSによる完了まで攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製して、所望のアミド生成物を得た。

【0167】

ウレアの形成:

【0168】

【化49】



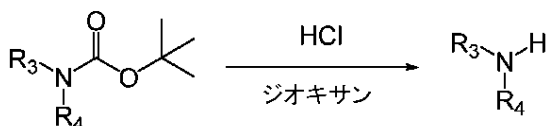
アミン1(1当量)及びトリエチルアミン(3~5当量)のDCM(5~10mL/mmoleアミン1)中溶液に、0 で、トリホスゲン(0.4~0.5当量)を加えた。反応物を30分~1時間攪拌し、次いでDCM(1~2mL/mmolのアミン1)中のアミン2(0.5~1.5当量)を加えた。反応物を室温で2~16時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、所望のウレアを得た。

【0169】

Bocの脱保護:

【0170】

【化50】



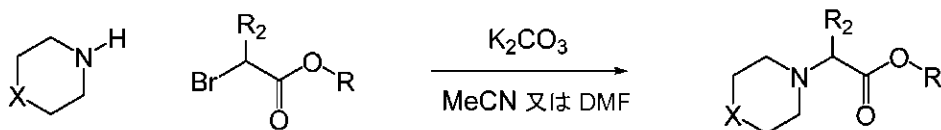
BOC保護したアミン(1当量)をジオキサン(5~20mL/mmolアミン)中HCl(5~20当量)で、室温で1~4時間で処理した。反応物を真空中で濃縮し、アミン生成物を粗原料のまま、又はシリカゲルカラムによる精製後に使用した。

【0171】

アミンアルキル化:

【0172】

【化51】



アミン(1当量)プロモアセテート(1~1.5当量)及びK₂CO₃(2~5当量)のMeCN又はDMF(3~10mL/mmoleアミン)中混合物を室温で4~16時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製して、所望のアミノ酢酸を得た。

【0173】

けん化:

10

20

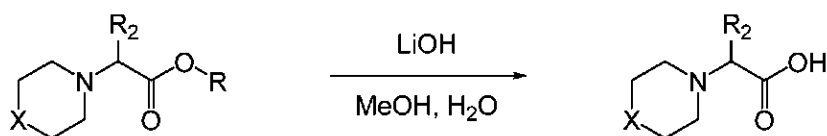
30

40

50

【0174】

【化52】



エステル(1当量)を、MeOH(3~10mL/mmolエステル)及び水(3~10mL/mmolエステル)中のLiOH-H₂O(3~5当量)で、室温で1~16時間処理した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をprep HPLCで精製して、所望のカルボン酸生成物を得た。

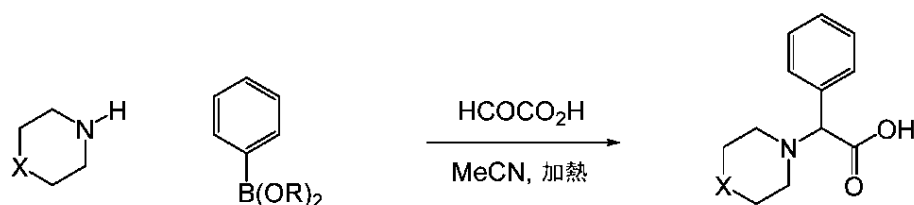
10

【0175】

ペタシス反応:

【0176】

【化53】



20

アミンアルキル化/けん化の順序の代替として、ある特定のアリール類似体を調製するためにペタシス反応を使用することができる。アミン(1当量)アリールボロン酸又はアリールボロン酸エステル(1~1.5当量)及び2-オキソ酢酸(1.5~2当量)のMeCN又はDMF(2~10mL/mmolアミン)中混合物を50~80℃で2~16時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をprep HPLCで精製して、所望のアミノ酢酸を得た。

【0177】

分析法

LC/MS分析法

214nm及び254nmでUV検出器モニタリングし、ESI+イオン化モードで、110~800amuの質量分析スキャンしながら、LC/MS条件を使用して、最終化合物を分析した。

30

【0178】

LC/MS A:カラム:XBridge C18、4.6×50mm、3.5µm;移動相:A 水(10mMアンモニウム水素炭酸塩)、B CH₃CN;勾配:5%~95%Bを1.4分間、次いで1.6分間保持;流速:1.8mL/分;オープン温度50℃。

LC/MS B:カラム:SunFire C18、4.6×50mm、3.5µm;移動相:A 水(0.01%TFA)、B CH₃CN;勾配:5%~95%Bを1.5分間、次いで1.5分間保持;流速:2.0mL/分;オープン温度50℃。

LC/MS C:カラム:XBridge C18、4.6×50mm、3.5µm;移動相:A 水(10mM炭酸水素アンモニウム)、B CH₃CN;勾配:5%~95%Bを1.5分間、次いで1.5分間保持;流速:1.8mL/分;オープン温度50℃。

40

LC/MS D:カラム:Poroshell 120EC-C138、4.6×30mm、2.7µm;移動相:A 水(0.01%TFA)、B CH₃CN(0.01%TFA);勾配:5%~95%Bを1.2分間、次いで1.8分間保持;流速:2.2mL/分;オープン温度50℃。

LC/MS E:カラム:XBridge C18、3.0×30mm、2.5µm;移動相:A 水(10mM炭酸水素アンモニウム)、B CH₃CN;勾配:5%~95%Bを1.5分間、次いで0.6分間保持;流速:1.5mL/分;オープン温度50℃。

LC/MS F:カラム:Agilent poroshell 120 EC-C18、4.6×50mm、2.7µm;A 水(0.1%ギ酸)、B CH₃CN(0.1%ギ酸);勾配5%~95%Bを4.0分間、次いで6.0分間保持;流速0.95mL/分;オープン温度50℃。

50

【 0 1 7 9 】

Prep-HPLC方法

粗製の試料をMeOHに溶解し、Gilson215装置、検出波長214nmを使用してprep HPLCで精製した。

Prep HPLC A:カラム:XBridge C18、21.2×250mm、10 μm;移動相:A 水(10mM炭酸水素アンモニウム)、B CH₃CN;勾配溶出:テキストの通り;流速:20mL/分。

Prep HPLC B:カラム:XBridge C18、21.2×250mm、10 μm;移動相:A 水(10mMギ酸)、B CH₃CN;勾配溶出:テキストの通り;流速:20mL/分。

Prep HPLC C:カラム:XBridge OBD C18、19×100mm、5 μm;移動相:A 水、B CH₃CN;勾配溶出:テキスト通り;流速:20mL/分。

10

【 0 1 8 0 】

Prep キラルSFC法

SFC-80(Thar、Waters)装置、検出波長214nmを使用して、ラセミ生成物を、キラルPrep SFCで個々のエナンチオマーに分離した:

Prep キラルSFC A:カラム:(R,R)-Whelk-O1、20×250mm、5 μm(Daical)、カラム温度:35、移動相:CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)=60/40、流速:80g/分、逆圧:100bar。

Prep キラルSFC B:カラム:AD 20×250mm、10 μm(Daical)、カラム温度:35、移動相:CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)=60/40、流速:80g/分、逆圧:100bar。

20

Prep キラルSFC C:カラム:AS 20×250mm、10 μm(Daical)、カラム温度:35、移動相:CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)=60/40、流速:80g/分、逆圧:100bar。

【 0 1 8 1 】

分析用キラルSFC法

SFC-80(Thar、Waters)装置、検出波長214nmを使用して、キラル生成物を、キラルSFCで分析した:

キラルSFC A:カラム:(R,R)-Whelk-O1、4.6×100mm、5 μm(Daical)、カラム温度:40、移動相:CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、定組成溶離:テキスト通り、流速:4g/分、逆圧:120bar。

キラルSFC B:カラム:AD 4.6×100mm、5 μm(Daical)、カラム温度:40、移動相:CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、定組成溶離:テキスト通り、流速:4g/分、逆圧:120bar。

30

キラルSFC C:カラム:AS 4.6×100mm、5 μm(Daical)、カラム温度:40、移動相:CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、定組成溶離:テキスト通り、流速:4g/分、逆圧:120bar。

キラルSFC D:カラム:OD 4.6×100mm、5 μm(Daical)、カラム温度:40、移動相:CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、定組成溶離:テキスト通り、流速:4g/分、逆圧:120bar。

キラルSFC E:カラム:Cellulose-SC4.6×100mm、5 μm(Daical)、カラム温度:40、移動相:CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、定組成溶離:テキスト通り、流速:4g/分、逆圧:120bar。

40

キラルSFC F:カラム:OZ 4.6×100mm、5 μm(Daical)、カラム温度:40、移動相:CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、定組成溶離:テキスト通り、流速:4g/分、逆圧:120bar。

キラルSFC G:カラム:IC 4.6×100mm、5 μm(Daical)、カラム温度:40、移動相:CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、定組成溶離:テキスト通り、流速:4g/分、逆圧:120bar。

キラルSFC H:カラム:AD 4.6×250mm、5 μm(SHIMADZU)、カラム温度:40、移動相:n-ヘキサン(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)、定組成溶離:テキスト通り、流速:1mL/分。

キラルSFC I:カラム:IC 4.6×250mm、5 μm(SHIMADZU)、カラム温度:40、移動相:

50

n-ヘキサン(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)、定組成溶離:テキスト通り、流速:1mL/分。
キラルSFC J:カラム:(S,S)-WheIk-O1 4.6 × 250mm、5 μm(SHIMADZU)、カラム温度:
40、移動相:n-ヘキサン(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)、定組成溶離:テキスト通り、流
速:1mL/分。キラルSFC K:カラム:OZ-H 4.6 × 250mm、5 μm(SHIMADZU)、カラム温
度:40、移動相:n-ヘキサン(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)、定組成溶離:テキスト通り、
流速:1mL/分。

キラルSFC L:カラム:キラルPAK IG 4.6 × 250mm、5 μm(SHIMADZU)、カラム温度:35
、移動相:n-ヘキサン(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)、定組成溶離:テキスト通り、流速:1
mL/分。

【0182】

10

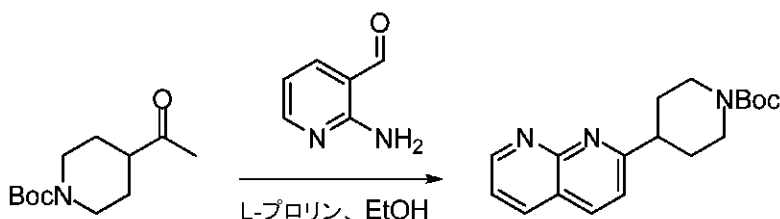
[実施例1]

2-(4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)
ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物1)の調製

ステップ1:tert-ブチル4-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0183】

【化54】



20

tert-ブチル4-アセチルピペリジン-1-カルボキシレート(2.0g、8.80mmol)、2-アミノ
ニコチンアルデヒド(1.1g、8.80mmol)及びL-プロリン(2.0g、17.60mmol)のEtOH(20
mL)中混合物を終夜加熱還流した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(pet
エーテル:EtOAc=1:1)で精製して、無色の油状物質として、tert-ブチル4-(1,8-ナフチリ
ジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.8g)を得た。収率30% (100%純度, UV =
214 nm, ESI 314.2 (M+H)⁺).

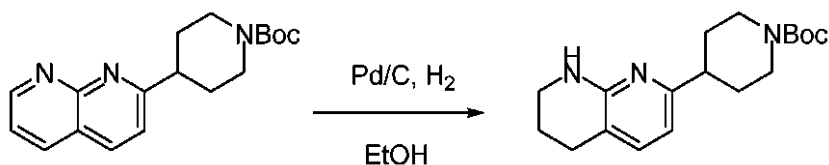
【0184】

30

ステップ2:tert-ブチル4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1
-カルボキシレート

【0185】

【化55】



40

Tert-ブチル4-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.8g、2.56
mmol)を、EtOH(20mL)中、バルーン水素下、室温で終夜、Pd-C(100mg、活性炭上10
)上で水素添加した。反応物を、セライトを介して濾過し、濃縮して、無色の油状物質と
して、粗製のtert-ブチル4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン
-1-カルボキシレート(800mg)を得、これを次のステップでそのまま使用した。収率98%
(95%純度, UV = 214 nm, ESI 318.2 (M+H)⁺).

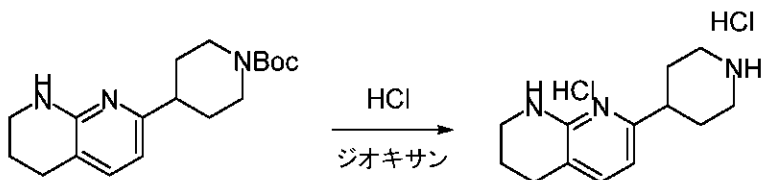
【0186】

ステップ3:7-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン二塩酸塩

【0187】

50

【化56】



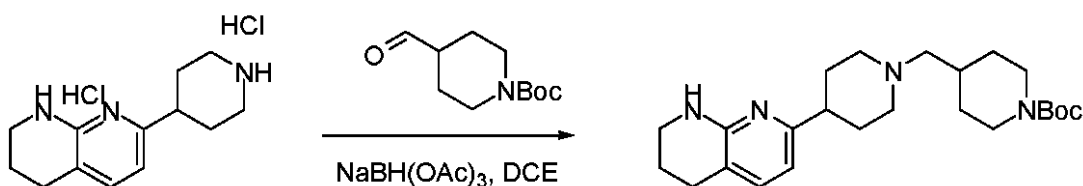
7-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン二塩酸塩(800mg、2.52mmol)を、室温で2時間、1,4-ジオキサン(4N、4mL)中HClで処理した。溶媒を真空中で除去して、白色の固体として、粗製の7-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン二塩酸塩(750mg)を得た。収率95% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 218.2 (M+H)⁺).粗生成物を次のステップでそのまま使用した。

【0188】

ステップ4:tert-ブチル4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0189】

【化57】



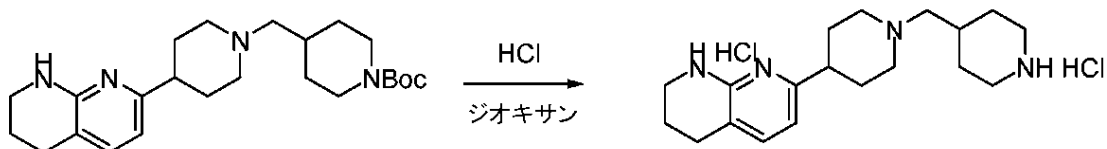
7-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン二塩酸塩(300mg、1.04mmol)及びtert-ブチル4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(220.6mg、1.03mmol)のDCE(5mL)中混合物を、窒素大気下、室温で15分間攪拌した。NaBH(OAc)₃(437mg、2.06mmol)を室温で加えた。反応混合物をもう1時間攪拌し、水(10mL)で希釈し、DCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLCで精製して、無色の油状物質として、tert-ブチル4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(148mg、収率:35%)を得た(90%純度、UV=214nm、ESI415.1(M+H)⁺)。

【0190】

ステップ5:7-(1-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン二塩酸塩

【0191】

【化58】



Tert-ブチル4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(148mg、0.36mmol)を、HClの1,4-ジオキサン(4N、2mL)中溶液で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去して、白色の固体として、粗製の7-(1-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン二塩酸塩(135mg粗製)を得た。収率95% (ESI 315.2 (M+H)⁺).粗生成物を次のステップでそのまま使用した。

【0192】

ステップ6:メチル2-(4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン

10

20

30

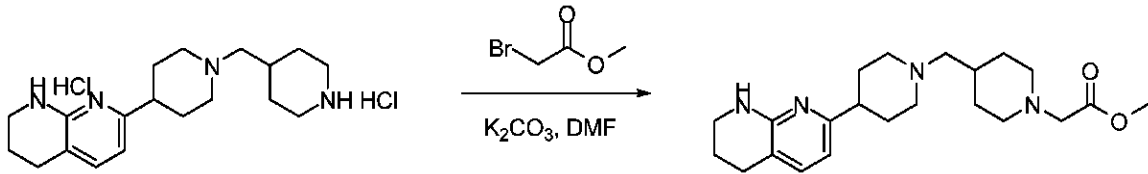
40

50

-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)アセテート

【0193】

【化59】



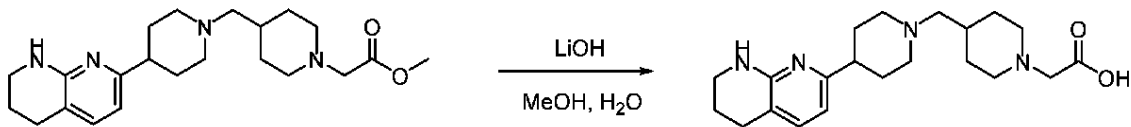
7-(1-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン二塩酸塩(135mg粗製)、メチル2-ブロモアセテート(64mg、0.42mmol)及び K_2CO_3 (138mg、1.0mmol)の無水DMF(5mL)中混合物を室温で5時間攪拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC A(33~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、メチル2-(4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)アセテート(54mg、52%収率)を得た。(91%純度、UV=254nm、ESI 387.2(M+H)⁺)

【0194】

ステップ7:2-(4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物1)

【0195】

【化60】



メチル2-(4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)アセテート(54mg、0.14mmol)を、MeOH(3mL)及び H_2O (1mL)中LiOH(21mg、0.5mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(33~65%MeCN)で精製して、白色の固体として化合物1(15mg、29%収率)を得た。LC/MS D: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 0.38分, ESI 373.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 4H), 3.53 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.06 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.79 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 7H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.68 (d, J = 12.2 Hz, 2H).

【0196】

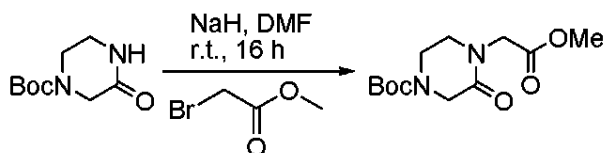
[実施例2]

2-(2-オキソ-4-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物2)の調製

ステップ1:tert-ブチル4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

【0197】

【化61】



tert-ブチル3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート(5.00g、25.0mmol)のDMF(50

10

20

30

40

50

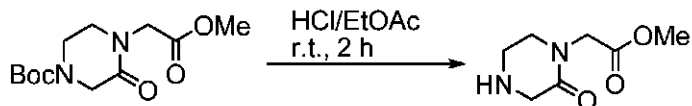
mL)中溶液に、0 でNaH(鉱油中60%、1.20g、30.0mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌し、次いでメチル2-プロモアセテート(2.60mL、27.5mmol)を加えた。反応物を室温で16時間攪拌し、次いでH₂O(50mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc5:1~2:1)で精製して、無色の油状物質として所望の化合物(4.0g)を生成した。収率59% (86%純度, UV = 214 nm, ESI 217.0 (M+H) +).

【0198】

ステップ2:メチル2-(2-オキソピペラジン-1-イル)アセテート

【0199】

【化62】



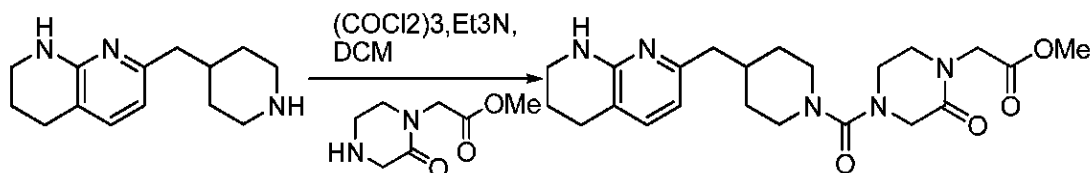
Tert-ブチル4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート(2.50g、9.18mmol)を、HCl/EtOAc(4.0M、20mL)の溶液で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、オフホワイト色の固体として所望の生成物メチル2-(2-オキソピペラジン-1-イル)アセテート(1.50g)を得た。収率98% (88%純度, UV = 214 nm, ESI 173.1 (M+H) +).

【0200】

ステップ3:メチル2-(2-オキソ-4-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)アセテート

【0201】

【化63】



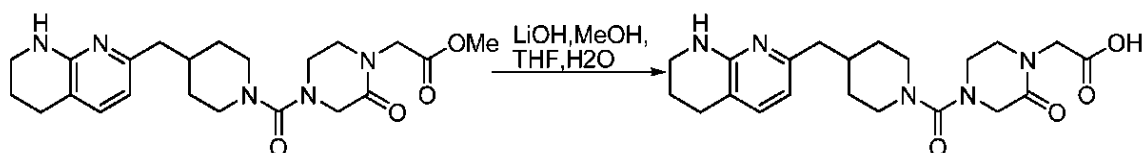
7-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン(200mg、0.75mmol)及びトリエチルアミン(300mg、2.96mmol)のDCM(10mL)中混合物に、0 でトリホスゲン(111mg、0.37mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌し、次いでDCM(5.0mL)中のメチル2-(2-オキソピペラジン-1-イル)アセテート(187mg、0.90mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、オフホワイト色の固体として、所望の生成物(300mg)を得た。収率93% (81%純度, UV = 214 nm, ESI 430.3 (M+H) +).

【0202】

ステップ4:2-(2-オキソ-4-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物2)

【0203】

【化64】



メチル2-(2-オキソ-4-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)アセテート(300mg、0.70mmol)を、THF/Me

10

20

30

40

50

OH/水(5mL/5mL/5mL)中のLiOH-H₂O(117mg、2.79mmol)で、室温で16時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLCB(30~55%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物2(88mg)を得た。収率23%。LC/MS D: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 0.939分, ESI 416.1 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.15 (0.25 H, HCOOH), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.39-3.38 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.37-2.39 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 3H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H)。

【0204】

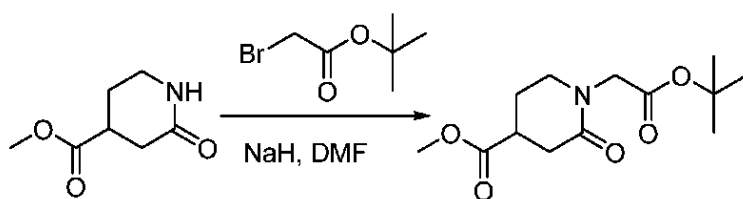
[実施例3]

2-(2-オキソ-4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物3)の調製

ステップ1:メチル1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-オキソピペリジン-4-カルボキシレート

【0205】

【化65】



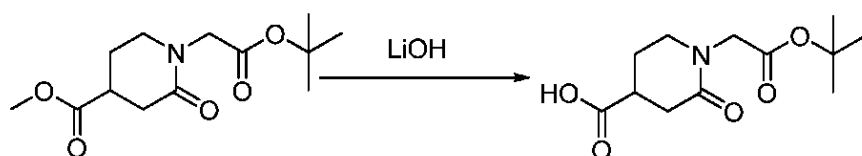
メチル2-オキソピペリジン-4-カルボキシレート(2.90g、18.4mmol)のDMF(30mL)中溶液に、0 で、NaH(鉱油中60%、886mg、22.1mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌し、次いで、2-ブロモ酢酸tert-ブチル(4.32g、22.1mmol)を加えた。反応物を室温で16時間攪拌し、次いで水(20mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×5)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc4:1)で精製して、無色の油状物質として、メチル1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-オキソピペリジン-4-カルボキシレート(1.5g)を得た。収率30% (90%純度, UV = 214 nm, ESI 216.1 (M+H)⁺)。

【0206】

ステップ2:1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-オキソピペリジン-4-カルボン酸

【0207】

【化66】



メチル1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-オキソピペリジン-4-カルボキシレート(1.00g、3.68mmol)を、THF/MeOH/水(20mL/20mL/20mL)中のLiOH-H₂O(201mg、4.79mmol)で、室温で16時間処理した。混合物を水性HCl(3.0M、10mL)でpH約5に調節し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、淡黄色の油状物質として、所望の生成物1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-オキソピペリジン-4-カルボン酸(900mg)を得た。収率95% (85%純度, UV = 214 nm, ESI 202.0 (M+H)⁺)。

【0208】

ステップ3:tert-ブチル2-(2-オキソ-4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イ

10

20

30

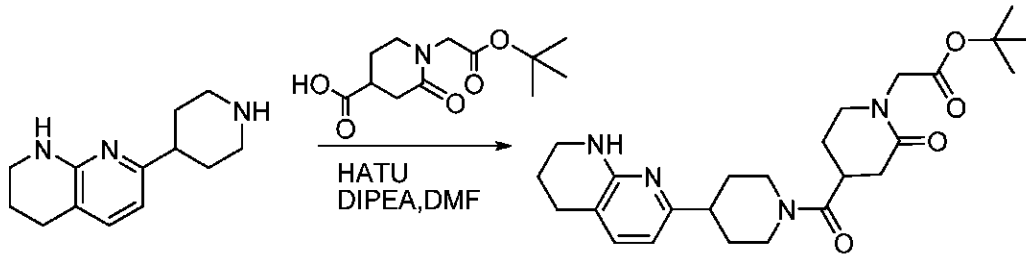
40

50

ル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)アセテート

【0209】

【化67】



10

1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-オキソピペリジン-4-カルボン酸(150mg、0.58mmol)及び7-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン(178mg、0.70mmol)、DIEA(500mg、3.87mmol)及びHATU(450mg、1.18mmol)のDMF(5.0mL)中混合物を50℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、淡黄色の油状物質として、所望の生成物(150mg)を得た。収率56%(86%純度、UV = 214 nm, ESI 457.4 (M+H) +)。

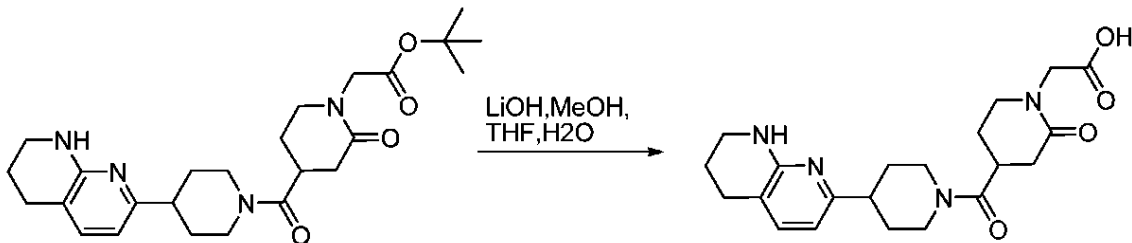
【0210】

ステップ4:2-(2-オキソ-4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物3)

20

【0211】

【化68】



30

Tert-ブチル2-(2-オキソ-4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)アセテート(150mg、0.33mmol)を、THF/MeOH/水(5mL/5mL/5mL)中のLiOH-H₂O(69mg、1.64mmol)で、室温で16時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC(B33~50%MeCN)で精製して、白色の固体として、所望の生成物、化合物3(20mg、15%収率)を得た。LC/MS D: 96%純度、UV = 214 nm, Rt = 1.373分, ESI 401.1 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.14 (0.15 H, HCOOH), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38-6.36 (m, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 5H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 4H), 2.40-2.26 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 5H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 1H).

40

【0212】

【実施例4】

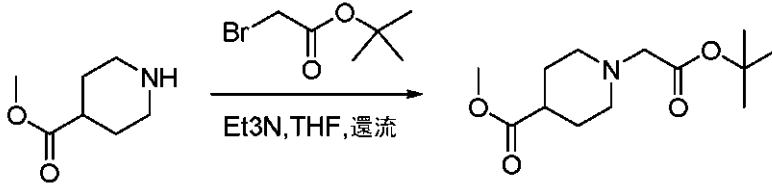
2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物4)の調製

ステップ1:メチル1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボキシレート

【0213】

50

【化69】



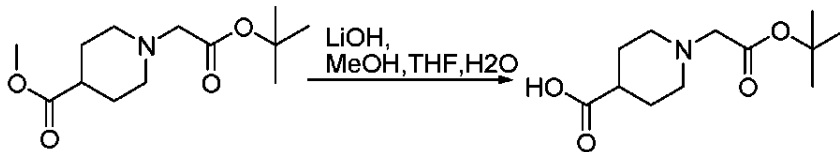
ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(1.43g、1mmol)及びトリエチルアミン(2.02g、2mmol)のTHF(20mL)中溶液に、プロモ酢酸tert-ブチルエステル(1.95g、1mmol)を加えた。生成した混合物を終夜加熱還流した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc1:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物メチル1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボキシレート(0.77g)を得た、収率30%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.68 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.95- 2.87 (m, 2H), 2.33- 2.21 (m, 3H), 1.94- 1.77 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

【0214】

ステップ2: 1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【0215】

【化70】



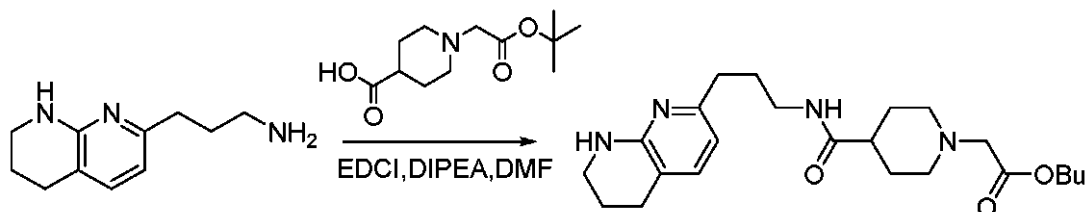
メチル1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボキシレート(0.77g、3.0mmol)の混合物を、MeOH(10mL)、THF(5mL)及びH₂O(5mL)中のLiOH-H₂O(126mg、3.0mmol)で、室温で終夜処理した。有機溶媒を真空中で除去し、次いで水性HCl(1N)をpH約5になるまで加えた。混合物をEtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、無色の油状物質として、所望の生成物1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボン酸(590mg)を得た。収率81% (ESI 244 (M+H) +).

【0216】

ステップ3: ブチル2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート

【0217】

【化71】



3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロパン-1-アミン塩酸塩(140mg、0.62mmol)、1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボン酸(100mg、0.41mmol)、EDCI(118mg、0.62mmol)及びDIPEA(159mg、1.23mmol)のDMF(4mL)中混合物を50℃で終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物ブチル2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート(120mg)を得た。収率70% (95%純度, UV = 254 nm, ESI 417.2 (M+H) +).

【0218】

10

20

30

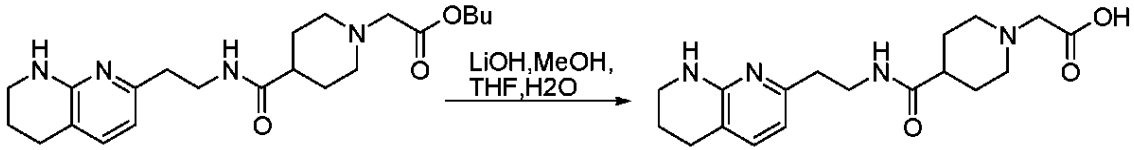
40

50

ステップ4: 2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物4)

【0219】

【化72】



ブチル2-(4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート(120mg、0.29mmol)を、MeOH(4mL)、THF(2mL)及びH₂O(2mL)中LiOH-H₂O(59mg、1.40mmol)で、40℃で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物4(40mg、39%収率)を得た。LC/MS C: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.36分, ESI 361(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.39 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.58-2.43 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 4H), 1.92-1.80 (m, 4H).

【0220】

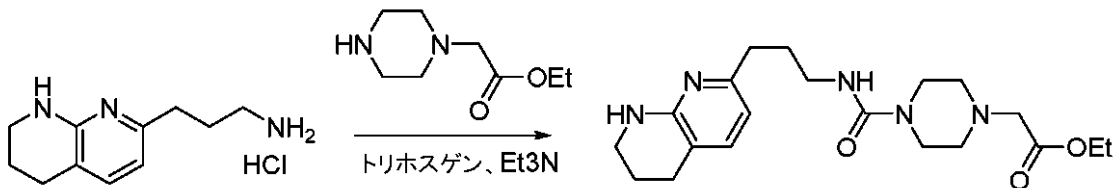
[実施例5]

2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物5)の調製

ステップ1: エチル2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)アセテートの調製

【0221】

【化73】



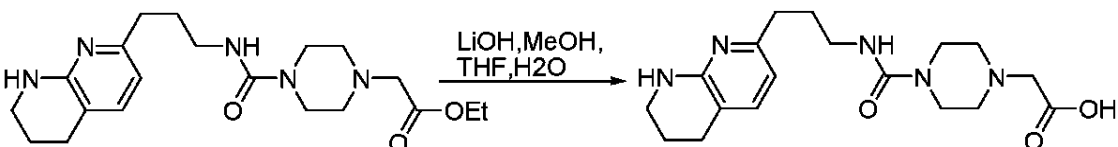
3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロパン-1-アミン塩酸塩(200mg、0.88mmol)及びトリエチルアミン(177mg、1.75mmol)のDCM(6mL)中混合物に、0℃でトリスホスゲン(157mg、0.52mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌し、次いで、DCM(2mL)中のエチル2-(ピペラジン-1-イル)アセテート(151mg、0.88mmol)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH10:1)で精製して、白色の固体として、所望の生成物(226mg)を得た。収率66% (ESI 390.1 (M+H)⁺).

【0222】

ステップ2: 2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物5)の調製

【0223】

【化74】



10

20

30

40

50

エチル2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)アセテート(200mg、0.51mmol)を、MeOH(4mL)、THF(2mL)及びH₂O(2mL)中のLiOH-H₂O(100mg、2.38mmol)で、室温で終夜処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物5(MRT-A0034)を得た(45mg)、収率24%。LC/MS B: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 0.794分, ESI 362.1 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.48-3.41 (m, 4H), 3.39 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.75-2.65 (m, 6H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91-1.80 (m, 4H).

【0224】

10

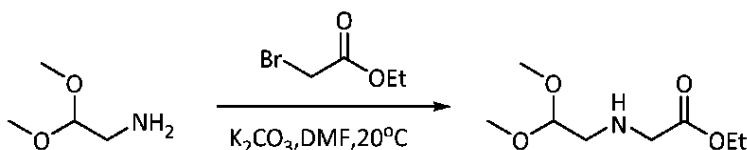
[実施例6]

(S)-2-(3-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物6)の調製

ステップ1:エチル2-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)アセテート

【0225】

【化75】



20

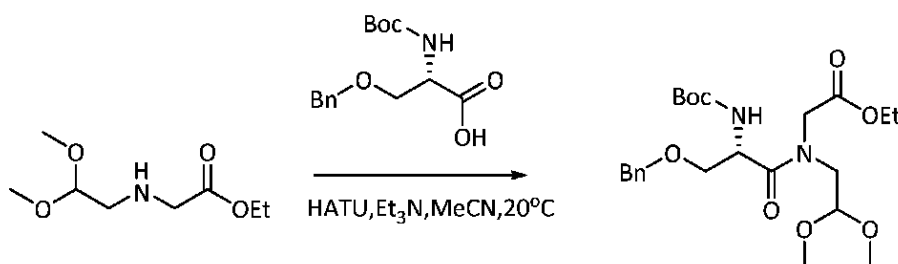
2,2-ジメトキシエタンアミン(5.0g、47.55mmol)、エチル2-プロモアセテート(7.9g、47.30mmol)及びK₂CO₃(6.64g、48.04mmol)のDMF(40mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物エチル2-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)アセテート(6.5g)を得た。収率71% (ESI 191.0 (M+H)⁺)。

【0226】

ステップ2:(S)-エチル2-(3-(ベンジルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(2,2-ジメトキシエチル)プロパンアミド)アセテート

【0227】

【化76】



30

エチル2-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)アセテート(1.0g、5.23mmol)、(S)-3-(ベンジルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸(1.54g、5.23mmol)、HATU(2.98g、7.84mmol)及びDIEA(2.02g、15.68mmol)のMeCN(10mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc1:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物(S)-エチル2-(3-(ベンジルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(2,2-ジメトキシエチル)プロパンアミド)アセテート(1.9g)を得た。収率77% (ESI 468 (M+H)⁺)。

【0228】

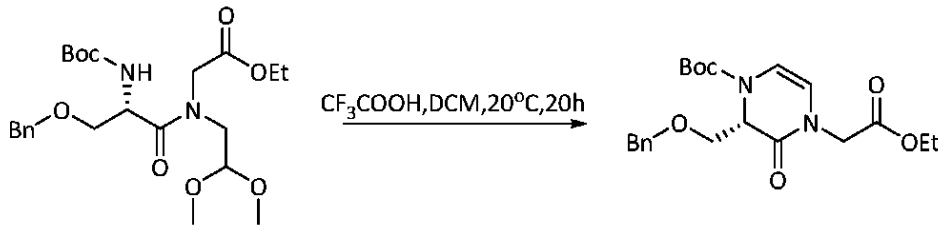
40

ステップ3:(S)-tert-ブチル-2-(ベンジルオキシメチル)-4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート

【0229】

50

【化77】



(S)-エチル2-(3-(ベンジルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(2,2-ジメトキシエチル)プロパンアミド)アセテート(1.5g、3.2mmol)及びCF₃COOH(1.09g、9.6mmol)のDCM(10mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc1:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物(S)-tert-ブチル2-(ベンジルオキシメチル)-4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート(700mg)を得た。収率72% (ESI 404 (M+H)⁺). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.20 (d, J = 3.8 Hz, 6H), 6.36 - 6.13 (m, 1H), 5.63 (dd, J = 49.5, 6.0 Hz, 1H), 4.92 - 4.81 (m, 1H), 4.51 - 4.33 (m, 3H), 4.17 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 10H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 4H).

10

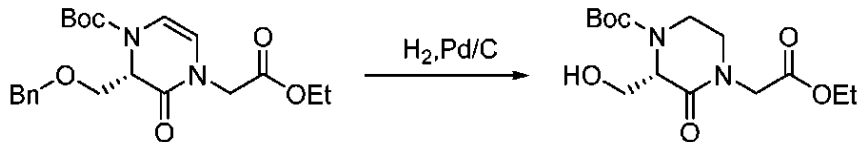
【0230】

ステップ4:(S)-tert-ブチル4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

20

【0231】

【化78】



(S)-tert-ブチル2-(ベンジルオキシメチル)-4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート(700mg、2.3mmol)及びPd/C(140mg、20重量%)のMeOH(10mL)中混合物を、H₂バルーン下、室温で終夜撹拌した。懸濁液を、セライトのパッドを介して濾過し、フィルターケーキをMeOH(10mL×2)で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc1:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物(S)-tert-ブチル4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート(540mg)を得た。収率99% (ESI 316 (M+H)⁺).

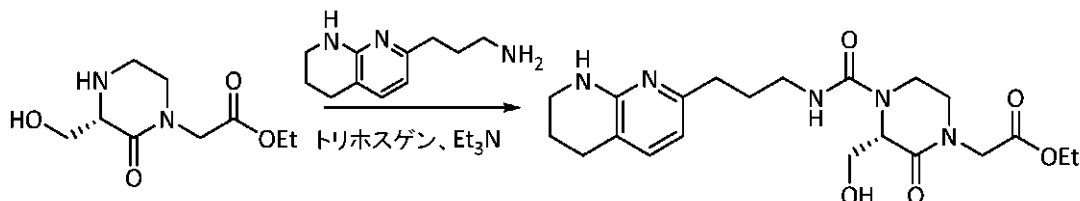
30

【0232】

ステップ5:(S)-エチル2-(3-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)アセテート

【0233】

【化79】



3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロパン-1-アミン(212mg、1.1mmol)、トリホスゲン(137mg、0.46mmol)及びトリエチルアミン(562mg、5.55mmol)

50

ol)のDCM(8mL)中混合物を0 で1時間撹拌した。(S)-tert-ブチル4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート(200mg、0.93mmol)のDCM(2mL)中溶液を、0 で、シリンジで滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:CH₃OH20:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物(S)-エチル2-(3-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)アセテート(250mg)を得た。収率63% (ESI 433 (M+H) ⁺).

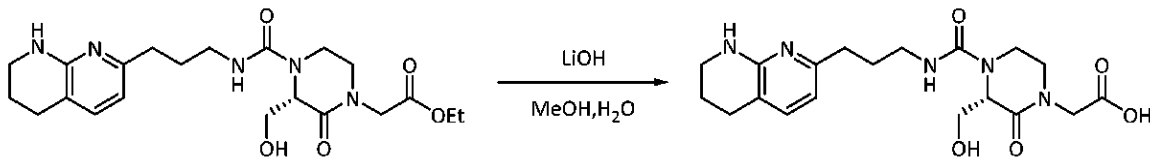
【0234】

ステップ6:(S)-2-(3-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物6)

10

【0235】

【化80】



(S)-エチル2-(3-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)アセテート(250mg、0.58mmol)を、MeOH(4mL)及びH₂O(1mL)中のLiOH-H₂O(97mg、2.31mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物6(25mg、11%収率)を得た。LC/MS B: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 0.58分, ESI 405.5 (M+H) ⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 11.5, 7.1 Hz, 2H), 3.92 (dd, J = 11.6, 3.5 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 4H), 3.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.80 - 2.60 (m, 4H), 1.97 - 1.70 (m, 4H).

20

【0236】

[実施例7]

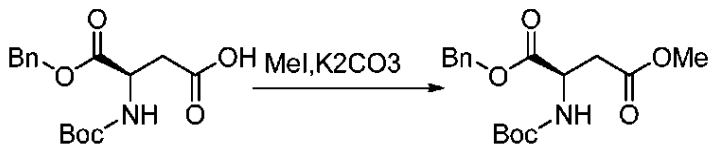
30

2-(3-(1-メチル-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ウレイド)-2-オキソピロリジン-1-イル)酢酸(化合物7-E1及び7-E2)の調製

ステップ1:(R)-1-ベンジル4-メチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)スクシネート

【0237】

【化81】



40

(R)-4-(ベンジルオキシ)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-オキソ酪酸(11.0g、34.0mmol)、K₂CO₃(17.0g、123mmol)及びMeI(6.50mL、104mmol)のアセトン(500mL)中混合物を、室温で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、水で希釈し、EtOAc(200mL x5)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の固体として、(R)-1-ベンジル4-メチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)スクシネート(11.0g)を得た。収率98% (94%純度, UV = 214 nm, ESI 238.1 (M+H) ⁺).

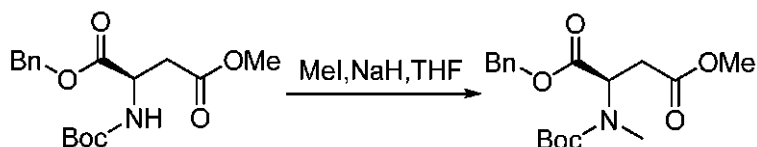
【0238】

ステップ2:(R)-1-ベンジル4-メチル2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)スクシネート

50

【 0 2 3 9 】

【 化 8 2 】



(R)-1-ベンジル4-メチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)スクシネート(3.00g、8.89mmol)及びMeI(1.50mL、24.1mmol)のDMF(30mL)中溶液に、0℃で、NaH(鉱油60%、533mg、13.3mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで水(20mL)で希釈し、EtOAc(50mL×5)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油状物質として、(R)-1-ベンジル4-メチル2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)スクシネート(3.00g)を得た。収率98% (88%純度, UV = 214 nm, ESI 252.3 (M+H) +).

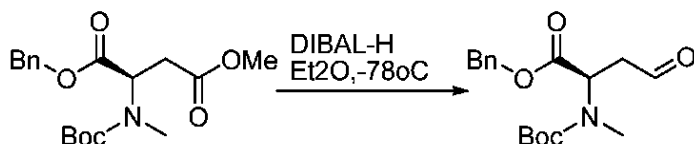
10

【 0 2 4 0 】

ステップ3:(R)-ベンジル2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-4-オキソブタノエート

【 0 2 4 1 】

【 化 8 3 】



(R)-1-ベンジル4-メチル2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)スクシネート(3.00g、8.54mmol)の無水Et₂O(150mL)中溶液に、-78℃で、DIBAL-H(1.0M、17.0mL)を滴下添加した。混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで、飽和水性NH₄Cl(20mL)でクエンチした。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで濾過し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、淡黄色の油状物質として、所望の生成物(2.5g)を得た。収率92% (80%純度, UV = 214 nm, ESI 222.4 (M+H) +).

20

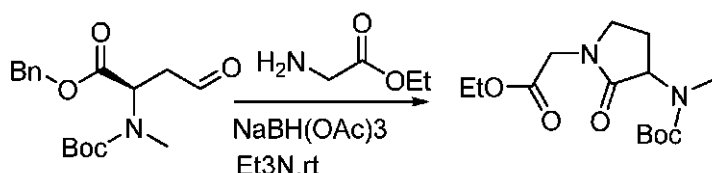
30

【 0 2 4 2 】

ステップ4:エチル2-(3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート

【 0 2 4 3 】

【 化 8 4 】



エチル2-アミノアセテート(4.42g、31.7mmol)、トリエチルアミン(7.5mL、54.1mmol)、NaBH(OAc)₃(4.00g、18.8mmol)、酢酸(cat)及び(R)-ベンジル2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-4-オキソブタノエート(1.61g、5.01mmol)のDCM(100mL)中混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を水(20mL)でクエンチし、DCM(50mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、残渣を逆相C18カラム(H₂O中35%~50%MeCN(0.5%NH₄HCO₃))で精製して、淡黄色の油状物質として、所望の生成物(410mg)を得た。収率18% (95%純度, UV = 214 nm, ESI 201.3 (M+H) +).

40

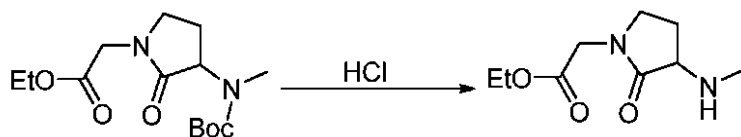
【 0 2 4 4 】

50

ステップ5: エチル2-(3-(メチルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート

【0245】

【化85】



エチル2-(3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート(410mg、1.36mmol)を、HClのジオキサン(4.0M、10mL)中溶液で、室温で2時間処理した。反応物を真空中で濃縮して、薄黄色の固体として、所望の生成物(340mg)を得た。収率95% (95%純度, UV = 214 nm, ESI 201.3 (M+H) +).

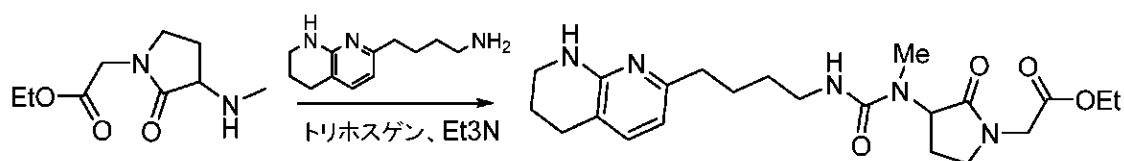
10

【0246】

ステップ6: エチル2-(3-(1-メチル-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ウレイド)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート

【0247】

【化86】



20

4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン(375mg、1.55mmol)及びトリエチルアミン(1.00mL)のDCM(20mL)中混合物に、トリホスゲン(250mg、0.85mmol)を0 で加えた。混合物を30分間攪拌し、次いで、DCM(5mL)中のエチル2-(3-(メチルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート(340mg、1.68mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、薄黄色の固体として、所望の生成物エチル2-(3-(1-メチル-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ウレイド)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート(300mg)を得た。収率45% (82%純度, UV = 214 nm, ESI 432.4 (M+H) +).

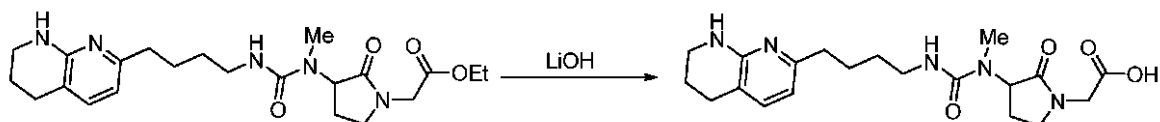
30

【0248】

ステップ7: 2-(3-(1-メチル-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ウレイド)-2-オキソピロリジン-1-イル)酢酸(化合物7-E1及び7-E2)

【0249】

【化87】



40

エチル2-(3-(1-メチル-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ウレイド)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート(300mg、0.70mmol)を、MeOH(7.5mL)及び水(2.5mL)中のLiOH-H₂O(292mg、6.95mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(35~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、ラセミ化合物7(245mg、85%収率)を得た。ラセミ生成物をprepキラルSFC Aで分離して、白色の固体として、エナンチオマー生成物、化合物7-E1(118mg)及び化合物7-E2(95mg)を得た。

【0250】

50

化合物7-E1 LC/MS A: 96%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.376分, ESI 404.3(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, D2O) 7.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.38 (m, 2), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 3H), 2.14- 2.08 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.41-1.40 (m, 2H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 1.91分.

化合物7-E2 LC/MS A: 99.5%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.37分, ESI 404.4(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.38 (m, 2), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 3H), 2.14- 2.08 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.41-1.40 (m, 2H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 4.02分.

10

【0251】

[実施例8]

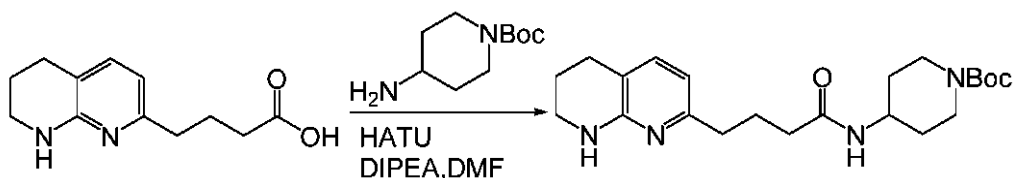
2-フェニル-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物8-E1及び8-E2)の調製

ステップ1:tert-ブチル4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0252】

【化88】

20



4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン酸(500mg、2.27mmol)、tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(454mg、2.27mmol)、HATU(1296mg、3.41mmol)及びDIEA(879mg、6.81mmol)のDMF(6mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc2:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物tert-ブチル4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(620mg)を得た。収率68% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 402.0 (M+H) +).

30

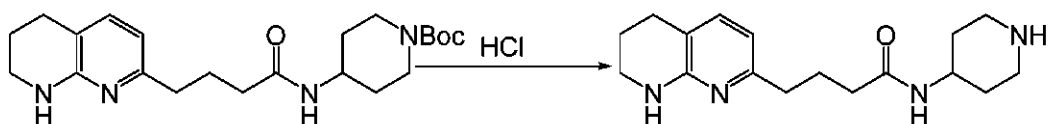
【0253】

ステップ2:N-(ピペリジン-4-イル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド

【0254】

【化89】

40



Tert-ブチル4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(620mg、1.54mmol)を、1,4-ジオキサン(5mL)中HCl(4mL、15.4mmol)で、室温で終夜処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH40:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物N-(ピペリジン-4-イル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド(440mg)を得た。収率95% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 302 (M+H) +).

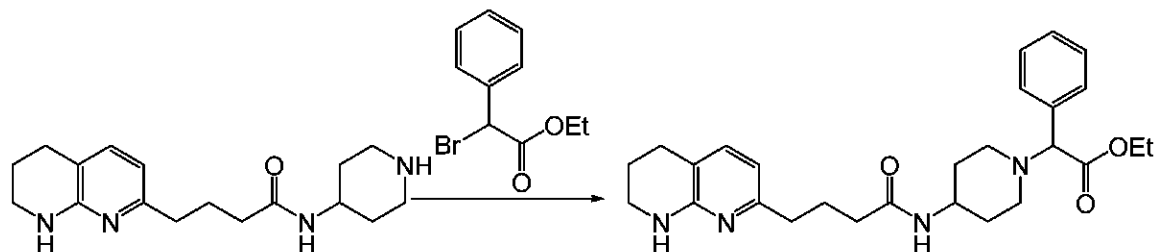
【0255】

50

ステップ3:エチル2-フェニル-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-イル)アセテート

【0256】

【化90】



10

N-(ピペリジン-4-イル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド(200mg、0.66mmol)、エチル2-プロモ-2-フェニルアセテート(192mg、0.79mmol)、DIEA(255mg、1.98mmol)及び K_2CO_3 (273mg、1.98mmol)のMeCN(4mL)中混合物を50℃で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物エチル2-フェニル-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-イル)アセテート(160mg)を得た。収率52% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 464 (M+H)⁺).

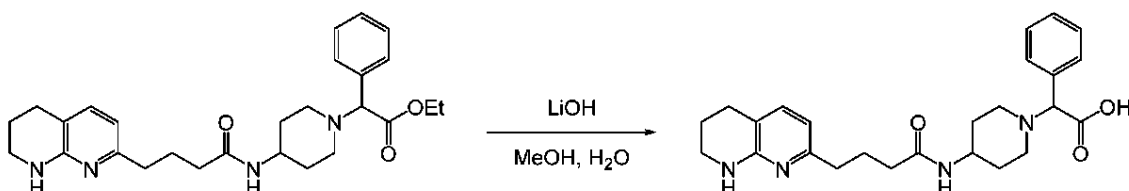
【0257】

20

ステップ4:2-フェニル-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物8-E1及び8-E2)

【0258】

【化91】



30

エチル2-フェニル-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-イル)アセテート(160mg、0.34mmol)を、MeOH(4mL)及び H_2O (1mL)中のLiOH- H_2O (58mg、1.38mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(33~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、ラセミ化合物8(65mg、44%収率)を得た。ラセミ生成物をprepキラルSFC Aで分離して、白色の固体として、エナンチオマー生成物化合物8-E1(32mg)及び化合物8-E2(31mg)を得た。

【0259】

化合物8-E1 LC/MS A: 95%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.44分, ESI 436(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.59-7.58 (m, 2H), 7.42-7.41 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.39- 3.32 (m, 4H), 2.96- 2.69 (m, 6H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.86- 1.28 (m, 6H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 2.09分.

40

化合物8-E2 LC/MS A: 95.8%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.45分, ESI 436 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.59-7.58 (m, 2H), 7.42-7.41 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.39- 3.32 (m, 4H), 2.96- 2.69 (m, 6H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.86- 1.28 (m, 6H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 3.8分.

【0260】

[実施例9]

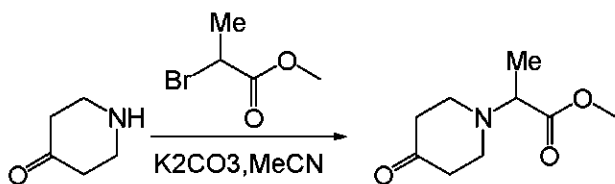
50

2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(化合物9)の調製

ステップ1:メチル2-(4-オキソピペリジン-1-イル)プロパノエート

【0261】

【化92】



10

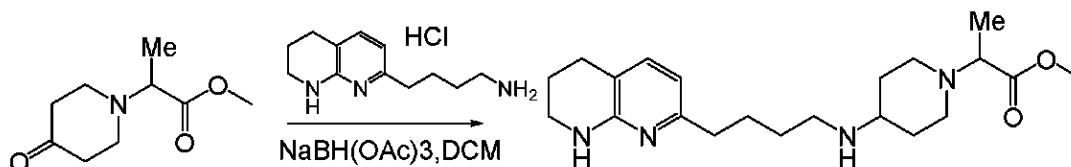
ピペリジン-4-オン塩酸塩(1.0g、7.38mmol)、メチル2-ブロモプロパノエート(1.85g、11.06mmol)及び K_2CO_3 (3.06g、22.13mmol)のMeCN(20mL)中混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc2:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物(1.2g)を得た。収率88% (80%純度, UV = 214 nm, ESI 186.1 (M+H) +).

【0262】

ステップ2:メチル2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパノエート

【0263】

【化93】



20

4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン塩酸塩(200mg、0.72mmol)のDCM(5mL)中溶液に、室温でトリエチルアミン(145mg、1.44mmol)を加えた。混合物を10分間攪拌し、次いでメチル2-(4-オキソピペリジン-1-イル)プロパノエート(213mg、0.86mmol)、 $NaBH(OAc)_3$ (457mg、2.16mmol)及び1滴のHOAcを加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物(240mg)を得た。収率89% (100%純度, UV = 254 nm, ESI 375.3 (M+H) +).

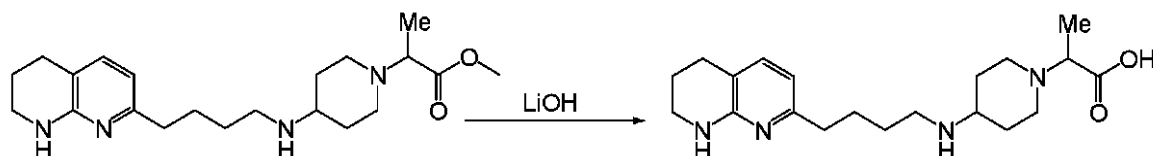
30

【0264】

ステップ3:2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(化合物9)

【0265】

【化94】



40

メチル2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパノエート(100mg、0.27mmol)を、MeOH(4mL)及び H_2O (1mL)中のLiOH- H_2O (42mg、1.0mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、化合物9(白色の固体として(35mg、収率36%))を得た。LC/MS C: 97.2%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.166分, ESI 361.4 (M+H)

50

+) . 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.39-3.18 (m, 4H), 2.91-2.83 (m, 3H), 2.72-2.53 (m, 6H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 6H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0266】

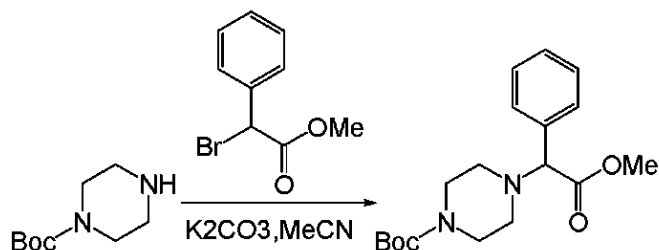
[実施例10]

2-フェニル-2-(4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物10-E1及び10-E2)の調製

ステップ1:tert-ブチル4-(2-メトキシ-2-オキソ-1-フェニルエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0267】

【化95】



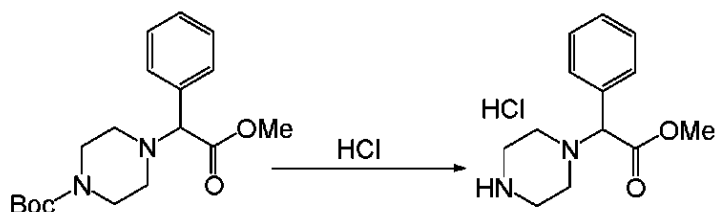
tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.5g、8.05mmol)、メチル2-ブromo-2-フェニルアセテート(2.21g、9.66mmol)及びK₂CO₃(3.33g、24.15mmol)のMeCN(30mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(pet エーテル:EtOAc1:2)で精製して、無色の油状物質として所望の生成物(1.6g)を得た。収率60% (ESI 235 (M+H-100) ⁺).

【0268】

ステップ2:メチル2-フェニル-2-(ピペラジン-1-イル)アセテート塩酸塩

【0269】

【化96】



Tert-ブチル4-(2-メトキシ-2-オキソ-1-フェニルエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(500mg、1.50mmol)をHCl/ジオキサン(2.0M、10mL)溶液で、室温で2時間処理し、次いで、真空中で濃縮して、白色の固体として、所望の生成物(389mg)を得た。収率96% (ESI 235 (M+H) ⁺).

【0270】

ステップ3:メチル2-フェニル-2-(4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)アセテート

【0271】

10

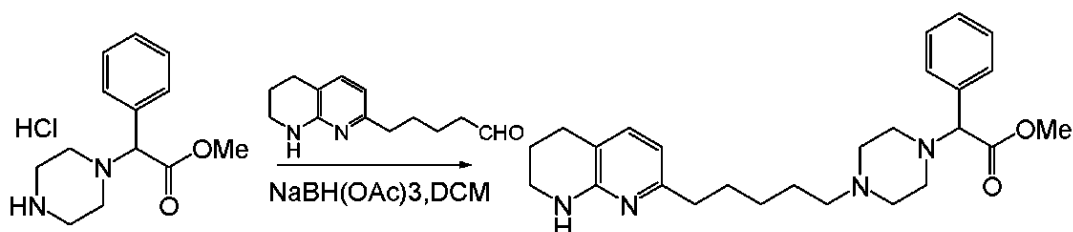
20

30

40

50

【化97】



メチル2-フェニル-2-(ピペラジン-1-イル)アセテート塩酸塩(150mg、0.55mmol)のDCM(5mL)中溶液に、室温で、トリエチルアミン(112mg、1.11mmol)を加えた。混合物を10分間攪拌し、次いで、5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンタナール(120mg、0.55mmol)、NaBH(OAc)₃(350mg、1.65mmol)及び1滴のHOAcを加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DC M:MeOH10:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物(130mg)を得た。収率54% (100%純度, UV = 254 nm, ESI 437.3 (M+H) +).

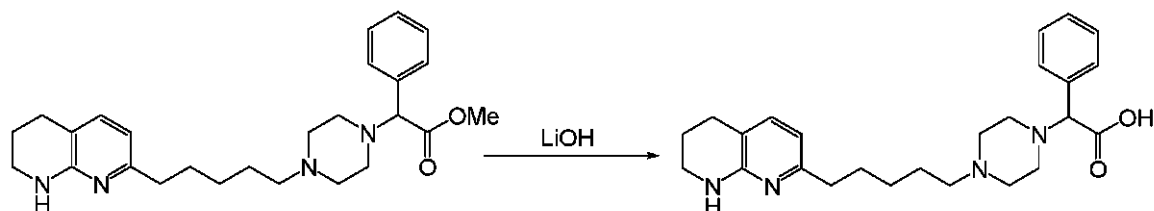
10

【0272】

ステップ4:2-フェニル-2-(4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物10-E1及び10-E2)

【0273】

【化98】



メチル2-フェニル-2-(4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)アセテート(130mg、0.30mmol)を、MeOH(5.0mL)及びH₂O(1.0mL)中のLiOH-H₂O(63mg、1.50mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、ラセミ化合物10(70mg、55%収率)を得た。ラセミ生成物をprepキラルSFC Aで分離して、白色の固体として、エナンチオマー生成物化合物10-E1(21mg)及び化合物10-E2(18mg)を得た。

30

【0274】

化合物10-E1 LC/MS A: 95%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.53分, ESI 423.4 (M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.43-7.41 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.86-2.39 (m, 14H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 4H), 1.29-1.17 (m, 2H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 1.93分.

40

化合物10-E2 LC/MS A: 95%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.53分, ESI 423.4 (M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.43-7.41 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.86-2.39 (m, 14H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 4H), 1.29-1.17 (m, 2H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 95%, Rt = 2.72分.

【0275】

【実施例11】

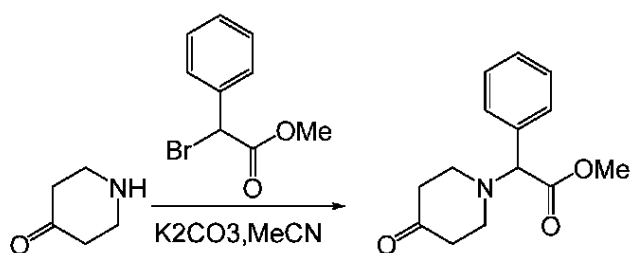
2-フェニル-2-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)酢酸(化合物11-E1及び11-E2)の調製

ステップ1:メチル2-(4-オキソピペリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート

50

【 0 2 7 6 】

【 化 9 9 】



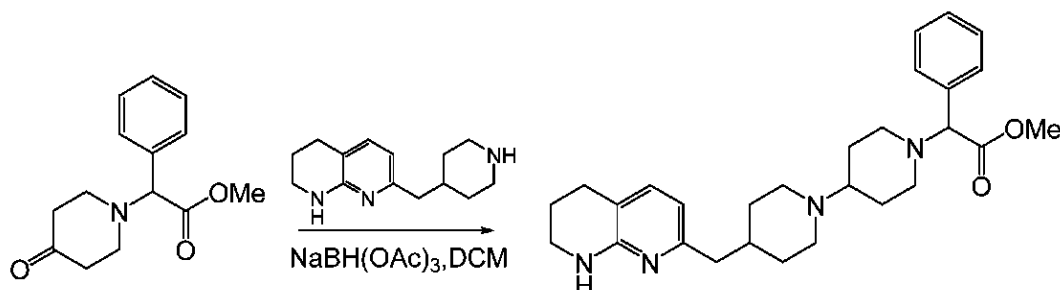
ピペリジン-4-オン塩酸塩(1.0g、7.38mmol)、メチル2-ブロモ-2-フェニルアセテート(2.53g、11.06mmol)及び K_2CO_3 (3.06g、22.13mmol)のMeCN(30mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc 2:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物メチル2-(4-オキソピペリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(1.3g)を得た。収率71% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 248.0 (M+H)⁺).

【 0 2 7 7 】

ステップ2:メチル2-フェニル-2-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)-1,4'-ピペリジン-1'-イル)アセテート

【 0 2 7 8 】

【 化 1 0 0 】



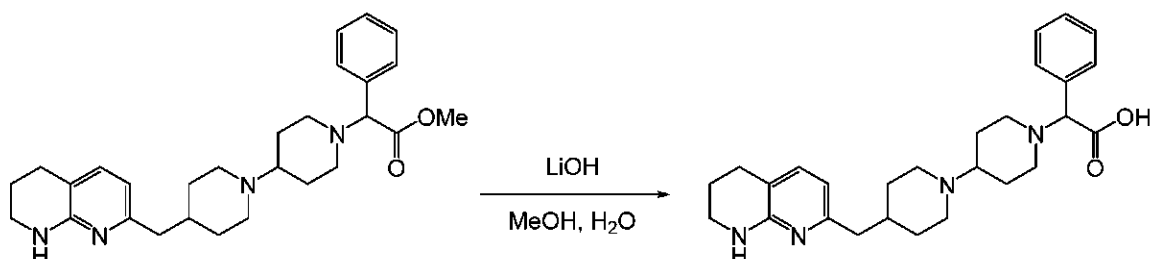
7-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン(152mg、0.66mmol)、メチル2-(4-オキソピペリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(195mg、0.79mmol)及び $NaBH(OAc)_3$ (418mg、1.97mmol)のDCM(5mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物メチル2-フェニル-2-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)-1,4'-ピペリジン-1'-イル)アセテート(110mg)を得た。収率36% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 463 (M+H)⁺).

【 0 2 7 9 】

ステップ3:2-フェニル-2-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)-1,4'-ピペリジン-1'-イル)酢酸(化合物11-E1及び11-E2)

【 0 2 8 0 】

【 化 1 0 1 】



10

20

30

40

50

メチル2-フェニル-2-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)-1,4'-ピペリジン-1'-イル)アセテート(110mg、0.24mmol)を、MeOH(4mL)及びH₂O(1mL)中のLiOH-H₂O(42mg、1.0mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(33~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、ラセミ化合物11(55mg、52%収率)を得た。ラセミ生成物をPrepキラルSFC Aで分離して、白色の固体として、エナンチオマー生成物化合物11-E1(12mg)及び化合物11-E2(15mg)を得た。

【0281】

化合物11-E1 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.5分, ESI 449.5 (M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.54-7.52 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (br, 1H), 3.58- 3.20 (m, 5H), 2.90- 2.32 (m, 9H), 2.22- 1.64 (m, 10H), 1.44- 1.25 (m, 2H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 2.98分

化合物11-E2LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.5分, ESI 449.5 (M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.54-7.52 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (br, 1H), 3.58- 3.20 (m, 5H), 2.90- 2.32 (m, 9H), 2.22- 1.64 (m, 10H), 1.44- 1.25 (m, 2H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 4.15分

【0282】

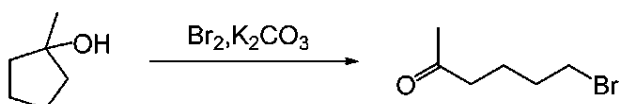
[実施例12]

2-フェニル-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物12-E1及び12-E2)の調製

ステップ1:6-ブロモヘキサン-2-オン

【0283】

【化102】



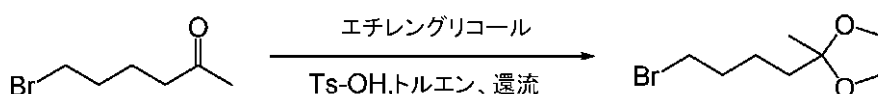
1-メチルシクロペンタノール(4.00g、39.94mmol)及びK₂CO₃(33.11g、239.6mmol)のCHCl₃(130mL)中混合物を0 で15分間攪拌し、次いで、臭素(10.23mL、199.7mmol)を次いで加えた。反応混合物を0 で2.5時間攪拌し、次いで、氷冷したNa₂S₂O₃飽和水溶液(100mL)にゆっくりと注入した。有機層を分離し、水(2×100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc3:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物6-ブロモヘキサン-2-オン(4g)を得た。収率56% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 認められなかった). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.66-1.80 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.5 Hz, 2H).

【0284】

ステップ2:2-(4-ブロモブチル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン

【0285】

【化103】



磁気攪拌棒及びDean-Starkを備えた火力乾燥した丸底フラスコ内で、N₂下で、6-ブロモヘキサン-2-オン(2.0g、11.17mmol)、エチレングリコール(6.93g、111.7mmol)及びTsOH(384mg、0.22mmol)のトルエン(40mL)中溶液を3時間加熱還流した。反応物を室温まで冷却させておき、飽和水性NaHCO₃(60mL)及び酢酸エチル(100mL)を加えた。有機層を分離し、水(2×100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し

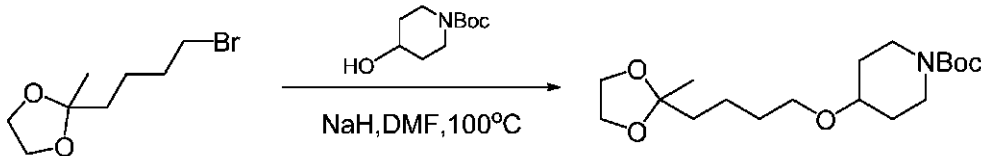
た。残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc4:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物2-(4-プロモブチル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン(1.6g)を得た。収率64% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 認められなかった). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.34 (s, 3H), 1.50-1.65(m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 2H), 3.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.90-4.04 (m, 4H).

【0286】

ステップ3:tert-ブチル4-(4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0287】

【化104】



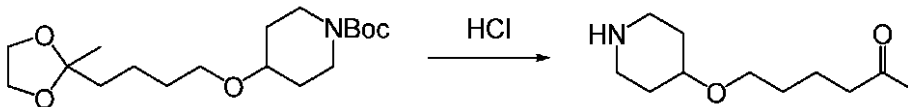
tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(866mg、4.31mmol)及びNaH(287mg、7.18mmol)のDMF(10mL)中混合物を0 で1時間撹拌した。2-(4-プロモブチル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン(800mg、3.59mmol)のDMF(5mL)中溶液を、上記混合物に0 で滴下添加し、反応混合物を100 で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc1:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物tert-ブチル4-(4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(420mg)を得た。収率36% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 243 (M+H)⁺).

【0288】

ステップ4:6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ヘキサン-2-オン

【0289】

【化105】



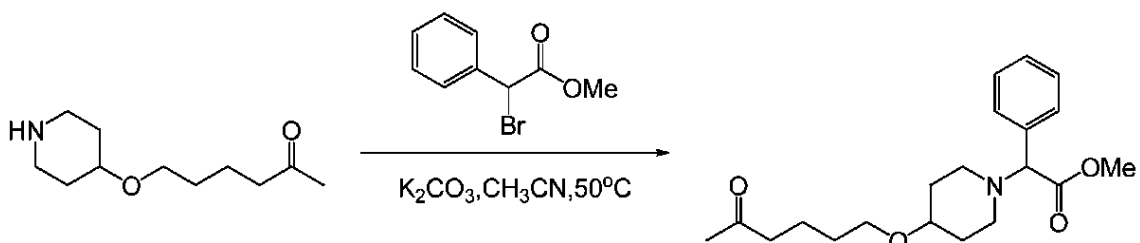
Tert-ブチル4-(4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(420mg、1.22mmol)を、室温で2時間、1,4-ジオキサン(10mL)中の4M HCl(3.1mL、12.2mmol)で処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc1:2)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ヘキサン-2-オン(290mg)を得た。収率97% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 243 (M+H)⁺).

【0290】

ステップ5:メチル2-(4-(5-オキソヘキシルオキシ)ピペリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート

【0291】

【化106】



10

20

30

40

50

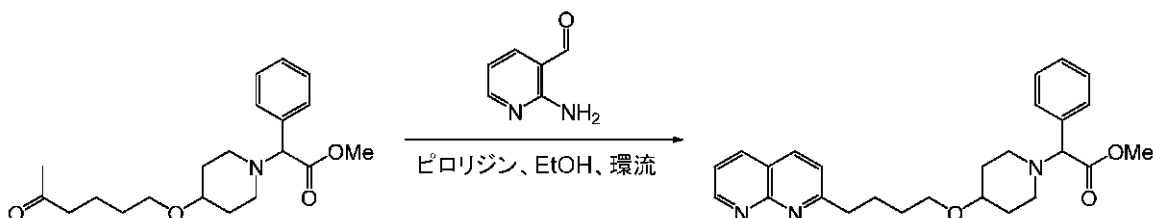
6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ヘキサン-2-オン(290mg、1.19mmol)、 K_2CO_3 (493mg、3.57mmol)及びメチル2-プロモ-2-フェニルアセテート(409mg、1.79mmol)のアセトニトリル(8mL)中混合物を50℃で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc1:2)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物メチル2-(4-(5-オキソヘキシルオキシ)ピペリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(340mg)を得た。収率82% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 347 (M+H)⁺).

【0292】

ステップ6:メチル2-(4-(4-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)ピペリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート

【0293】

【化107】



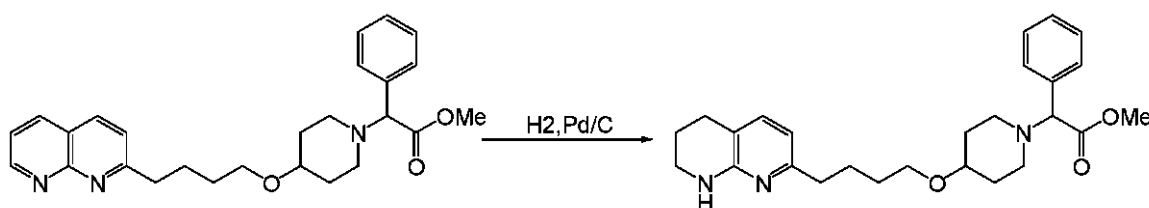
2-(4-(5-オキソヘキシルオキシ)ピペリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(340mg、0.98mmol)、2-アミノニコチンアルデヒド(155mg、1.27mmol)及びピロリジン(90mg、1.27mmol)のエタノール(8mL)中混合物を終夜還流させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH40:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物メチル2-(4-(4-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)ピペリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(220mg)を得た。収率51% (98%純度, UV = 254 nm, ESI 434.5 (M+H)⁺).

【0294】

ステップ7:メチル2-フェニル-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)ピペリジン-1-イル)アセテート

【0295】

【化108】



メチル2-(4-(4-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)ピペリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(220mg、0.51mmol)及びPd/C(10%、20mg)のEtOAc(30mL)中混合物を、バルーン水素下、室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、無色の油状物質として、所望の生成物(220mg)を得た。収率99% (92%純度, UV = 214 nm, ESI 438.4 (M+H)⁺).

【0296】

ステップ8:2-フェニル-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物12-E1及び12-E2)(MRT-B0103)

【0297】

10

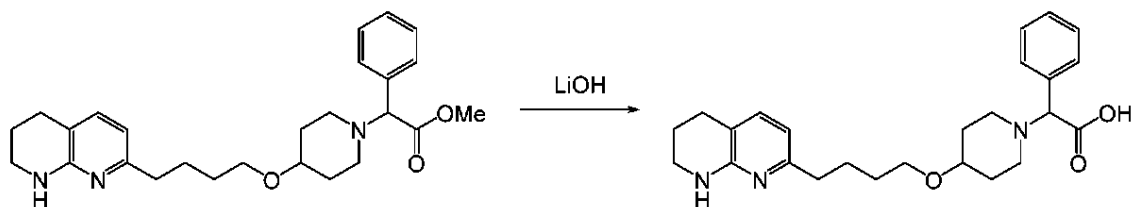
20

30

40

50

【化109】



メチル2-(4-(4-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)ピペリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(220mg、0.51mmol)を、MeOH(4mL)及びH₂O(1mL)中のLiOH-H₂O(86mg、2.04mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(33~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、ラセミ化合物12(42mg、19%収率)を得た。ラセミ生成物をprepキラルSFC Aで分離して、白色の固体として、エナンチオマー生成物化合物12-E1(17mg)及び化合物12-E2(20mg)を得た。

【0298】

化合物12-E1 LC/MS A: 98%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.61分, ESI 423.5 (M+H) +. 1H-NMR (400 MHz, MeOD) 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19 - 1.79 (m, 7H), 1.56-1.63 (m, 5H). キラルSFC A (45% MeOH): ee 96.2%, Rt = 1.88分。

化合物12-E2 LC/MS A: 97%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.61分, ESI 423.5 (M+H) +. 1H-NMR (400 MHz, MeOD) 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19 - 1.79 (m, 7H), 1.56-1.63 (m, 5H). キラルSFC A (45% MeOH): ee 99.6%, Rt = 3.05分。

【0299】

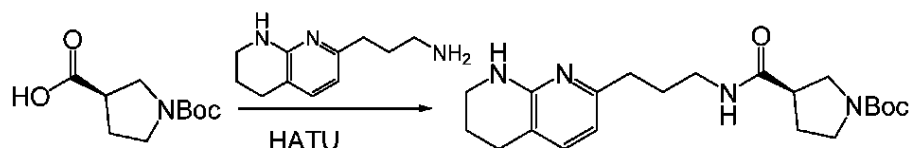
[実施例13]

2-フェニル-2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物13-E1及び13-E2)の調製

ステップ1:(R)-tert-ブチル3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0300】

【化110】



(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸(124.7mg、0.58mmol)、3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロパン-1-アミン(100mg、0.52mmol)、HATU(331mg、0.87mmol)及びDIPEA(374mg、2.9mmol)のDMF(5.0mL)中混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM: MeOH10:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物(R)-tert-ブチル3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(110mg)を得た。収率49% (ESI 389 (M+H) +)。

【0301】

ステップ2:(R)-N-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド

【0302】

【化111】



(R)-tert-ブチル3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(110mg、0.29mmol)を、HCl/ジオキサン(4.0M、2mL)の溶液で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去して、褐色の油状物質として、所望の生成物(80mg)を得た。収率98% (ESI 289.2 (M+H) +).

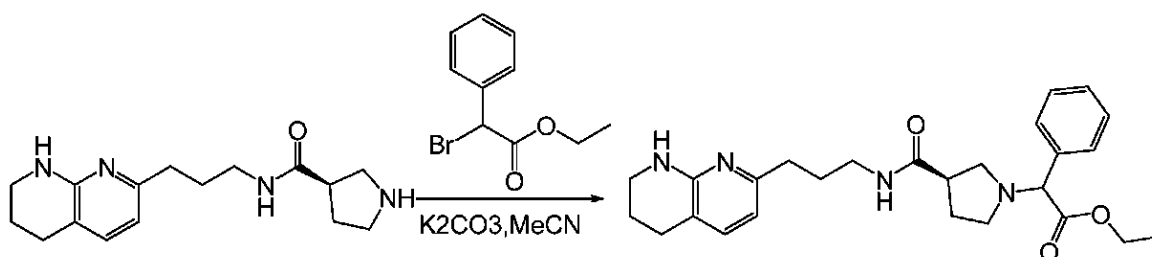
10

【0303】

ステップ3:エチル2-フェニル-2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)アセテート

【0304】

【化112】



20

(R)-N-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド(80mg、0.28mmol)、エチル2-ブromo-2-フェニルアセテート(68.6mg、0.28mmol)及びK₂CO₃(116mg、0.84mmol)のMeCN(2.5mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc2:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物エチル2-フェニル-2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)アセテート(70mg)を得た。収率71% (ESI 451.3 (M+H) +).

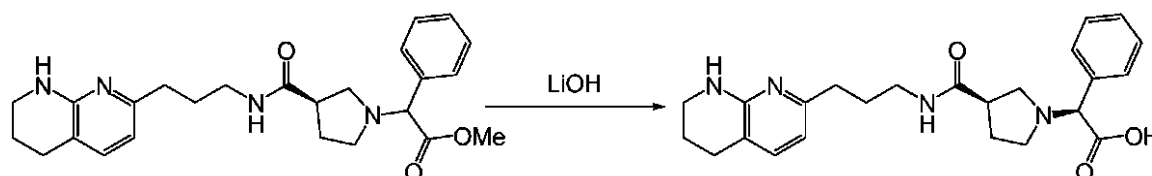
30

【0305】

ステップ4:2-フェニル-2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物13-E1及び13-E2)

【0306】

【化113】



40

エチル2-フェニル-2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)アセテート(70mg、0.16mmol)を、MeOH(2.0mL)及びH₂O(0.5mL)中のLiOH-H₂O(65.1mg、1.55mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、2つのジアステレオマー化合物13-E1(6.1mg)及び化合物13-E2(6.5mg)を得た。

【0307】

化合物13-E1 LC/MS B: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.23分, ESI 423.7(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 3H), 7.24 (

50

d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.43-3.37 (m, 3H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 2.97-2.50 (m, 8H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.05-1.73 (m, 5H).
 化合物13-E2 LC/MS B: 97%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.23分, ESI 423.7(M+H) +.
 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.54-7.53 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.38 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.05-2.83 (m, 4H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.09-1.87 (m, 6H).

【0308】

[実施例14]

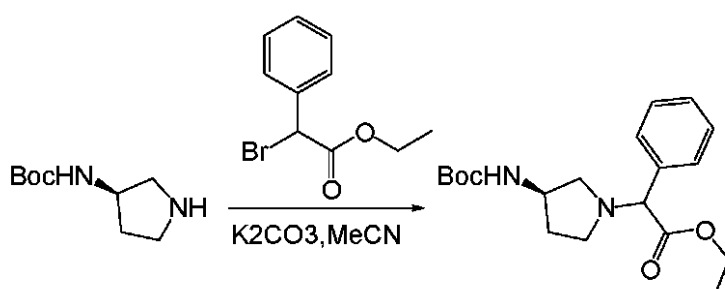
2-フェニル-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物14)

10

ステップ1:エチル2-((R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート

【0309】

【化114】



20

(R)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート(200mg、1.07mmol)、エチル2-ブromo-2-フェニルアセテート(390mg、1.60mmol)及びK₂CO₃(445mg、3.22mmol)のMeCN(5mL)中混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc3:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物エチル2-((R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(335mg)を得た。収率89% (ESI 349.0 (M+H) +).

30

【0310】

ステップ2:エチル2-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート

【0311】

【化115】



40

エチル2-((R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(335mg、0.96mmol)を、HCl/ジオキサン(4.0M、4mL)の溶液で、室温で2時間処理し、次いで、溶媒を真空中で除去し、褐色油状物質として、所望の生成物エチル2-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(234mg)を得た。収率98% (ESI 249.2 (M+H) +).

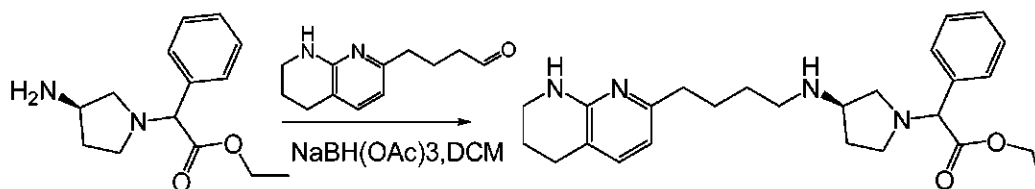
【0312】

ステップ3:エチル2-フェニル-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピロリジン-1-イル)アセテート

【0313】

50

【化116】



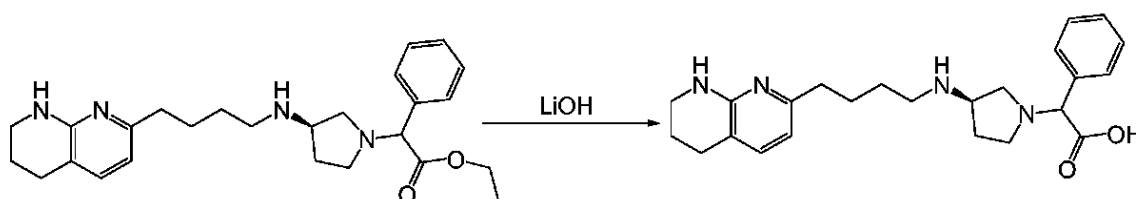
エチル2-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(234mg、0.94mmol)、4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタナル(191mg、0.94mmol)及びNaBH(OAc)₃(598mg、2.82mmol)のDCM(5mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH15:1)で精製して、無色の油状物質として、所望のエチル2-フェニル-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピロリジン-1-イル)アセテート(180mg)を得た。収率4% (ESI 437 (M+H) +).

【0314】

ステップ4:2-フェニル-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物14)

【0315】

【化117】



エチル2-フェニル-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピロリジン-1-イル)アセテート(180mg、0.41mmol)を、MeOH(5.0mL)及びH₂O(1.0mL)中のLiOH-H₂O(86mg、2.05mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、黄色の固体として、化合物14(52mg)を得た。LC/MS E: 98%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.03分, ESI 409.2 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.20 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.94-2.20 (m, 9H), 1.88-1.57 (m, 8H).

【0316】

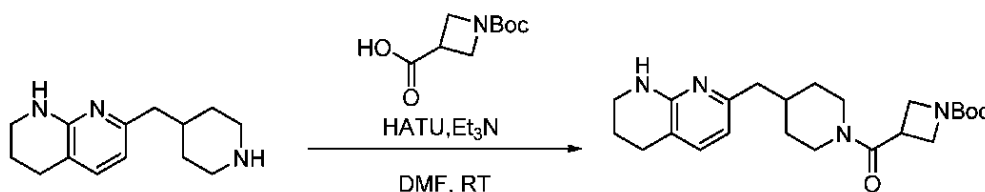
【実施例15】

2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物15)の調製

ステップ1:tert-ブチル3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0317】

【化118】



1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸(132mg、0.66mmol)、HATU(251mg、0.66mmol)、7-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン塩酸塩(200mg、0.66mmol)及びトリエチルアミン(0.4mL、2.64mmol)のDMF(

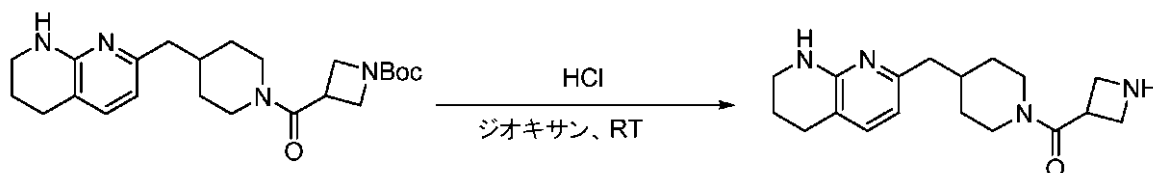
2mL)中混合物を終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc0:100)で精製して、淡黄色の固体として、tert-ブチル3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(210mg)を得た。収率77% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 415 (M+H)⁺).

【0318】

ステップ2:アゼチジン-3-イル(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

【0319】

【化119】



10

Tert-ブチル3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(210mg、0.51mmol)を、ジオキサン(2mL)中のHCl(2mL、8mmol)で、室温で終夜処理した。溶媒を真空中で除去して、淡黄色の固体として、アゼチジン-3-イル(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン(189mg)を得た。収率100% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 315 (M+H)⁺).

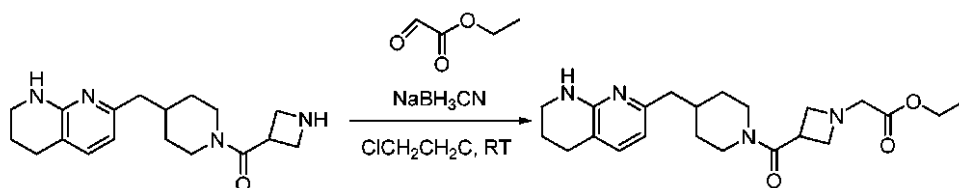
20

【0320】

ステップ3:エチル2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)アセテート

【0321】

【化120】



30

NaBH₃CN(103mg、6.63mmol)を、室温で、アゼチジン-3-イル(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン(158mg、0.41mmol)及びエチル2-オキソアセテート(0.1mL、0.12mmol)のDCE中撹拌混合物に加えた。生成した混合物を2時間撹拌し、次いで水(20mL)で希釈し、DCM(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄した、乾燥させ、濃縮して、淡黄色の油状物質として、エチル2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)アセテートを(150mg)を得た。収率92% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 401 (M+H)⁺).

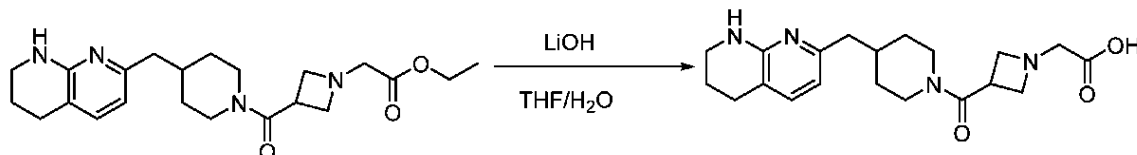
40

【0322】

ステップ4:2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物15)

【0323】

【化121】



50

エチル2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)アセテート(163mg、0.41mmol)を、THF(4mL)及びH₂O(2mL)中のLiOH-H₂O(34mg、0.81mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(33~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物15(15mg)を得た。収率10% (LC/MS A:100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.44分, ESI 373 (M+H)⁺). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 3H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.48 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 2.90 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.63 - 2.49 (m, 3H), 2.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.58 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.05 (m, 2H).

【0324】

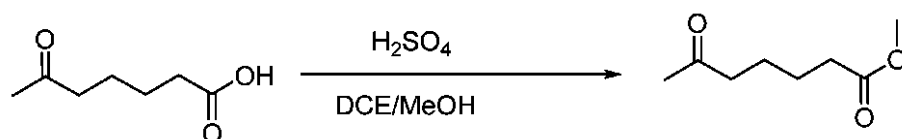
[実施例16]

2-(4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物16)の調製

ステップ1:メチル6-オキソヘプタノエート

【0325】

【化122】



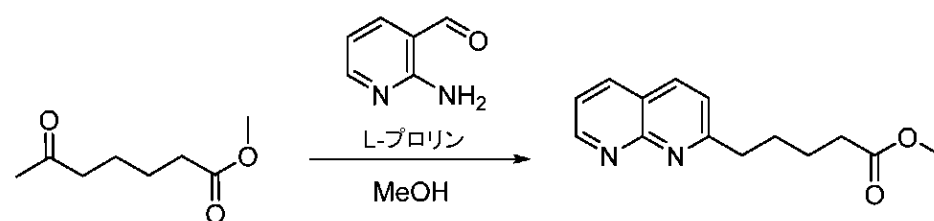
濃縮H₂SO₄(0.2mL)を、6-オキソヘプタン酸(10g、69mmol)のDCE/MeOH(50mL/20mL)中攪拌溶液に加えた。混合物を90℃で終夜攪拌した。溶液を室温に冷却し、濃縮した。残渣をDCM(200mL)で希釈し、NaHCO₃飽和溶液、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、淡黄色の液体としてメチル6-オキソヘプタノエート(8.4g)を得た。収率76% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 159 (M+H)⁺).

【0326】

ステップ2:メチル5-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンタノエート

【0327】

【化123】



メチル6-オキソヘプタノエート(11g、69.53mmol)、2-アミノニコチンアルデヒド(8.5g、69.53mmol)及びL-プロリン(4g、34.77mmol)のMeOH(100mL)中混合物を90℃で終夜攪拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(EtOAc)で精製して、淡黄色の固体として、メチル5-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンタノエート(7g)を得た。収率65% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 245 (M+H)⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.08 (dd, J = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 2H).

【0328】

ステップ3:メチル5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンタノエート

【0329】

10

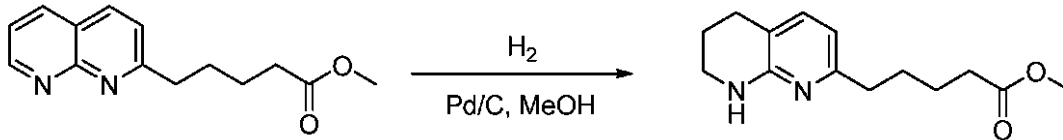
20

30

40

50

【化124】



メチル5-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンタノエート(5g、20.47mmol)、及びPd/C(500mg)のMeOH(50mL)中混合物を、バルーンH₂下、室温で終夜撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して、淡褐色の油状物質として、メチル5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンタノエート(4.2g)を得た。収率83% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 249 (M+H)⁺).

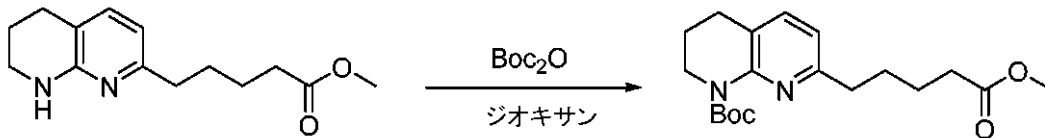
10

【0330】

ステップ4: tert-ブチル7-(5-メトキシ-5-オキソペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート

【0331】

【化125】



20

メチル5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンタノエート(2.4g、9.7mmol)及びBoc₂O(11g、48mmol)のジオキサン(20mL)中混合物を、80℃で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(petエーテル:EtOAc 1:1)で精製して、淡黄色の油状物質として、tert-ブチル7-(5-メトキシ-5-オキソペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.8g)を得た。収率53% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 349 (M+H)⁺).

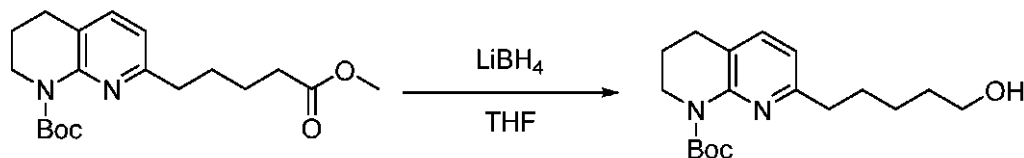
【0332】

ステップ5: tert-ブチル7-(5-ヒドロキシペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート

30

【0333】

【化126】



tert-ブチル7-(5-メトキシ-5-オキソペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(740mg、2.12mmol)及びLiBH₄(93mg、4.24mmol)のTHF(10mL)中混合物を75℃で2時間撹拌した。溶液を室温に冷却し、濃縮し、EtOAc(20mL)で希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、淡黄色の油状物質として、tert-ブチル7-(5-ヒドロキシペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(500mg)を得た。収率73% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 321 (M+H)⁺).

40

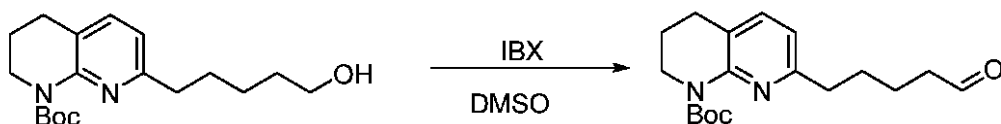
【0334】

ステップ6: tert-ブチル7-(5-オキソペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート

【0335】

50

【化127】



IBX(1.22g、4.36mmol)をDMSO(15mL)に加え、溶液が透明になるまで撹拌した。DMSO(5mL)中のtert-ブチル7-(5-ヒドロキシペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(700mg、2.18mmol)をこの溶液に滴下添加し、生成した混合物を室温で16時間撹拌し、次いで、水(80mL)で希釈し、DCM(300mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄した、乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(petエーテル:EtOAc1:1)で精製して、淡黄色の油状物質として、tert-ブチル7-(5-オキソペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(498mg)を得た。収率72% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 319 (M+H)⁺).

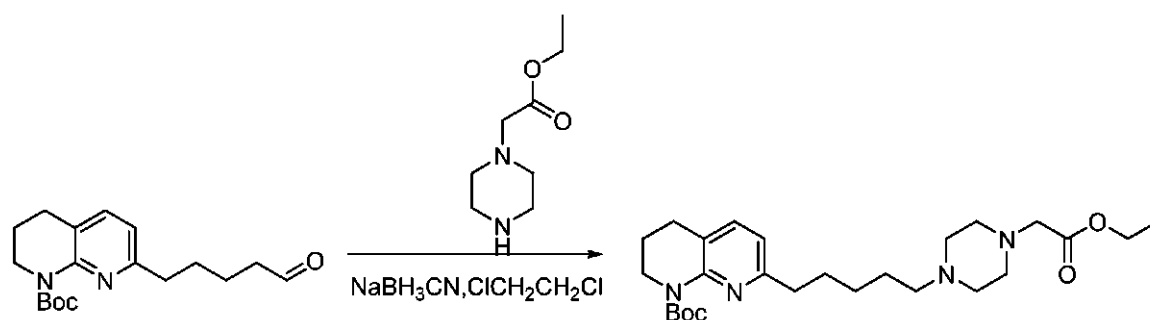
10

【0336】

ステップ7:tert-ブチル7-(5-(4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)ペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート

【0337】

【化128】



20

NaBH₃CN(79mg、1.26mmol)を、室温で、tert-ブチル7-(5-オキソペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(100mg、0.31mmol)及びエチル2-(ピペラジン-1-イル)アセテート(81mL、0.47mmol)のDCE中撹拌混合物に加えた。生成した混合物を2時間撹拌し、次いで水(20mL)で希釈し、DCM(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、淡黄色の油状物質として、tert-ブチル7-(5-(4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)ペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(98mg)を得た。収率65% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 475 (M+H)⁺).

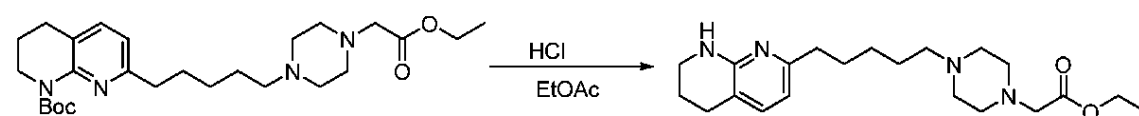
30

【0338】

ステップ8:エチル2-(4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)アセテート

【0339】

【化129】



40

Tert-ブチル7-(5-(4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)ペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(20mg、0.04mmol)を、ジオキササン(2mL)中HCl(3mL、9mmol)で、室温で終夜処理した。溶媒を真空中で除去して、淡黄色の固体として、エチル2-(4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペン

50

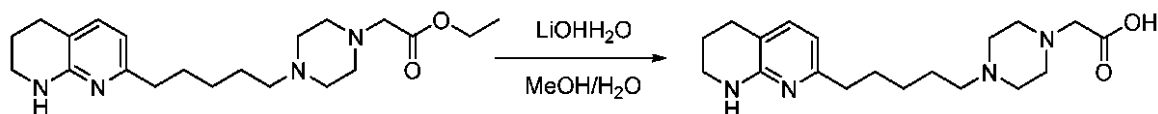
チル)ピペラジン-1-イル)アセテート(10mg)を得た。収率63% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 375 (M+H)⁺).

【0340】

ステップ9: 2-(4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物16)

【0341】

【化130】



10

エチル2-(4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)アセテート(10mg、0.03mmol)を、THF(4mL)及びH₂O(2mL)中のLiOH-H₂O(3.4mg、0.09mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物16(5mg)を得た。収率54% (LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.45分, ESI 347 (M+H)⁺). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.81 - 2.56 (m, 10H), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 2H).

20

【0342】

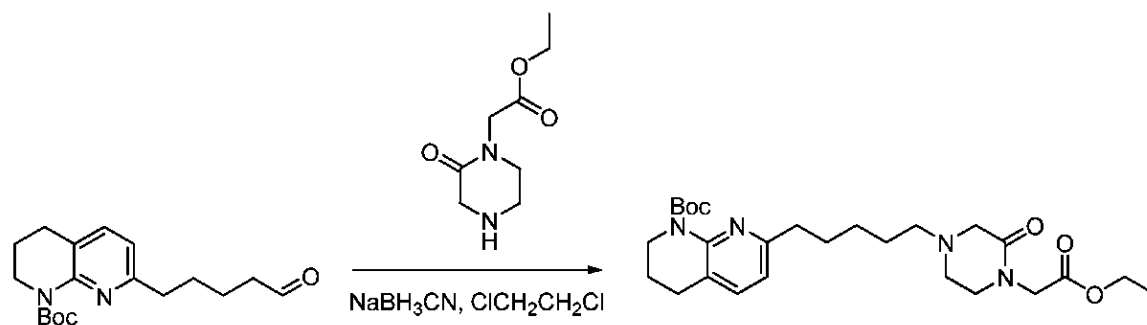
[実施例17]

2-(2-オキソ-4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物17)

ステップ1: tert-ブチル7-(5-(4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-オキソピペラジン-1-イル)ペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート

【0343】

【化131】



30

NaBH₃CN(79mg、1.24mmol)を、tert-ブチル7-(5-オキソペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(100mg、0.31mmol)及びエチル2-(2-オキソピペラジン-1-イル)アセテート(175mg、0.93mmol)のDCE中攪拌混合物に室温で加えた。生成した混合物を2時間攪拌し、次いで水(20mL)で希釈し、DCM(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、淡黄色の油状物質として、tert-ブチル7-(5-(4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-オキソピペラジン-1-イル)ペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(50mg)を得た。収率32% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 489 (M+H)⁺).

40

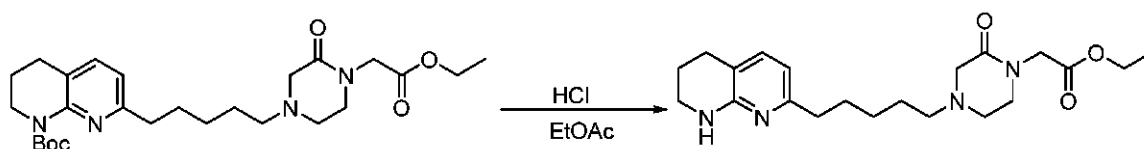
【0344】

ステップ2: メチル2-(2-オキソ-4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)アセテート

50

【 0 3 4 5 】

【 化 1 3 2 】



Tert-ブチル7-(5-(4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3-オキソピペラジン-1-イル)ペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(50mg、0.11mmol)を、ジオキサン(2mL)中のHCl(3mL、9mmol)で、室温で終夜処理した。溶媒を真空中で除去して、淡黄色の固体として、メチル2-(2-オキソ-4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)アセテート(34mg)を得た。収率87% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 389 (M+H)⁺).

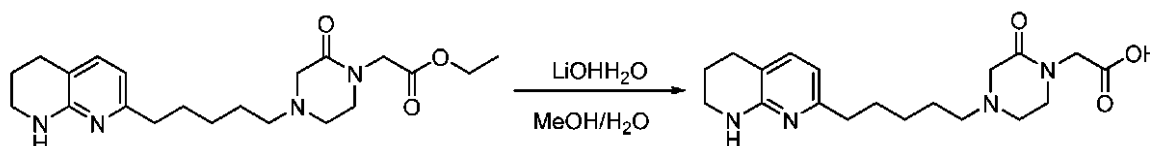
10

【 0 3 4 6 】

ステップ3: 2-(2-オキソ-4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物17)

【 0 3 4 7 】

【 化 1 3 3 】



20

メチル2-(2-オキソ-4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)アセテート(38mg、0.10mmol)を、THF(4mL)及びH₂O(2mL)中のLiOH-H₂O(13mg、0.30mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(33~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物17(18mg)を得た。収率48% (LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 0.95分, ESI 361 (M+H)⁺).
¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.52 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).

30

【 0 3 4 8 】

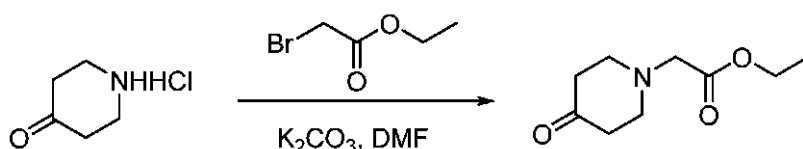
[実施例18]

2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物18)の調製

ステップ1: エチル2-(4-オキソピペリジン-1-イル)アセテート

【 0 3 4 9 】

【 化 1 3 4 】



40

ピペリジン-4-オン塩酸塩(120mg、0.88mmol)、K₂CO₃(245mg、1.76mmol)及びエチル2-プロモアセテート(147mg、0.88mmol)のDMF(4mL)中混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(15mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、黄色の油状物質として、エチル2-(4-オキソピペリジン-1-イル)アセテート(140mg、85%収率)を得た。(89%純度, UV = 214 nm, ESI 186.2 (M+H)⁺).

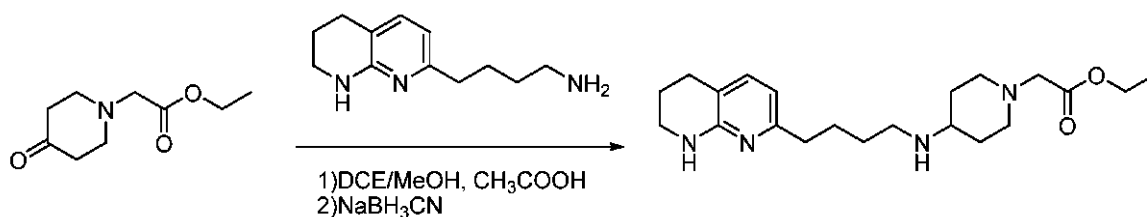
50

【 0 3 5 0 】

ステップ2: エチル2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アセテート

【 0 3 5 1 】

【 化 1 3 5 】



10

エチル2-(4-オキソピペリジン-1-イル)アセテート(140mg、0.75mmol)のDCE(2mL)及びMeOH(2mL)中溶液に、4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン(155mg、0.75mmol)及び酢酸(1滴)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。次いでNaBH₃CN(190mg、3mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(MeOH:EtOAc=1:5)で精製して、黄色の油状物質として、エチル2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アセテート(120mg、42%収率)を得た。(100%純度, UV = 214 nm, ESI = 375.3 (M+H)⁺).

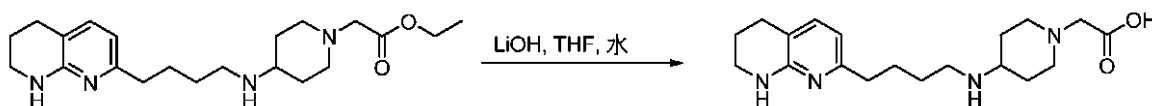
20

【 0 3 5 2 】

ステップ3: 2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物18)

【 0 3 5 3 】

【 化 1 3 6 】



エチル2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アセテート(120mg、0.32mmol)を、THF(4mL)及び水(2mL)中のLiOH(23mg、0.96mmol)で、室温で2時間処理した。反応混合物を6N HClで中和し、真空中で濃縮し、残渣をprep HPLC A(35~69% MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物18(57mg)を得た。LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.47分, ESI 347.3 (M+H)⁺. 1H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 4H), 3.01-2.96 (m, 3H), 2.69 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.67 (m, 6H)

30

【 0 3 5 4 】

[実施例19]

2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物19)の調製

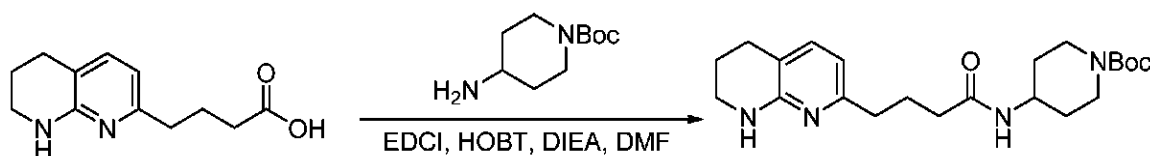
ステップ1: tert-ブチル4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【 0 3 5 5 】

40

50

【化137】



4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン酸(100mg、0.46mmol)のDMF(4mL)中溶液に、tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(110mg、0.55mmol)、EDCI(104mg、0.55mmol)、HOBT(73mg、0.55mmol)及びDIEA(117mg、0.92mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水(25mL)で希釈し、EtOAc(15mL、3時間)で抽出した。合わせた有機相をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色の油状物質として、tert-ブチル4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(120mg、66%収率)を得た。(80%純度, UV = 254 nm, ESI 403.2 (M+H)⁺).

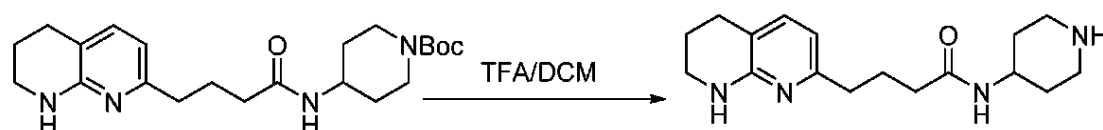
10

【0356】

ステップ2:N-(ピペリジン-4-イル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド

【0357】

【化138】



20

tert-ブチル4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(120mg、0.29mmol)のDCM(4mL)中溶液に、TFA(4mL)を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をprep HPLC A(30~60%MeCN)で精製して、黄色の油状物質として、N-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン(87mg、98%収率)を得た。(100%純度, UV = 254 nm, ESI 303.3 (M+H)⁺).

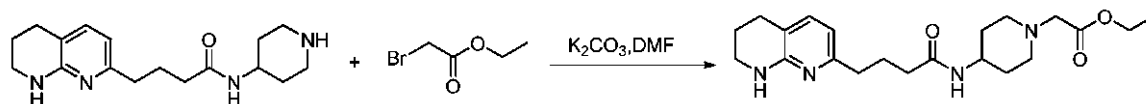
30

【0358】

ステップ3:エチル2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-イル)アセテート

【0359】

【化139】



N-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン(87mg、0.29mmol)、エチル2-ブロモアセテート(52mg、0.32mmol)及びK₂CO₃(47mg、0.32mmol)のDMF(3mL)中混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水(30mL)で希釈し、EtOAc(15mL、3×)で抽出した。合わせた有機相をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(MeOH:EtOAc=5:1)で精製して、黄色の油状物質として、エチル2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-イル)アセテート(70mg、62%収率)を得た。(100%純度, UV = 254 nm, ESI 389.1 (M+H)⁺).

40

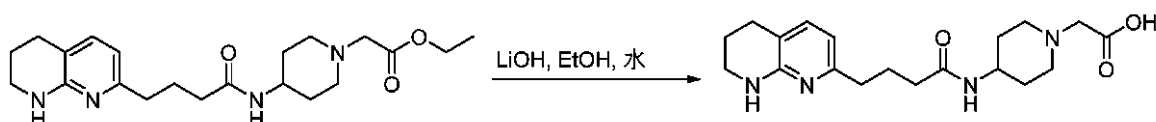
【0360】

ステップ4:2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物19)

50

【 0 3 6 1 】

【 化 1 4 0 】



エチル2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-イル)アセテート(70mg、0.18mmol)を、EtOH(4mL)及び水(2mL)中のLiOH(21mg、0.9mmol)で、室温で2時間処理した。反応混合物を6N HClで中和した。生成した混合物を真空中で濃縮し、残渣をprep HPLC A(35~69%MeCN)で精製して、白色の固体として化合物19(47.3mg)を得た。LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.47分, ESI 361.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 4H), 3.41 (dd, J = 14.9, 9.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H), 2.00-1.74 (m, 6H).

10

【 0 3 6 2 】

[実施例20]

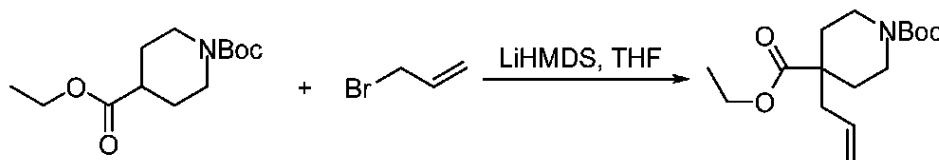
2-(1-オキソ-2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)酢酸(化合物20)の調製

20

ステップ1: 1-tert-ブチル4-エチル4-アリルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート

【 0 3 6 3 】

【 化 1 4 1 】



1-tert-ブチル4-エチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(5g、19.5mmol)のTHF(50mL)中溶液に、-78 でLiHMDS(25.3mL、THF中1M/L、25.3mmol)を加えた。反応混合物を-78 で1時間撹拌した。次いで3-ブロモプロパ-1-エン(3.5g、29.3mmol)を-78 で加え、反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を水(30mL)で希釈し、EtOAc(50mL)で抽出した。有機相を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル: EtOAc=10:1)で精製して、無色の油状物質として、1-tert-ブチル4-エチル4-アリルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(5g、86%収率)を得た。(86%純度, UV = 214 nm, ESI 242.2 (M-55)⁺).

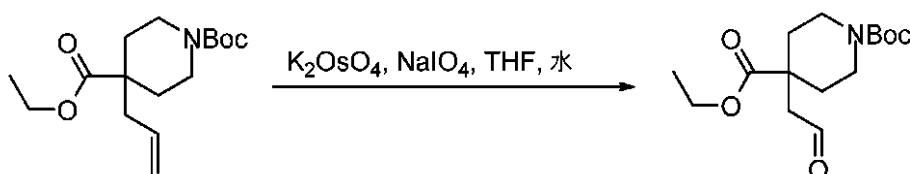
30

【 0 3 6 4 】

ステップ2: 1-tert-ブチル4-エチル4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート

【 0 3 6 5 】

【 化 1 4 2 】



1-tert-ブチル4-エチル4-アリルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(1g、3.36mmol)のTHF(20mL)及び水(10mL)中溶液に、K₂OsO₄(60mg、0.17mmol)の水(2mL)中溶液を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。次いで、NaIO₄(1.44g、6.72mmol)の

50

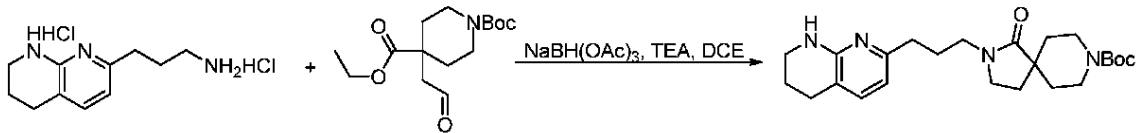
水(8mL)中溶液を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応物をDCM(3×20mL)で抽出した。合わせた有機相をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、黒色の油状物質として、1-tert-ブチル4-エチル4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(1g、100%粗収率)を得た。(36%純度, UV = 214 nm, ESI 200.2 (M-99)⁺).

【0366】

ステップ3:tert-ブチル1-オキソ-2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート

【0367】

【化143】



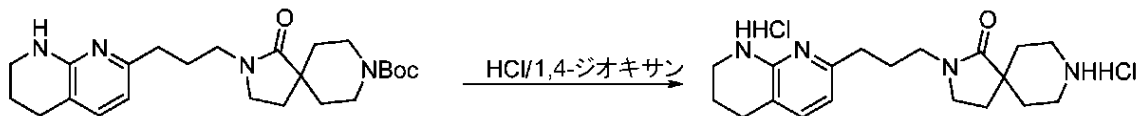
3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロパン-1-アミン二塩酸塩(400 mg、1.52mmol)のDCE(10mL)中懸濁液に、トリエチルアミン(383mg、3.8mmol)及び1-tert-ブチル4-エチル4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(454 mg、1.52mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、NaBH(OAc)₃(644 mg、3.04mmol)を加え、反応混合物を室温で48時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(EtOAc:MeOH=4:1)で精製して、黄色の油状物質として、tert-ブチル1-オキソ-2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(300mg、46%収率)を得た。(60%純度, UV = 254 nm, ESI 429.3 (M+H)⁺).

【0368】

ステップ4:2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン二塩酸塩

【0369】

【化144】



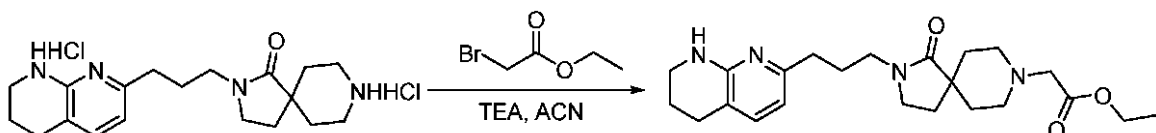
tert-ブチル1-オキソ-2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(300mg、0.7mmol)の1,4-ジオキサン(4mL)中溶液に、0 で1,4-ジオキサン中HCl(6mL、4M、24mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮して、黄色の油状物質として、2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン二塩酸塩(400mg、100%収率)を得た。(83%純度, UV = 254 nm, ESI 329.4 (M+H)⁺).

【0370】

ステップ5:エチル2-(1-オキソ-2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)アセテート

【0371】

【化145】



10

20

30

40

50

2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン二塩酸塩(400mg、1mmol)のACN(7mL)中溶液に、トリエチルアミン(300mg、3mmol)及びエチル2-プロモアセテート(193mg、0.75mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(MeOH:EtOAc=1:5)で分離して、黄色の油状物質として、エチル2-(1-オキソ-2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)アセテートを黄色の固体として(180mg、収率45%)得た。(75%純度, UV = 254 nm, ESI 415.4 (M+H)⁺).

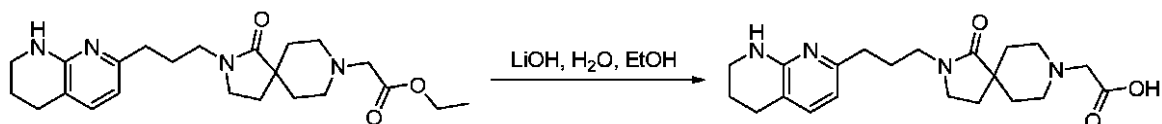
【0372】

ステップ6:2-(1-オキソ-2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)酢酸(化合物20)

10

【0373】

【化146】



エチル2-(1-オキソ-2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)アセテート(180mg、0.43mmol)を、EtOH(4mL)及び水(2mL)中のLiOH(92mg、2.17mmol)で、室温で2時間処理した。反応物を2N HClで中和し、真空中で濃縮し、残渣をprep HPLC A(35~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物20(70mg)を得た。LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.45分, ESI 387.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.14 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.50-3.33 (m, 10H), 3.01 (br, 2H), 2.71 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.09-2.01 (m, 4H), 1.91-1.86 (m, 4H), 1.69 (d, J = 13 Hz, 2H).

20

【0374】

[実施例21]

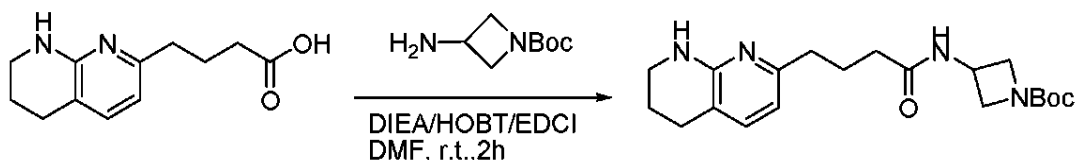
2-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物21)の調製

30

ステップ1:tert-ブチル3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0375】

【化147】



40

4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン酸(100mg、0.45mmol)、tert-ブチル3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレート78.2mg、0.45mmol)、EDCI(123mg、0.72mmol)、HOBT(48.6mg、0.36mmol)及びDIEA(290mg、2.25mmol)のDMF(2mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(MeOH:EtOAc1:10)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物tert-ブチル3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(80mg)を得た。収率47% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 375 (M+H)⁺).

【0376】

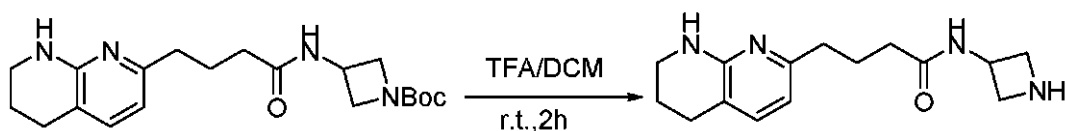
ステップ2:N-(アゼチジン-3-イル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)

50

ブタンアミド

【0377】

【化148】



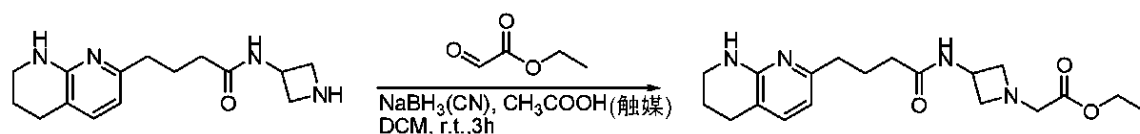
Tert-ブチル3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(80mg、0.21mmol)を、DCM(3mL)中のTFA(3mL、1.06mmol)で、室温で終夜処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH40:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物N-(アゼチジン-3-イル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド(205mg)を得た。収率98% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 275 (M+H)⁺).

【0378】

ステップ3:エチル2-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-イル)アセテート

【0379】

【化149】



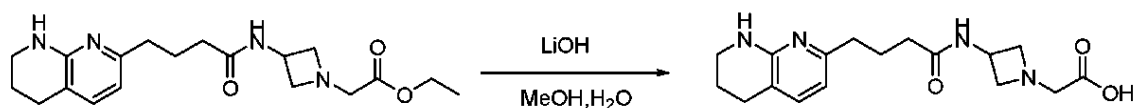
N-(アゼチジン-3-イル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド(60mg、0.20mmol)、エチル2-オキソアセテート(82mg、0.80mmol)、酢酸(0.12mg、0.002mmol)及びNaBH(OAc)₃(127.2mg、0.60mmol)のDCM(5mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物メチルエチル2-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-イル)アセテート(30mg)を得た。収率38% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 361 (M+H)⁺).

【0380】

ステップ4:2-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物21)

【0381】

【化150】



エチル2-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-イル)アセテート(30mg、0.083mmol)を、MeOH(1mL)及びH₂O(1mL)中のLiOH-H₂O(14mg、0.33mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(33~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物21(10mg)を得た。収率33%。LC/MS A: 98%純度, Rt = 1.46分, ESI 333 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 10.4, 7.0 Hz, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 4H).

【0382】

10

20

30

40

50

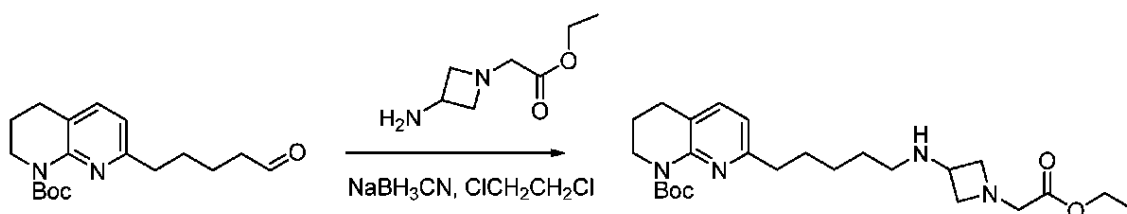
[実施例22]

2-(3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチルアミノ)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物22)

ステップ1:tert-ブチル7-(5-(1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)アゼチジン-3-イルアミノ)ペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート

【0383】

【化151】



10

NaBH₃CN(59mg、0.94mmol)を、室温で、tert-ブチル7-(5-オキソペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(100mg、0.31mmol)及びエチル2-(3-アミノアゼチジン-1-イル)アセテート塩酸塩(73mg、0.38mmol)のDCE中攪拌混合物に加えた。生成した混合物を室温で2時間攪拌し、次いで水(20mL)で希釈し、DCM(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、淡黄色の油状物質として、tert-ブチル7-(5-(1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)アゼチジン-3-イルアミノ)ペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(102mg)を得た。収率71%(100%純度, UV = 214 nm, ESI 461 (M+H)⁺).

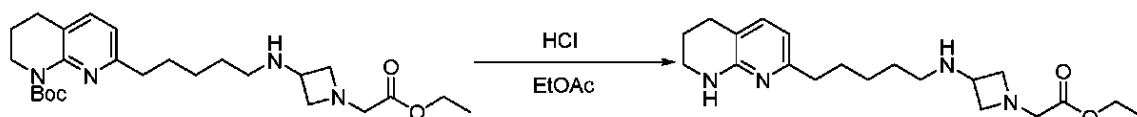
20

【0384】

ステップ2:エチル2-(3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチルアミノ)アゼチジン-1-イル)アセテート

【0385】

【化152】



30

Tert-ブチル7-(5-(1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)アゼチジン-3-イルアミノ)ペンチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(35mg、0.08mmol)を、ジオキサン(2mL)中HCl(3mL、9mmol)で、室温で終夜処理した。溶媒を真空中で除去して、淡黄色の固体として、エチル2-(3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチルアミノ)アゼチジン-1-イル)アセテート(20mg)を得た。収率73%(100%純度, UV = 214 nm, ESI 361 (M+H)⁺).

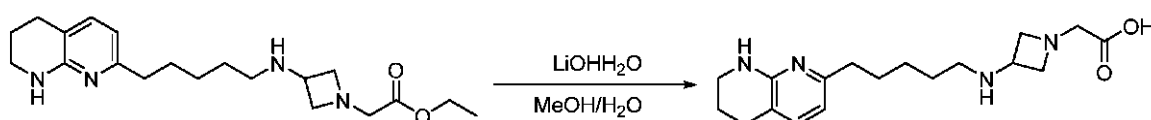
【0386】

ステップ3:2-(3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチルアミノ)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物22)

40

【0387】

【化153】



エチル2-(3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチルアミノ)アゼチジン-1-イル)アセテート(25mg、0.07mmol)を、THF(2mL)及びH₂O(2mL)中LiOH·H₂O(9mg、0.21mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HP

50

LCB(33 ~ 65% MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物22(5mg)を得た。収率26% (LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.47分, ESI 333 (M+H)⁺). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.45 (s, 2H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.70 (dd, J = 16.0, 8.2 Hz, 4H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 2H).

【0388】

[実施例23]

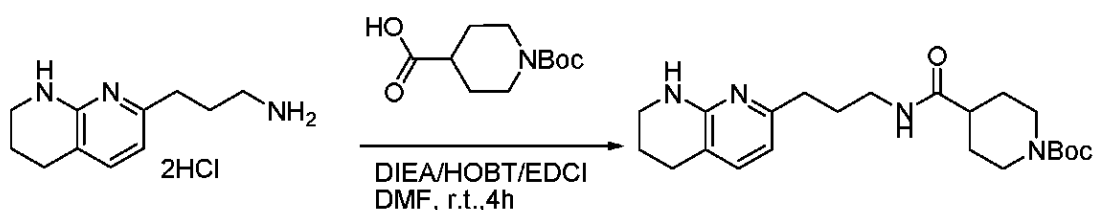
2-フェニル-2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物23-E1及び23-E2)

10

ステップ1:tert-ブチル4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0389】

【化154】



20

3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロパン-1-アミン(200mg、0.76mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(173mg、0.76mmol)、EDCI(234.2mg、1.22mmol)、HOBT(82.1mg、0.61mmol)及びDIEA(490.2mg、3.8mmol)のDMF(4mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(MeOH:EtOAc1:10)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物tert-ブチル4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(133mg)を得た。収率43% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 403.0 (M+H)⁺).

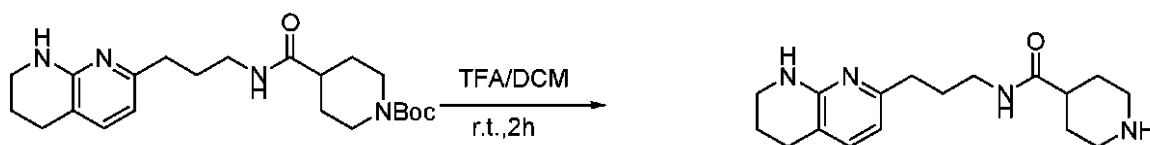
【0390】

30

ステップ2:N-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【0391】

【化155】



40

Tert-ブチル4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(133mg、0.33mmol)を、DCM(5mL)中TFA(5mL、1.65mmol)で、室温で終夜処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH40:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物N-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド(100mg)を得た。収率99% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 303 (M+H)⁺).

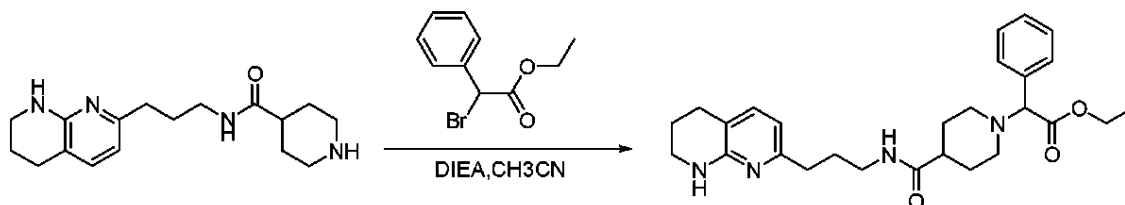
【0392】

ステップ3:エチル2-フェニル-2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート

【0393】

50

【化156】



N-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)ピペリジン-4-カルボキサミド(200mg、0.66mmol)、エチル2-ブromo-2-フェニルアセテート(192mg、0.79mmol)及びDIEA(255mg、1.98mmol)のMeCN(4mL)中混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物エチル2-フェニル-2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート(200mg)を得た。収率65% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 465 (M+H)⁺).

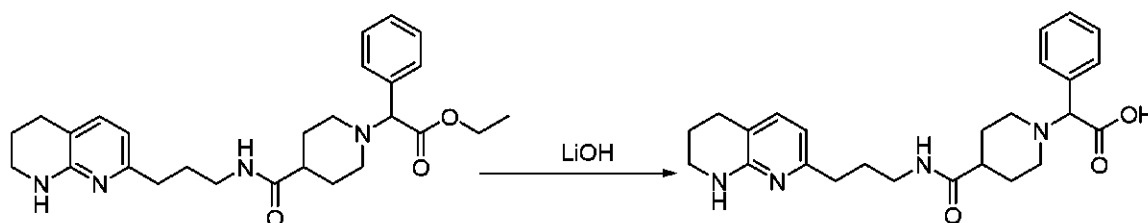
10

【0394】

ステップ4:2-フェニル-2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物23-E1及び23-E2)(MRT-C0123)

【0395】

【化157】



20

エチル2-フェニル-2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート(200mg、0.43mmol)を、MeOH(4mL)及びH₂O(2mL)中のLiOH-H₂O(88.3mg、2.15mmol)で、50℃で3時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、ラセミ化合物23(150mg、44%収率)を得た。ラセミ生成物をprepキラルSFC Aで分離して、白色の固体として、エナンチオマー生成物化合物23-E1(40mg)及び化合物23-E2(44mg)を得た。

30

【0396】

化合物23-E1 LC/MS A: 98%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.48分, ESI 437(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.59 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.95 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.70 (dd, J = 13.8, 7.5 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 5H).キラルS,S-Whelk-O1 A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 2.17分.

40

化合物23-E2 LC/MS A: 98%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.48分, ESI 437(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.59 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.01 (tt, J = 22.5, 11.2 Hz, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 5H).キラルS,S-Whelk-O1 A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 3.04分.

【0397】

50

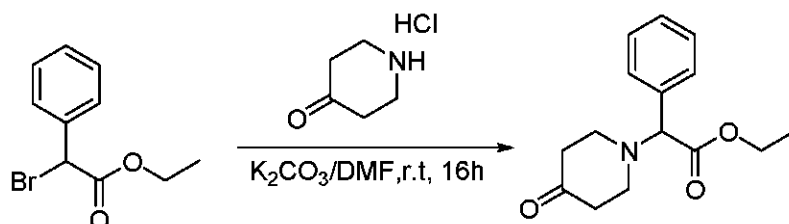
[実施例24]

2-フェニル-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物24-E1及び24-E2)の調製

ステップ1:エチル2-(4-オキソピペリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート

【0398】

【化158】



10

ピペリジン-4-オン塩酸塩(1.0g、7.38mmol)、エチル2-ブromo-2-フェニルアセテート(2.53g、11.06mmol)及び K_2CO_3 (3.06g、22.13mmol)のDMF(30mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc2:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物エチル2-(4-オキソピペリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(1.0g)を得た。収率92% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 262.0 (M+H)⁺).

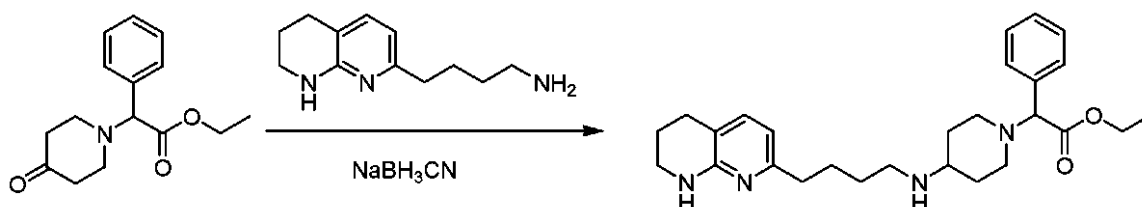
【0399】

20

ステップ2:エチル2-フェニル-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アセテート

【0400】

【化159】



30

4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン(261mg、1.28mmol)、エチル2-(4-オキソピペリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(400mg、1.5mmol)及び $NaBH_3CN$ (245mg、3.84mmol)のDCM(10mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物エチル2-フェニル-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アセテート(180mg)を得た。収率45% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 451 (M+H)⁺).

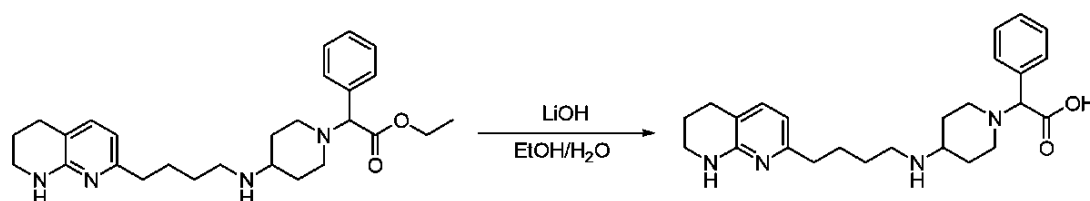
【0401】

ステップ3:2-フェニル-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物24-E1及び24-E2)

40

【0402】

【化160】



50

エチル2-フェニル-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アセテート(50mg、0.11mmol)を、EtOH(2mL)及びH₂O(1mL)中のLiOH-H₂O(23.4mg、0.56mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物24(30mg、60%収率)を得た。ラセミ生成物をPrepキラルSFC Bで分離して、白色の固体として、エナンチオマー生成物、化合物24-E1(2.2mg)及び化合物24-E2(5.7mg)を得た。

【0403】

化合物24-E1 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.623分, ESI423 (M+H)⁺
¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.34 (dt, J = 14.1, 7.1 Hz, 3H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 3H), 3.04 - 2.91 (m, 3H), 2.78 (s, 1H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.08 - 1.63 (m, 11H).キラルAD-H A (40% MeOH): ee 22.5%, Rt = 2.49分

10

化合物24-E2 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.51分, ESI423 (M+H)⁺
¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.53 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.32 (dt, J = 21.7, 7.0 Hz, 3H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 3H), 3.05 - 2.88 (m, 3H), 2.79 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.61 (m, 11H).キラルAD-H A (40% MeOH): ee 36.3%, Rt = 0.84分

【0404】

20

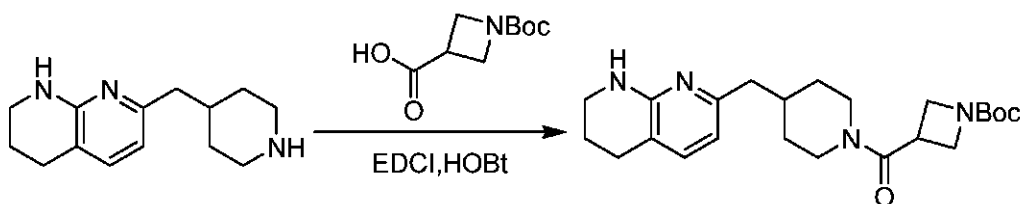
[実施例25]

2-フェニル-2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物25)

ステップ1:tert-ブチル3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0405】

【化161】



30

7-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン(300mg、0.99mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸(200mg、0.99mmol)、EDCI(228mg、3.41mmol)、HOBT(135mg、0.99mmol)及びDIEA(255mg、1.98mmol)のDMF(3mL)中混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc2:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物tert-ブチル3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(295mg)を得た。収率63% (ESI 415 (M+H)⁺)。

40

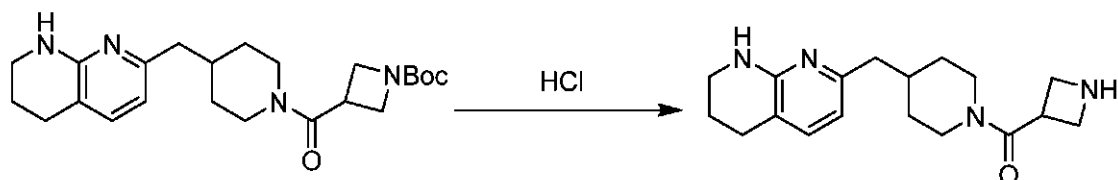
【0406】

ステップ2:アゼチジン-3-イル(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

【0407】

50

【化162】



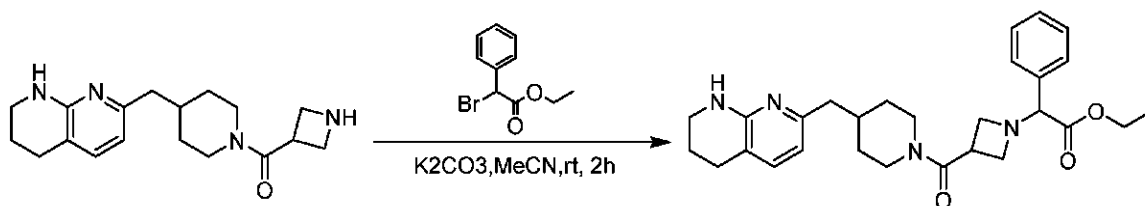
Tert-ブチル3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(295mg、0.71mmol)を、1,4-ジオキサン(5mL)中のHCl(4mL、15.4mmol)で、室温で終夜処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH40:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物アゼチジン-3-イル(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン(140mg)を得た。収率62% (ESI 315 (M+H)⁺)。 10

【0408】

ステップ3:エチル2-フェニル-2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)アセテート

【0409】

【化163】



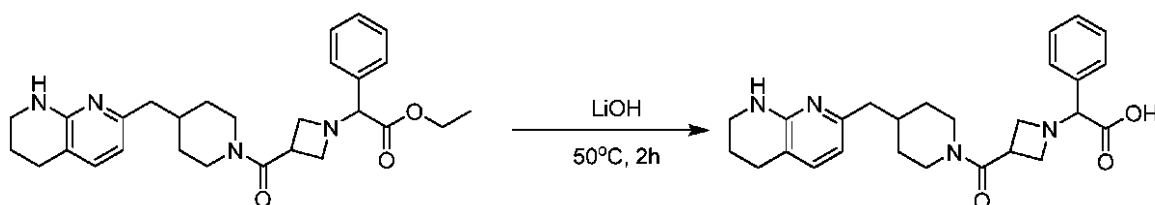
ピペリジン-4-オン塩酸塩(140mg、0.45mmol)、エチル2-ブロモ-2-フェニルアセテート(130mg、0.54mmol)及びK₂CO₃(150mg、1.1mmol)のMeCN(5mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc2:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物エチル2-フェニル-2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)アセテート(130mg)を得た。収率71% (ESI 477 (M+H)⁺)。 30

【0410】

ステップ4:2-フェニル-2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物25)

【0411】

【化164】



エチル2-フェニル-2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)アセテート(130mg、0.27mmol)を、EtOH(4mL)及びH₂O(1mL)中LiOH-H₂O(57mg、1.4mmol)で、50 で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(33~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、ラセミ化合物25(42mg)を得た。収率34% (ESI 449 (M+H)⁺)。 40

【0412】

化合物25 LC/MS B: Rt = 1.08分, ESI 449(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 50

7.51 (s, 2H), 7.44 (s, 3H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.47 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.04 (d, J = 26.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.56 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.00 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 3H), 1.69 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

【0413】

[実施例26]

2-(4-((3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物26)の調製

10

ステップ1:ベンジルピペリジン-4-カルボキシレート

【0414】

【化165】



4-ベンジル1-tert-ブチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(5g、15.6mmol)を、4N HCl/ジオキサン(20mL)で、室温で終夜処理した。溶媒を真空中で除去して、白色の固体として、所望の生成物ベンジルピペリジン-4-カルボキシレート(4g)を得た。収率100% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 220 (M+H)⁺).

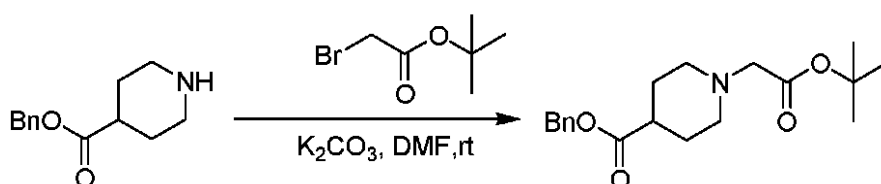
20

【0415】

ステップ2:ベンジル1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボキシレート

【0416】

【化166】



30

ベンジルピペリジン-4-カルボキシレート(4g、15mmol)、tert-ブチル2-プロモアセテート(4.3g、22.5mmol)及びK₂CO₃(6.1g、45mmol)のDMF(20mL)中混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc2:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物ベンジル1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボキシレート(3.5g)を得た。収率67% (95%純度, UV = 214 nm, ESI 334 (M+H)⁺).

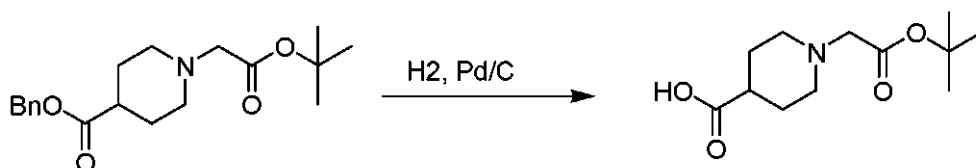
【0417】

ステップ3:1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボン酸

40

【0418】

【化167】



ベンジル1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボキシレート(3.2g、9.6mmol)及びPd/C(400mg)のEtOAc(50mL)中混合物を、バルーン水素下、室温で18

50

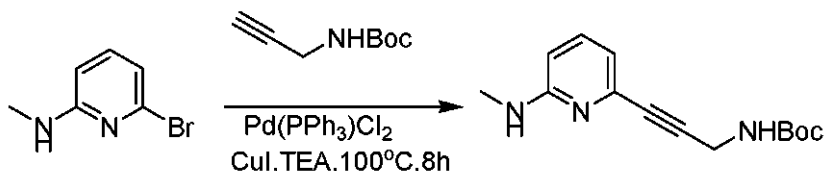
時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮して、白色の固体として、1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボン酸(2.1g)を得た。収率79% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 244(M+H)⁺).

【0419】

ステップ4:tert-ブチル3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)プロパ-2-イニルカルバメート

【0420】

【化168】



10

6-ブロモ-N-メチルピリジン-2-アミン(600mg、3.2mmol)、Pd(PPh₃)Cl₂(141mg、0.3mmol)、CuI(121mg、0.64mmol)、トリエチルアミン(970mg、9.6mmol)及びtert-ブチルプロパ-2-イニルカルバメート(990mg、6.4mmol)のDMF(30mL)中混合物を、窒素大気下、100 で8時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(MeOH:DCM1:15)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物tert-ブチル3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)プロパ-2-イニルカルバメート(500mg)を得た。収率60%

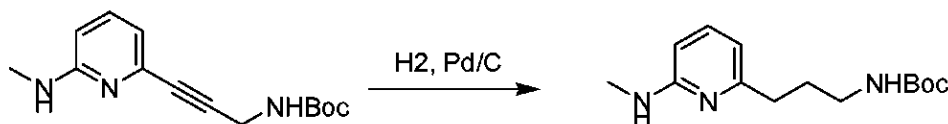
20

【0421】

ステップ5:tert-ブチル3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)プロピルカルバメート

【0422】

【化169】



30

tert-ブチル3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)プロパ-2-イニルカルバメート(500mg、1.91mmol)及びPd/C(50mg)のEtOAc(15mL)中混合物を、バルーン水素下、室温で18時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油状物質として、tert-ブチル3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)プロピルカルバメート(460mg)を得た。収率91% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 266(M+H)⁺).

【0423】

ステップ6:6-(3-アミノプロピル)-N-メチルピリジン-2-アミン

【0424】

【化170】



40

Tert-ブチル3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)プロピルカルバメート(460mg、1.73mmol)を、4N HCl/ジオキサン(10mL)で、室温で14時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH7:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物6-(3-アミノプロピル)-N-メチルピリジン-2-アミン(280mg)を得た。収率90% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 166 (M+H)⁺).

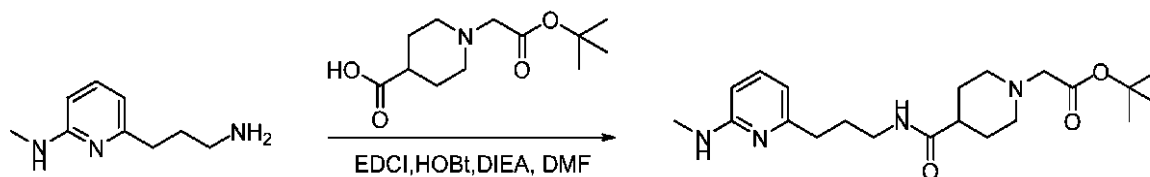
【0425】

50

ステップ7:tert-ブチル2-(4-(3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート

【0426】

【化171】



6-(3-アミノプロピル)-N-メチルピリジン-2-アミン(120mg、0.73mmol)、1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボン酸(176.7mg、0.73mmol)、EDCI(210mg、1.1mmol)、HOBt(78.8mg、0.58mmol)及びDIPEA(283mg、2.19mmol)のDMF(4mL)中混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(MeOH:EtOAc1:10)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物tert-ブチル2-(4-(3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート(110mg)を得た。収率39%(98%純度, UV = 214 nm, ESI 391(M+H)⁺).

【0427】

ステップ8:2-(4-(3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物26)

【0428】

【化172】



Tert-ブチル2-(4-(3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート(110mg、0.28mmol)を、DCM(5mL)中のTFA(3mL)で、室温で、4時間で処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~70%MeCN)で精製して、白色の固体として化合物26(35.5mg、収率37.9%)を得た。LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.30分, ESI 335(M+H)⁺. ¹H NMR(500 MHz, MeOD) 7.40(dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 6.46(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.34(d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.65(d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.59(s, 2H), 3.24(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.03(td, J = 11.9, 4.2 Hz, 2H), 2.87(s, 3H), 2.62(t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.51 - 2.46(m, 1H), 2.09 - 1.98(m, 4H), 1.92 - 1.84(m, 2H).

【0429】

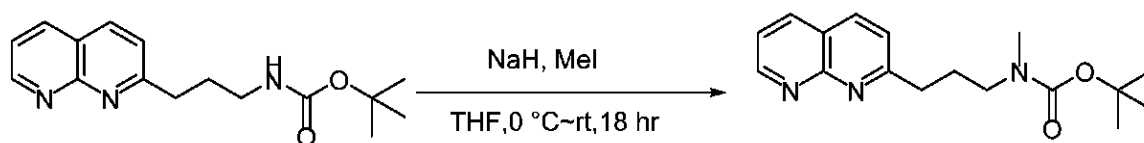
[実施例27]

2-(4-(メチル(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物27)

ステップ1:tert-ブチル3-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル(メチル)カルバメート

【0430】

【化173】



乾燥THF(30mL)中のtert-ブチル3-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバメート(1g、3.5mmol)混合物に、NaH(鉱油中60%、0.7g、17.5mmol)を少しずつ0 で加えた

10

20

30

40

50

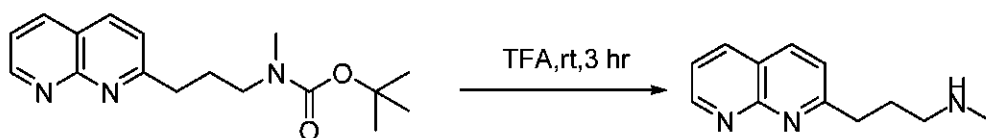
。混合物を0 で30分間攪拌し、次いで、ヨウ化メチル(600mg、4.2mmol)を加えた。混合物を室温で18時間攪拌し、次いで、水でクエンチし、濃縮し、分取HPLC Aで精製して、油状物質として、所望の生成物tert-ブチル3-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル(メチル)カルバメート(180mg)を得た。収率17% (98%純度, UV = 214nm, ESI 302.2 (M+H)⁺).

【0431】

ステップ2:N-メチル-3-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プロパン-1-アミン

【0432】

【化174】



10

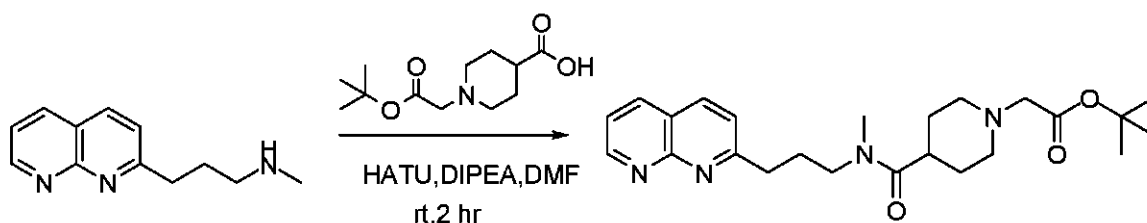
3-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル(メチル)カルバメート(180mg、0.60mmol)を、TFA(5mL)で、室温で3時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物N-メチル-3-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プロパン-1-アミン(110mg)を得た。収率92% (93%純度, UV = 214 nm, ESI 202.2 (M+H)⁺).

【0433】

ステップ3:tert-ブチル2-(4-((3-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)(メチル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート

【0434】

【化175】



30

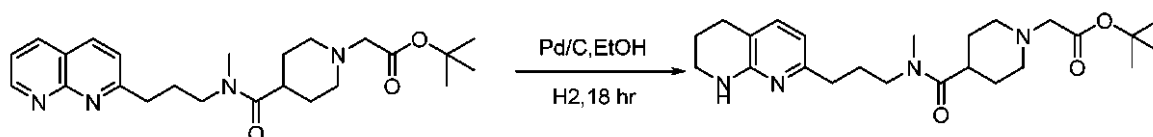
N-メチル-3-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プロパン-1-アミン(110mg、0.55mmol)、1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボン酸(134mg、0.55mmol)、HATU(420mg、1.1mmol)及びDIPEA(280mg、2.2mmol)のDMF(4mL)中混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(MeOH:EtOAc1:10)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物tert-ブチル2-(4-((3-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)(メチル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート(120mg)を得た。収率52% (98%純度, UV = 214 nm, ESI 427.0 (M+H)⁺).

【0435】

ステップ4:tert-ブチル2-(4-(メチル(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート

【0436】

【化176】



tert-ブチル2-(4-((3-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)(メチル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート(120mg、0.28mmol)及びPd/C(25mg)のEtOH(15mL)中混

50

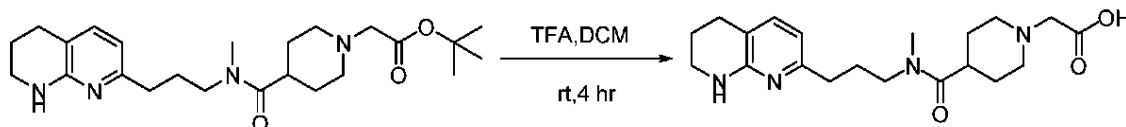
合物を、 H_2 (1atm、1L)下、室温で18時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮して、油状物質として、tert-ブチル2-(4-(メチル(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート(100mg)を得た。収率83% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 431.1(M+H)⁺)

【0437】

ステップ5: 2-(4-(メチル(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物27)

【0438】

【化177】



10

2-(4-(メチル(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)アセテート(100mg、0.28mmol)を、DCM(5mL)中TFA(3mL)で、室温で4時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物27(9mg、収率10%)を得た。LC/MS A: 99%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.41分, ESI 375.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.33 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 13.8, 6.8 Hz, 4H), 3.11 - 2.80 (m, 6H), 2.70 (dd, J = 14.2, 8.1 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02 - 1.76 (m, 8H).

20

【0439】

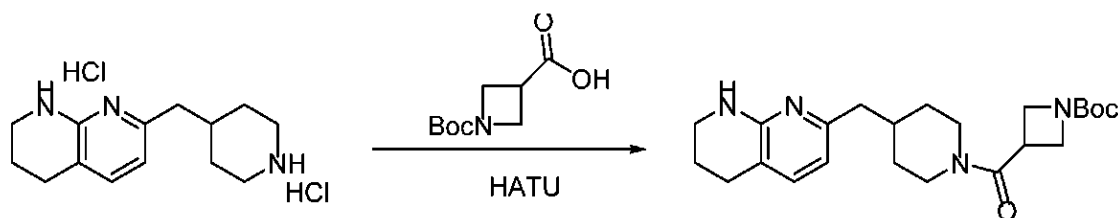
[実施例28]

2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)プロパン酸(化合物28)

ステップ1: tert-ブチル3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0440】

【化178】



30

7-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン(100mg粗製の)、1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸(79mg、0.394mmol)、HATU(149mg、0.394mmol)及びDIEA(127mg、0.986mmol)のDMF(5mL)中混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc2:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物tert-ブチル3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(90mg)を得た。収率61% (93%純度, UV = 214 nm, ESI 415.2 (M+H)⁺).

40

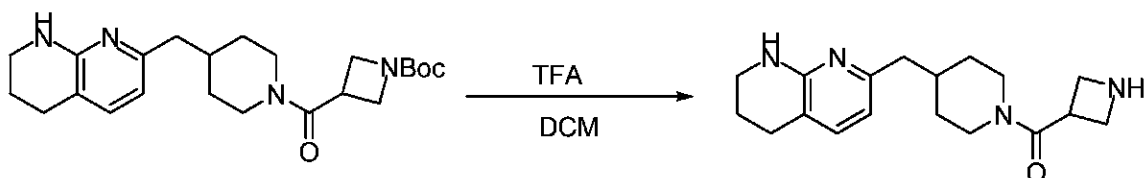
【0441】

ステップ2: アゼチジン-3-イル(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタン

【0442】

50

【化179】



Tert-ブチル3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(90mg、0.217mmol)を、DCM(3mL)中TFAで、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去して、黄色の油状物質として、粗製のアゼチジン-3-イル(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン(70mg)を得た。収率68.7% (100%純度, UV = 214 nm, ESI 315.2 (M+H)⁺).粗生成物を次のステップでそのまま使用した。

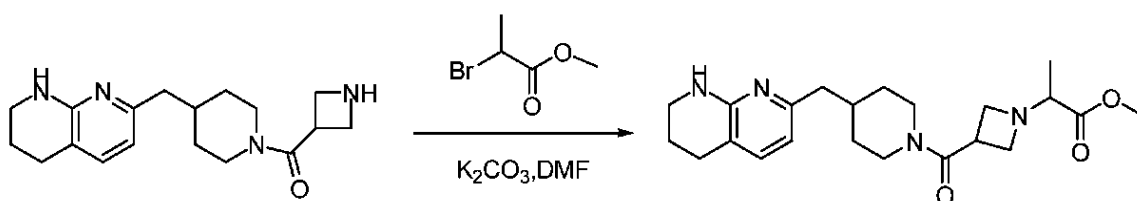
10

【0443】

ステップ3:メチル2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)プロパノエート

【0444】

【化180】



20

アゼチジン-3-イル(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン(70mg、粗製)、メチル2-プロモプロパノエート(55mg、0.333mmol)及びK₂CO₃(92mg、0.667mmol)の無水DMF(2mL)中混合物を、室温で5時間攪拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC A(33~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、メチル2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)プロパノエート(49mg、29%収率)を得た。(91%純度, UV = 254 nm, ESI 401.2 (M+H)⁺)

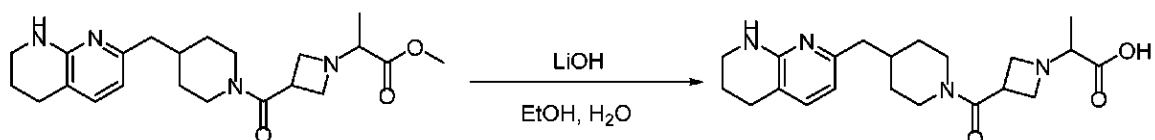
30

【0445】

ステップ4:2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)プロパン酸(化合物28)

【0446】

【化181】



40

メチル2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)プロパノエート(49mg、0.12mmol)を、EtOH(3mL)及びH₂O(1mL)中のLiOH(10mg、0.25mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(33~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物28(27mg、57%収率)を得た。LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.45分, ESI 387.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.04 (m, 4H), 3.87 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 20.6, 11.3 Hz, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.02 (t, J =

50

12.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 3H), 2.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 3H), 1.69 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 9.6 Hz, 2H).

【0447】

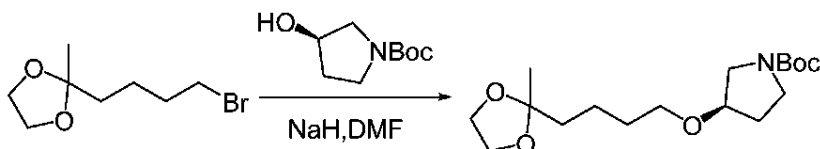
[実施例29]

2-フェニル-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物129-E1及び129-E2)の調製

ステップ1:tert-ブチル(R)-3-(4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0448】

【化182】



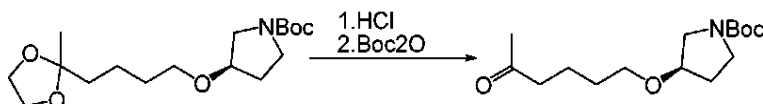
(R)-tert-ブチル3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート(1.09g、5.41mmol)、2-(4-プロモブチル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン(1.2g、5.41mmol)及び水素化ナトリウム(260mg、10.82mmol)のDMF(5mL)中混合物を100℃で6時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc10:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物(R)-tert-ブチル3-(4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(380mg)を得た。収率21% (ESI 330.2 (M+H)⁺).

【0449】

ステップ2:(R)-tert-ブチル3-(5-オキソヘキシルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0450】

【化183】



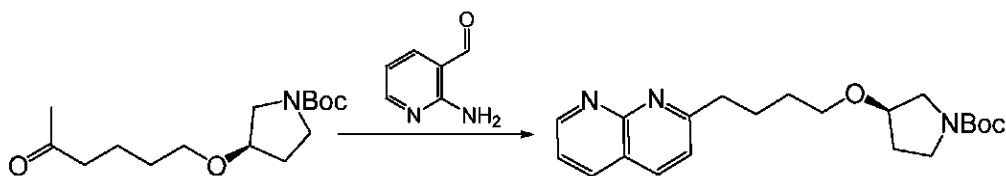
(R)-tert-ブチル3-(4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(1.3g、3.95mmol)を、HCl/ジオキサソ(4.0M、10mL)の溶液で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣をアセトン(10mL)及びH₂O(1mL)で希釈した。炭酸カリウムを加えて、pHを8~9に調節し、これに続いてBoc₂O(1.24g5.69mmol)を加えた。反応物を室温で3時間撹拌し、次いで濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc15:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物(R)-tert-ブチル3-(5-オキソヘキシルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(820mg)を得た。収率73% (ESI 186 (M-100)⁺, 230 (M-56)⁺).

【0451】

ステップ3:(R)-tert-ブチル3-(4-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0452】

【化184】



(R)-tert-ブチル3-(5-オキソヘキシルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(820mg

10

20

30

40

50

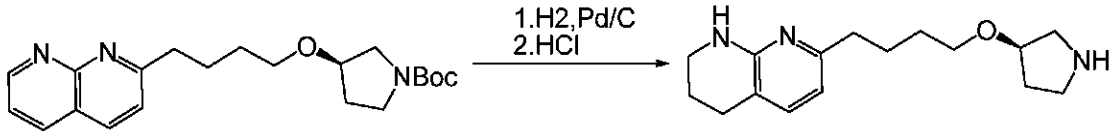
、2.88mmol)、2-アミノニコチンアルデヒド(456mg、3.77mmol)及びピロリジン(265mg、3.77mmol)のDMF(5mL)中混合物を85 で4時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH15:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物(R)-tert-ブチル3-(4-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(750mg)を得た。収率70% (ESI 372.2 (M+H)⁺)。【0453】

【0453】

ステップ4:(R)-7-(4-(ピロリジン-3-イルオキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン

【0454】

【化185】



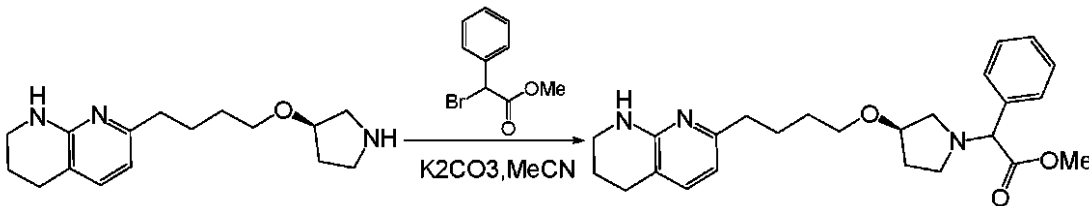
(R)-tert-ブチル3-(4-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(750mg、2.02mmol)、Pd/C(10%、500mg)のEtOAc(10mL)中混合物を水素下、60 で6時間攪拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をHCl/ジオキサン(4.0M、4mL)の溶液で、室温で2時間処理し、溶媒を真空中で除去して、白色の固体として、所望の生成物(R)-7-(4-(ピロリジン-3-イルオキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン(600mg)を得た。収率96% (ESI 276.2 (M+H)⁺)。【0455】

【0455】

ステップ5:メチル2-フェニル-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)アセテート

【0456】

【化186】



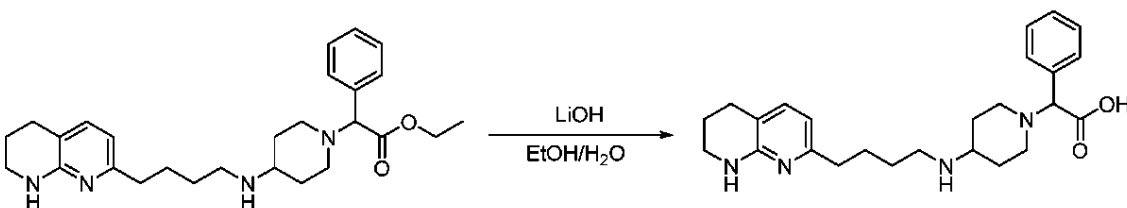
(R)-7-(4-(ピロリジン-3-イルオキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン(200mg、0.576mmol)、メチル2-ブロモ-2-フェニルアセテート(140mg、0.576mmol)及びK₂CO₃(240mg、1.73mmol)のMeCN(3mL)中混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を次のステップでそのまま使用した。(ESI 424.0 (M+H)⁺)。【0457】

【0457】

ステップ6:2-フェニル-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物129-E1及び129-E2)

【0458】

【化187】



EtOH(4mL)及びH₂O(1mL)中のメチル2-フェニル-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒド

10

20

30

40

50

ロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)アセテート(180mg、0.426mmol)を、LiOH-H₂O(126mg、3.0mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物129(105mg、60%収率)を得た。ラセミ生成物をprepキラルSFC Aで分離して、白色の固体として、エナンチオマー生成物、化合物129-E1(38.7mg)及び化合物129-E2(37.5mg)を得た。

【0459】

化合物129-E1 LC/MS ESI 410 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.55-7.53 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 3H), 3.39 - 3.36 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.72-2.69 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.56-2.52 (t, J = 15.4 Hz, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 5H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 89.9%, Rt = 2.14分.

10

化合物129-E2 LC/MS ESI 410 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.56-7.53 (m, 2H), 7.42-7.41 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 6H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 2.70 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.57-2.53 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 4H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 94.4%, Rt = 3.46分.

【0460】

[実施例30]

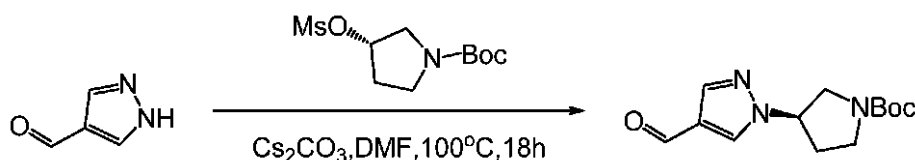
2-フェニル-2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物130-E1及び130-E2)の調製

20

ステップ1:(R)-tert-ブチル3-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0461】

【化188】



30

1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(400mg、4.17mmol)、(S)-tert-ブチル3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(1.21g、4.58mmol)及びCs₂CO₃(4.08g、12.51mmol)のDMF(30mL)中混合物を100℃で18時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc2:1)を精製して、無色の油状物質として、所望の生成物(R)-tert-ブチル3-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1.0g)を得た。収率91% (ESI 266.0 (M+H)⁺).

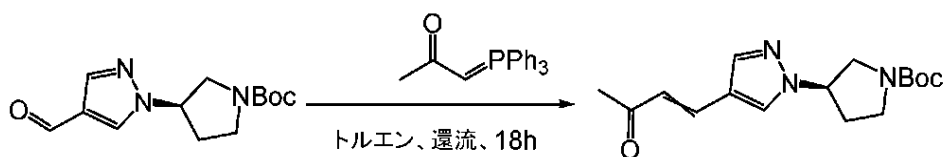
【0462】

ステップ2:(R)-tert-ブチル3-(4-(3-オキソプロパ-1-エニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

40

【0463】

【化189】



(R)-tert-ブチル3-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1g、3.77mmol)及び1-(トリフェニルホスファニリデン)プロパン-2-オン(1.2g、5.66

50

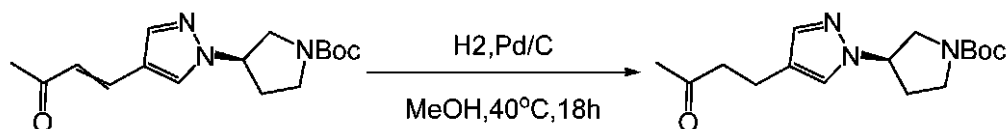
mmol)のトルエン(40mL)中混合物を110 で18時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc1:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物(R)-tert-ブチル3-(4-(3-オキソブタ-1-エニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(920mg)を得た。収率80% (ESI 306.0 (M+H) +)。

【0464】

ステップ3:(R)-tert-ブチル3-(4-(3-オキソブチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0465】

【化190】



10

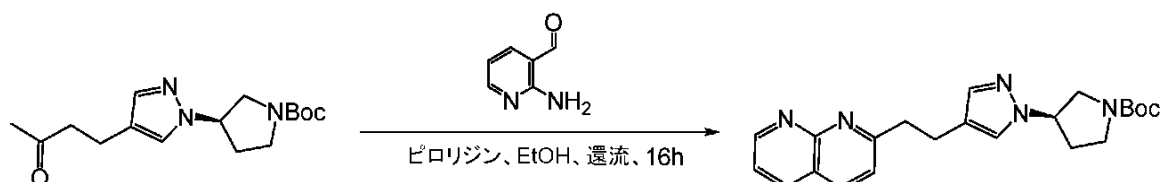
(R)-tert-ブチル3-(4-(3-オキソブチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(920mg、3.02mmol)及び10%Pd/C(184mg)のMeOH(20mL)中混合物を、H₂下、40 で18時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去して、無色の油状物質として、所望の生成物(R)-tert-ブチル3-(4-(3-オキソブチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(900mg)を得た。収率97% (ESI 308.0 (M+H) +)。

【0466】

ステップ4:(R)-tert-ブチル3-(4-(3-オキソブチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0467】

【化191】



30

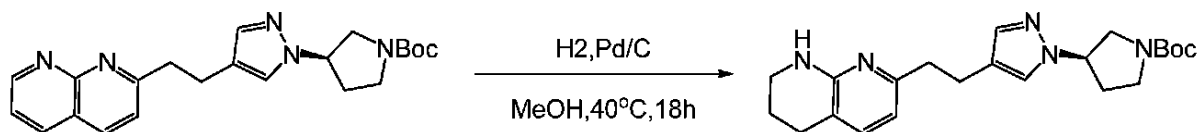
((R)-tert-ブチル3-(4-(3-オキソブチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(900mg、2.93mmol)、2-アミノニコチンアルデヒド(465mg、3.81mmol)及びピロリジン(270mg、3.81mmol)のEtOH(30mL)中混合物を80 で16時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物(R)-tert-ブチル3-(4-(3-オキソブチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(650mg)を得た。収率56% (ESI 394.0 (M+H) +)。

【0468】

ステップ5:(R)-tert-ブチル3-(4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0469】

【化192】



40

(R)-tert-ブチル3-(4-(3-オキソブチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(650mg、1.65mmol)及び10%Pd/C(130mg)のMeOH(20mL)中混合物を40 で15時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去して、黄色の油状物質として、所望の生成物(R)-tert-ブチル3-(4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)

50

エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(610mg)を得た。収率93% (ESI 398.0 (M+H) +).

【0470】

ステップ6:(R)-7-(2-(1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン

【0471】

【化193】



10

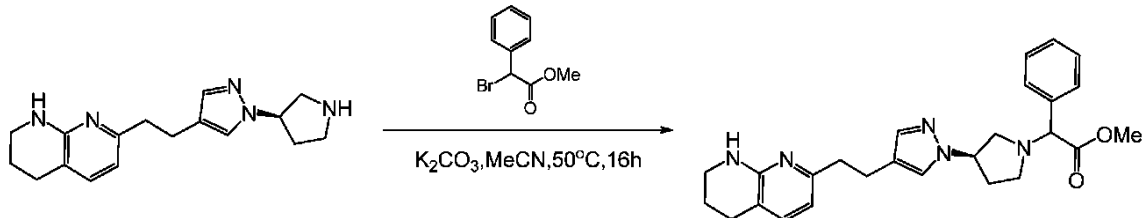
((R)-tert-ブチル3-(4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(610mg、1.54mmol)を、HCl(1,4-ジオキサン中4M、3.9mL、15.4mmol)で、25℃で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、黄色の油状物質として、所望の生成物(R)-7-(2-(1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン(450mg)を得た。収率98% (ESI 298.0 (M+H) +).

【0472】

ステップ7:メチル2-フェニル-2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)アセテート

【0473】

【化194】



30

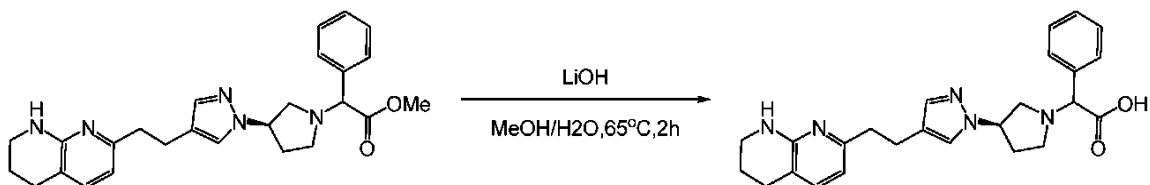
(R)-7-(2-(1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン(450mg、1.51mmol)、メチル2-ブロモ-2-フェニルアセテート(415mg、1.81mmol)及びK₂CO₃(625mg、4.53mmol)のMeCN(20mL)中混合物を50℃で16時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH20:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物メチル2-フェニル-2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)アセテート(120mg)を得た。収率19% (ESI 446.0 (M+H) +).

【0474】

ステップ8:2-フェニル-2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物130-E1及び130-E2)

【0475】

【化195】



メチル2-フェニル-2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)アセテート(120mg、0.27mmol)を

50

、MeOH(4mL)及びH₂O(1mL)中のLiOH-H₂O(45.4mg、1.08mmol)で、65 で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物130(60mg、52%収率)を得た。ラセミ生成物をprep キラルSFC Bで分離して、白色の固体として、エナンチオマー生成物、化合物130-E1(46mg)及び化合物130-E2(27mg)を得た。

【0476】

化合物130-E1 LC/MS ESI 432 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.59-7.56 (m, 3H), 7.39 - 7.21 (m, 5H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 4H), 3.32 - 3.15 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 4H), 2.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 2H).キラルSFC B (40% MeOH): ee 100%, Rt = 1.34分.

化合物130-E2 LC/MS ESI 432 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.59-7.56 (m, 3H), 7.39 - 7.21 (m, 5H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.44 - 3.26 (m, 4H), 2.92 - 2.51 (m, 8H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 2H).キラルSFC B (40% MeOH): ee 99.5%, Rt = 2.89分.

【0477】

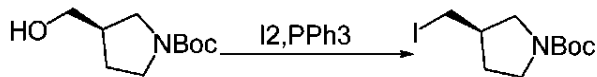
[実施例31]

2-フェニル-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物131-E1及び131-E2)の調製

ステップ1:(R)-tert-ブチル3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0478】

【化196】



トリフェニルホスフィン(5.11g、19.5mmol)及び1H-イミダゾール(1.33g、19.5mmol)のDCM(50mL)中溶液に、ヨウ素(4.95g、19.5mmol)を0 でゆっくりと加えた。反応物を0 で30分間攪拌し、次いで、(R)-tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートのDCM(10mL)中溶液を加えた。反応物を室温で終夜攪拌し、次いで、水(50mL)で希釈し、DCM(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc10:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物(R)-tert-ブチル3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(3.7g)を得た。収率80%。(ESI 256 (M+H-56) +).

【0479】

ステップ2:(R)-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)メチル)トリフェニルホスホニウム

【0480】

【化197】



(R)-tert-ブチル3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(3.7g、12mmol)及びトリフェニルホスフィン(4.1g、15.5mmol)のDMF(50mL)中溶液を室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH10:1)で精製して、粗生成物を得た。ジエチルエーテル(30mL)を粗生成物に加え、混合物を室温で30分間攪拌した。固体を濾取し、真空中で乾燥させて、白色の固体として、所望の生成物(R)-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)メチル)トリフェニルホスホニウム(5.6g)を得た。収率84%。(ESI N/A).

【0481】

10

20

30

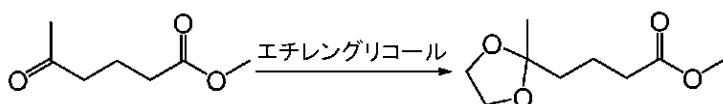
40

50

ステップ3:エチル4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタノエート

【0482】

【化198】



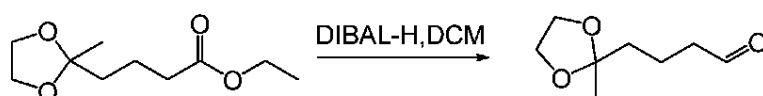
エチル5-オキソヘキサノエート(2g、13.9mmol)、エチレングリコール(2.6g、42mmol)及びp-トルエンスルホン酸(478mg、2.78mmol)のトルエン(50mL)中溶液を、ディーンスタークトラップを用いて6時間還流させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc10:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物エチル4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタノエート(1.4g、50%収率)を得た。(ESI 203 (M+H) +).

【0483】

ステップ4:4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタナール

【0484】

【化199】



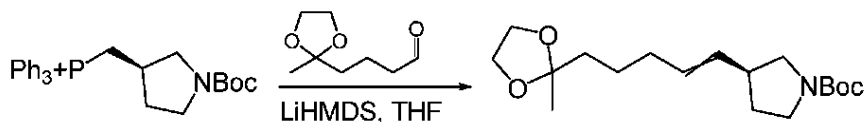
エチル4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタノエート(500mg、2.48mmol)のDCM(10mL)中溶液に、DIBAL-H(1M、3.7mL、3.7mmol)をAr下、-78℃でゆっくりと加えた。反応物を-78℃で30分間攪拌し、次いで20mLの水でクエンチし、室温に温め、DCM(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc2:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタナール(220mg)を得た。収率56%。(ESI 159 (M+H) +).

【0485】

ステップ5:(S)-tert-ブチル3-(5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ペンタ-1-エニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0486】

【化200】



(R)-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)メチル)トリフェニルホスホニウム(2.0g、3.6mmol)のDCM(30mL)中溶液に、窒素下0℃で、LiHMDS(1M、5.4mL、5.4mmol)を加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタナール(565mg、3.6mmol)を加えた。反応物を室温で4時間攪拌し、次いで、MeOH(20mL)でクエンチした。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc3:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物(S)-tert-ブチル3-(5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ペンタ-1-エニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(500mg)を得た。収率43%。(ESI 226 (M+H-100) +).

【0487】

ステップ6:(R)-7-(ピロリジン-3-イル)ヘプタン-2-オン

【0488】

10

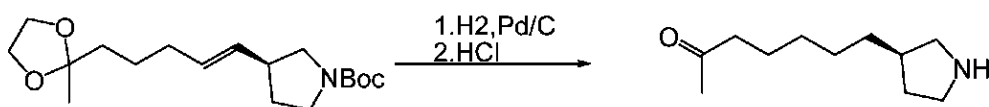
20

30

40

50

【化201】



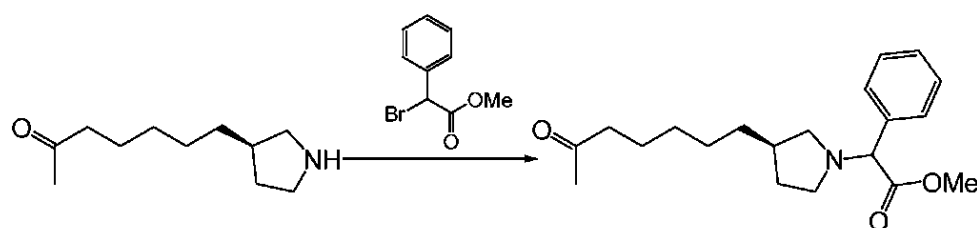
(S)-tert-ブチル3-(5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ペンタ-1-エニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(440mg、1.35mmol)及びPd/C(10%、40mg)のEtOAc(20mL)中混合物を水素下、40℃で終夜撹拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を1,4-ジオキサン溶液(4M)中の5mLのHClで処理した。混合物を室温で2時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、黄色の油状物質として、所望の生成物(R)-7-(ピロリジン-3-イル)ヘプタン-2-オンを得た。(220mg)。収率89%。(ESI 184 (M+H)⁺)。 10

【0489】

ステップ7:メチル2-((R)-3-(6-オキソヘプチル)ピロリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート

【0490】

【化202】



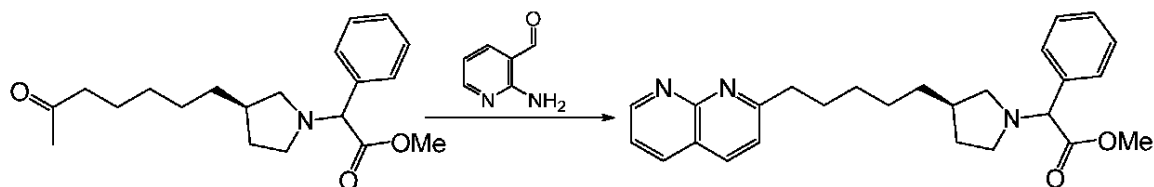
(R)-7-(ピロリジン-3-イル)ヘプタン-2-オン(210mg、1.15mmol)、メチル2-ブromo-2-フェニルアセテート(315mg、1.4mmol)及びK₂CO₃(476g、3.45mmol)のMeCN(10mL)中混合物を40℃で終夜撹拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH=30:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物メチル2-((R)-3-(6-オキソヘプチル)ピロリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(260g)を得た。収率68%。(ESI 331 (M+H)⁺)。 20

【0491】

ステップ8:メチル2-((R)-3-(5-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピロリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート 30

【0492】

【化203】



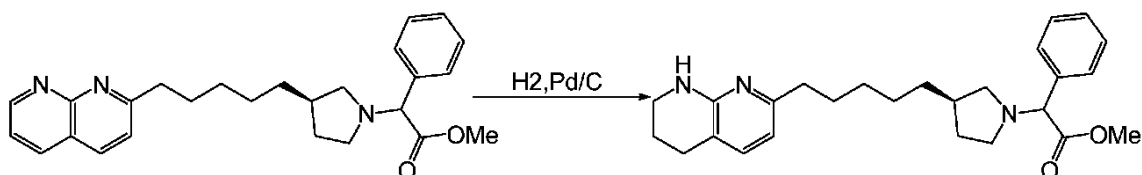
メチル2-((R)-3-(6-オキソヘプチル)ピロリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(260mg、0.78mmol)のEtOH(10mL)中溶液に、2-アミノニコチナルデヒド(144mg、1.18mmol)及びピロリジン(28mg、0.39mmol)を加えた。反応物を終夜加熱還流し、次いで真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH=20:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物メチル2-((R)-3-(5-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピロリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(260mg)を得た。収率78%。(ESI 418 (M+H)⁺)。 40

【0493】

ステップ9:メチル2-フェニル-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピロリジン-1-イル)アセテート

【0494】

【化204】



メチル2-((R)-3-(5-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピロリジン-1-イル)-2-フェニルアセテート(260mg、0.62mmol)及びPd/C(10%、30mg)のEtOAc(10mL)中混合物を、水素下、40℃で終夜撹拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油状物質として、所望の生成物メチル2-フェニル-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピロリジン-1-イル)アセテート(220mg)を得た。収率84%。(ESI 422 (M+H)⁺).

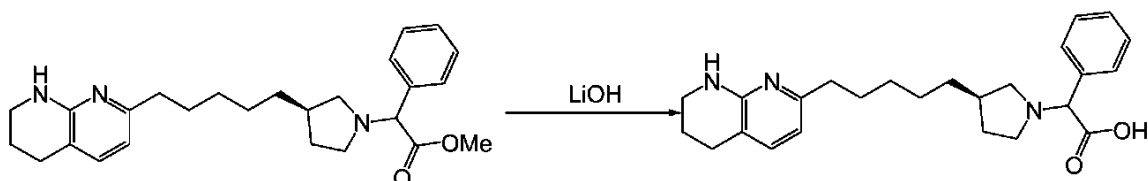
10

【0495】

ステップ10:2-フェニル-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物131-E1及び131-E2)

【0496】

【化205】



20

メチル2-フェニル-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピロリジン-1-イル)アセテート(200mg、0.49mmol)を、MeOH(10mL)及びH₂O(2mL)中のLiOH-H₂O(83mg、1.97mmol)で、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLCで精製して、白色の固体として、化合物131(120mg、62%収率)を得た。ラセミ生成物をPrepキラルSFC Aで分離して、白色の固体として、エナンチオマー生成物化合物131-E1(35mg)及び化合物131-E2(39mg)を得た。

30

【0497】

化合物131-E1 LC/MS ESI 408 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.58-7.55 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 3H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 3H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41-2.11 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.69-1.25 (m, 9H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 2.04分.

化合物131-E2 LC/MS ESI 408 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.47-7.44 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.39-3.26 (m, 3H), 2.98-2.78 (m, 3H), 2.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28-2.01 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.60-1.15 (m, 9H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 3.86分.

40

【0498】

【実施例32】

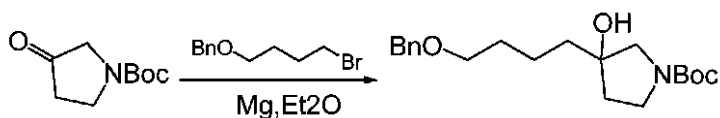
2-(3-フルオロ-3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピロリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸(化合物132-E1及び132-E2)の調製

ステップ1:tert-ブチル3-(4-(ベンジルオキシ)ブチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート

【0499】

50

【化206】



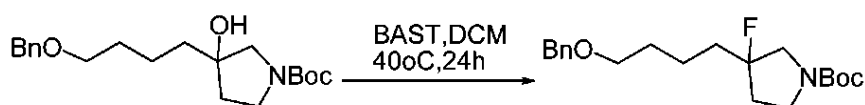
((4-ブロモブトキシ)メチル)ベンゼン(9.45g、38.87mmol)及びMg(1.89g、77.74mmol)のEt₂O(20mL)中混合物に、I₂(202mg、1.09mmol)を加えた。反応混合物を40℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を、tert-ブチル3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(2.4g、12.96mmol)のEt₂O(30mL)中溶液に5℃で加えた。反応物を室温で終夜攪拌し、次いで、水性NH₄Cl(10mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc5:1~2:1)で精製して、黄色の油状物質として、所望の生成物tert-ブチル3-(4-(ベンジルオキシ)ブチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート(1.7g)を得た。収率38% (ESI 294 (M+H-56)⁺)。 10

【0500】

ステップ2:tert-ブチル3-(4-(ベンジルオキシ)ブチル)-3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート

【0501】

【化207】



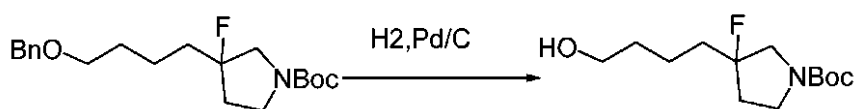
tert-ブチル3-(4-(ベンジルオキシ)ブチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート(1.7g、4.86mmol)及びBAST(10.76g、48.6mmol)のDCM(30mL)中混合物を40℃で24時間攪拌した。反応物をMeOH(2mL)で希釈し、水(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc 20:1~10:1)で精製して、淡黄色の油状物質として、所望の生成物tert-ブチル3-(4-(ベンジルオキシ)ブチル)-3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート(1.1g)を得た。収率64% (ESI 296 (M+H-56)⁺)。 30

【0502】

ステップ3:(tert-ブチル3-フルオロ-3-(4-ヒドロキシブチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0503】

【化208】



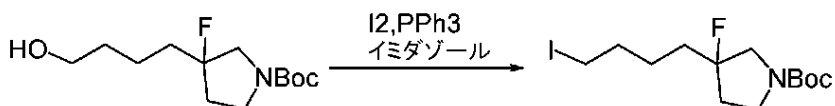
tert-ブチル3-(4-(ベンジルオキシ)ブチル)-3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート(1.1g、3.13mmol)及びPd/C(5%、1.1g)のEtOAc(100mL)中混合物を水素下45℃で終夜攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮して、淡黄色の油状物質として、所望の生成物tert-ブチル3-フルオロ-3-(4-ヒドロキシブチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(780mg)を得た。収率95% (ESI 206 (M+H-56)⁺)。 40

【0504】

ステップ4:tert-ブチル3-フルオロ-3-(4-ヨードブチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0505】

【化209】



トリフェニルホスフィン(1.58g、6.04mmol)及びイミダゾール(411mg、6.04mmol)のDCM(40mL)中溶液に、I₂(835mg、3.29mmol)を5 で加えた。反応混合物を5 で15分間攪拌し、次いで、(tert-ブチル3-フルオロ-3-(4-ヒドロキシブチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(780mg、2.99mmol)のDCM(15mL)中溶液を加えた。反応混合物を5 で1時間攪拌し、次いで、15 で、真空中で濃縮し、残渣を淡黄色の油状物質として、シリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc20:1~10:1)で精製して、所望の生成物tert-ブチル3-フルオロ-3-(4-ヨードブチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(700mg)を得た。収率63% (ESI 316 (M+H-56) ⁺).

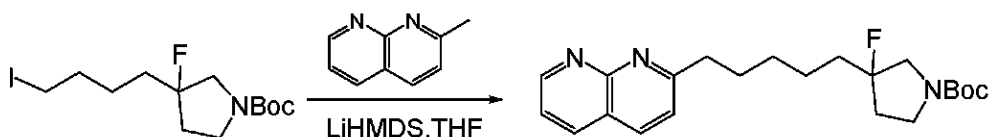
10

【0506】

ステップ5:tert-ブチル3-(5-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)-3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート

【0507】

【化210】



20

(R)-tert-ブチル3-(1,1-ジフルオロ-4-ヨードブチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(700mg、1.88mmol)及び2-メチル-1,8-ナフチリジン(407mg、2.82mmol)のTHF(12mL)中溶液に、0 でLiHMDS(2.82mL、1M、2.82mmol)を加えた。反応混合物を0 で3時間攪拌し、次いで、アンモニウムクロリド飽和溶液(6mL)でクエンチし、水(15mL)で希釈し、EtOAc(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取TLCで精製して、淡黄色の固体として、所望の生成物tert-ブチル3-(5-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)-3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート(350mg)を得た。収率48% (ESI 388 (M+H) ⁺).

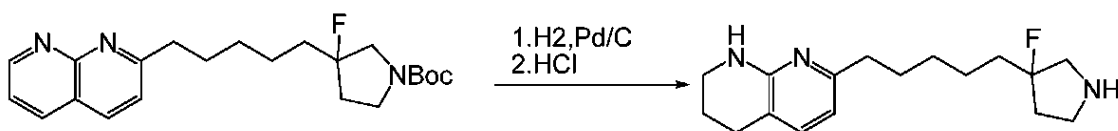
30

【0508】

ステップ6:7-(5-(3-フルオロピロリジン-3-イル)ペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン

【0509】

【化211】



40

3-(5-(1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)-3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート(200mg、0.516mmol)及びPd/C(5%、200mg)のEtOAc(20mL)中混合物を、水素下45 で終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、1,4-ジオキサン(2mL)及びHCl/ジオキサン(2mL、4M)を室温に加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、淡黄色の固体として、所望の生成物7-(5-(3-フルオロピロリジン-3-イル)ペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン(140mg)を得た。収率93% (ESI 292 (M+H) ⁺).

【0510】

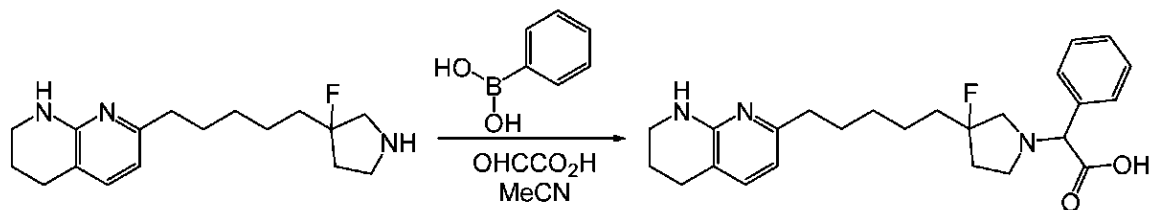
ステップ7:2-(3-フルオロ-3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)-

50

ル)ピロリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸(化合物132-E1及び132-E2)

【0511】

【化212】



10

7-(5-(3-フルオロピロリジン-3-イル)ペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン(140mg、0.48mmol)、2-オキソ酢酸(76.5mg、0.62mmol)及びフェニルボロン酸(75.6mg、0.62mmol)のMeCN(1.5mL)中混合物を50℃で2時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC Aで精製して、白色の固体として、化合物132(90mg、44%収率)を得た。ラセミ生成物をPrepキラルSFC Aで分離して、白色の固体として、化合物132-E1(41mg)及び化合物132-E2(36mg)を得た。

【0512】

化合物132-E1 LC/MS ESI 426 (M+H)⁺ ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.47 - 7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.29 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.43 - 3.27 (m, 4H), 3.08 - 2.90 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 4H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.39 - 1.19 (m, 4H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 2.45分.
化合物132-E2 LC/MS ESI 426 (M+H)⁺ ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.59 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.46 - 3.30 (m, 4H), 3.16 - 2.93 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 - 2.05 (m, 2H), 1.91 - 1.87 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.48 - 1.31 (m, 4H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 98%, Rt = 3.92, 4.42分.

20

【0513】

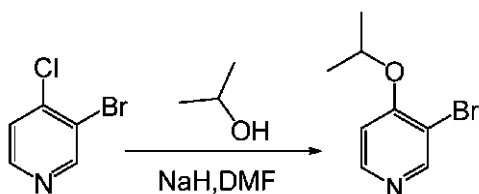
[実施例33]

2-(4-イソプロポキシピリジン-3-イル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物133)の調製

ステップ1:3-ブromo-4-イソプロポキシピリジン

【0514】

【化213】



30

40

i-PrOH(1.87g、31.2mmol)のDMF(20mL)中溶液に、0℃で、NaH(60%、1.25g、31.2mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、3-ブromo-4-クロロピリジン(2g、10.4mmol)を加えた。反応物を80℃で終夜攪拌し、次いで室温に冷却し、H₂O(20mL)で希釈し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(petエーテル:EtOAc5:1)で精製して、無色の油状物質として、所望の生成物3-ブromo-4-イソプロポキシピリジン(1.7g)を得た。収率76% (ESI 216.0 (M+H)⁺).

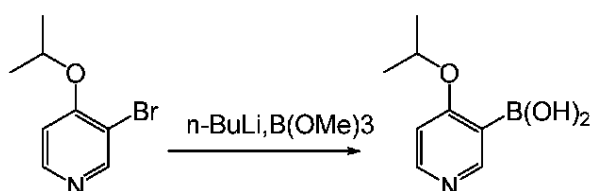
【0515】

ステップ2:4-イソプロポキシピリジン-3-イルボロン酸

50

【 0 5 1 6 】

【 化 2 1 4 】



3-ブロモ-4-イソプロポキシピリジン(1g、4.63mmol)の乾燥THF(20mL)中溶液に、Ar下、 -78°C で $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン中2.5M、2.8mL)を加えた。反応物を -78°C で1時間攪拌し、次いでホウ酸トリメチル(722mg、6.95mmol)を加えた。反応物を室温で終夜攪拌し、次いでMeOH(5mL)でクエンチし、真空中で濃縮し、残渣を次のステップでそのまま使用した。

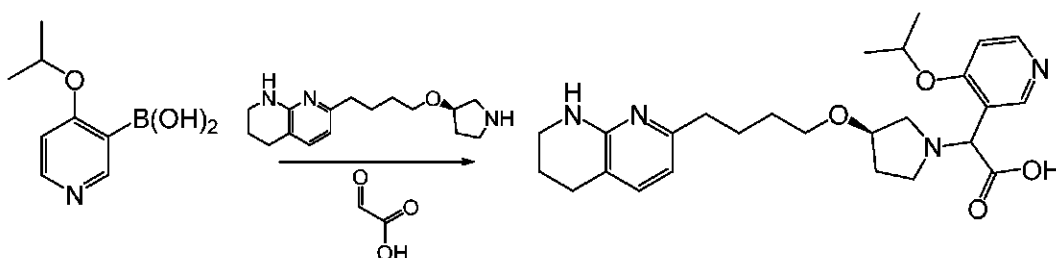
10

【 0 5 1 7 】

ステップ3:2-(4-イソプロポキシピリジン-3-イル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物133)

【 0 5 1 8 】

【 化 2 1 5 】



20

上記残渣をMeCN(10mL)で希釈し、(R)-7-(4-(ピロリジン-3-イルオキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン(150mg、0.54mmol)及びグリオキシル酸(水中50%、161mg、1.08mmol)を加えた。反応物を還流下で15時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC A(30~65%MeCN)で精製して、白色の固体として、化合物133(20mg)を得た。

30

【 0 5 1 9 】

化合物133 LC/MS ESI 469 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.38 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.89-4.86 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.48 - 3.30 (m, 8H), 2.71 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 2.55 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.25-1.88 (m, 4H), 1.71 - 1.38 (m, 10H).

【 0 5 2 0 】

追加の実施例

化合物1~28及び129~133を調製するために使用された方法に基づく一般的手順を使用して、化合物29~128及び134~201を調製した。

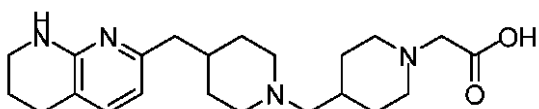
40

【 0 5 2 1 】

2-(4-((4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物29)

【 0 5 2 2 】

【 化 2 1 6 】



50

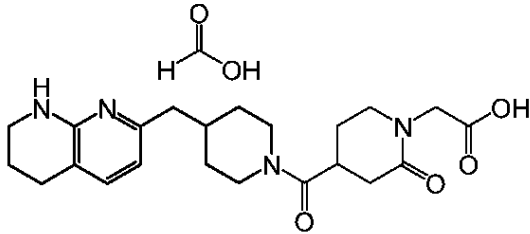
化合物29 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.18分, ESI 387.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.50 - 3.48 (m, 4H), 3.38 (dd, J = 14.9, 9.3 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.01 - 1.98 (m, 4H), 1.65 - 1.62 (m, 3H), 1.73 - 1.56 (m, 3H), 1.52 - 1.40 (m, 2H), 1.33 (dd, J = 22.6, 10.5 Hz, 2H).

【0523】

2-(2-オキソ-4-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)酢酸ギ酸塩(化合物30)

【0524】

【化217】



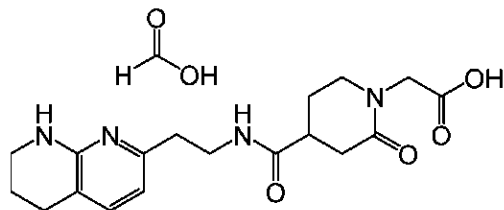
化合物30 LC/MS D: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.427分, ESI 415.1(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.18 (0.73 H, HCOOH), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.39-3.15 (m, 5H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.50-2.23 (m, 5H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.13-0.96 (m, 2H).

【0525】

2-(2-オキソ-4-((2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸ギ酸塩(化合物31)

【0526】

【化218】



化合物31 LC/MS D: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.290分, ESI 361.0(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.18 (1 H, HCOOH), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 5H), 2.62-2.53 (m, 6H), 2.32-2.29 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 3H).

【0527】

2-(2-オキソ-4-((2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物32)

【0528】

10

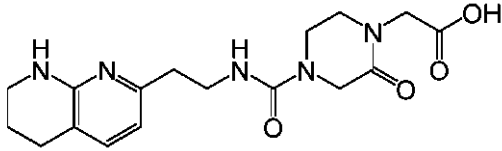
20

30

40

50

【化219】



化合物32 LC/MS D: 97%純度, UV = 214 nm, Rt = 0.838分, ESI 362.1(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 4H), 2.62-2.57 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 2H).

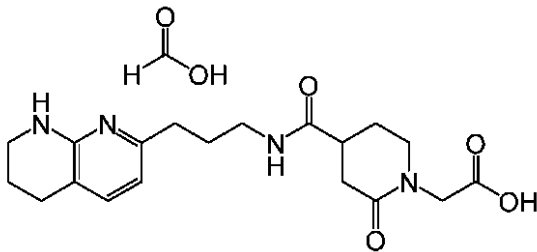
10

【0529】

2-(2-オキソ-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸化合物ギ酸塩(化合物33)

【0530】

【化220】



20

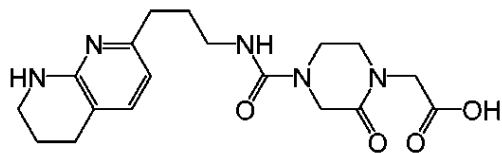
化合物33 LC/MS D: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.353分, ESI 375.1(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.14 (0.27 H, HCOOH), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 4H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 3H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 1.90-1.68 (m, 6H).

【0531】

2-(2-オキソ-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物34)

【0532】

【化221】



30

化合物34 LC/MS B: 96%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.285分, ESI 376.3(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H).

40

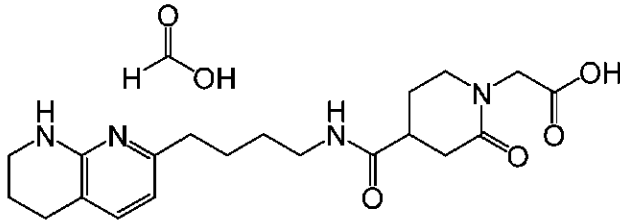
【0533】

2-(2-オキソ-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物35)

【0534】

50

【化 2 2 2】



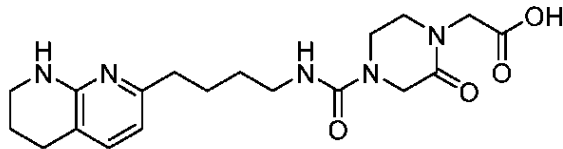
化合物35 LC/MS C: 98%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.378分, ESI 389.1(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.18 (0.37 H, HCOOH), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 3H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 3H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H).

【0 5 3 5】

2-(2-オキソ-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物36)

【0 5 3 6】

【化 2 2 3】



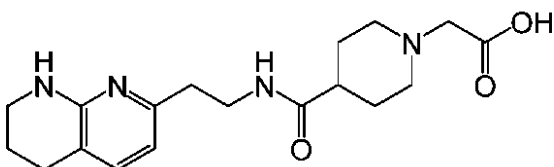
化合物36 LC/MS D: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 0.999分, ESI 390.3(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H).

【0 5 3 7】

2-(4-((2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物37)

【0 5 3 8】

【化 2 2 4】



化合物37 LC/MS A: 96.8%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.31分, ESI 347.2 (M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 4H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 4H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 6H).

【0 5 3 9】

2-(4-((2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物38)

【0 5 4 0】

10

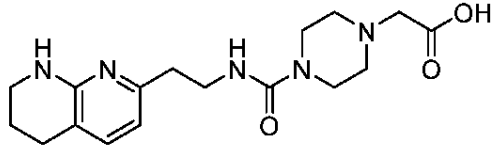
20

30

40

50

【化 2 2 5】



化合物38 LC/MS A: 99%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.28分, ESI 348.3(M+H) +. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.49 - 3.38 (m, 6H), 3.04-3.03 (m, 4H), 2.77-2.74 (m, 4H), 1.93 - 1.88 (m, 2H).

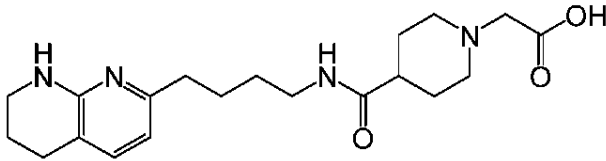
10

【0 5 4 1】

2-(4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物39)

【0 5 4 2】

【化 2 2 6】



20

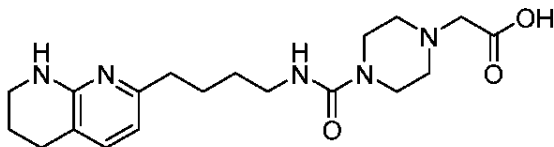
化合物39 LC/MS A: 97.4%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.71分, ESI 375.3 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 4H), 3.27 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44-2.35 (m, 3H), 1.92-1.74 (m, 6H), 1.56-1.39 (m, 4H).

【0 5 4 3】

2-(4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物40)

【0 5 4 4】

【化 2 2 7】



30

化合物40 LC/MS B: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 0.82分, ESI 376.0(M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 4. Hz, 4H), 3.42(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.61(t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.75 - 1.48 (m, 4H).

40

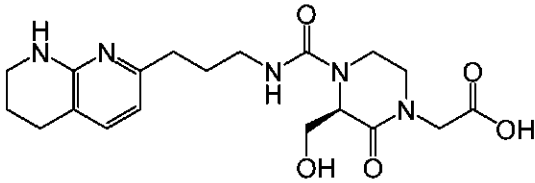
【0 5 4 5】

(R)-2-(3-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物41)

【0 5 4 6】

50

【化 2 2 8】



化合物41 LC/MS B: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.01分, ESI 406.2(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (brs, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 4H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.68- 2.49 (m, 4H), 1.85-1.63 (m, 4H).

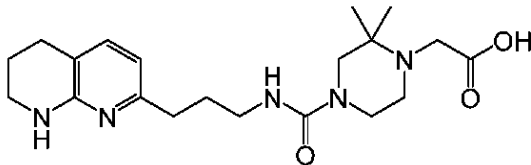
10

【 0 5 4 7】

2-(2,2-ジメチル-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物42)

【 0 5 4 8】

【化 2 2 9】



20

化合物42 LC/MS B: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.12分, ESI 390.2(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 4H), 2.75- 2.72 (m, 2H), 2.62- 2.57 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 4H), 1.30 (s, 6H).

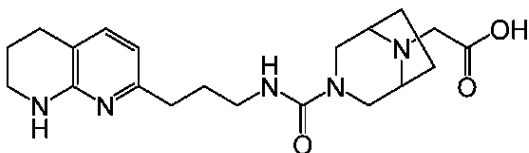
【 0 5 4 9】

2-(3-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)酢酸(化合物43)

30

【 0 5 5 0】

【化 2 3 0】



化合物43 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.12分, ESI 387 (M+H) +. 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.88 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.43-3.34 (m, 4H), 3.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.98 - 1.79 (m, 6H).

40

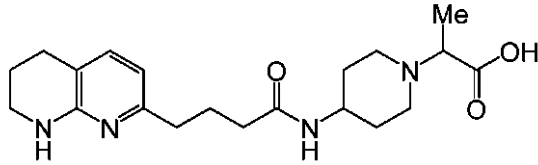
【 0 5 5 1】

2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(エナンチオマー化合物44-E1及び44-E2)

【 0 5 5 2】

50

【化231】



化合物44-E1 LC/MS A: 95%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.377分, ESI 374 (M+H) +.
 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.56-3.37 (m, 5H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.78 (m, 6H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 4.06分.

10

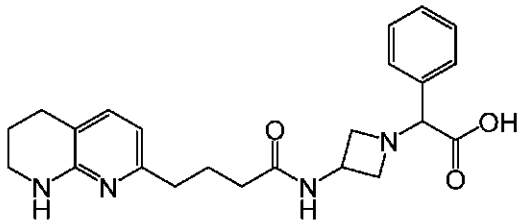
化合物44-E2 LC/MS A: 95%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.386分, ESI 374 (M+H) +.
 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.56-3.37 (m, 5H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.78 (m, 6H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 8.73分.

【0553】

2-フェニル-2-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物45-E1及び45-E2)

【0554】

【化232】



化合物45-E1 LC/MS A: 99%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.44分, ESI 409.4 (M+H) +.
 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.41 - 7.24 (m, 5H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.23 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.72-3.70 (m, 3H), 3.28-3.26 (m, 2H), 2.59 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.14 - 2.10 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 4H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 1.65分

30

化合物45-E2 LC/MS A: 99%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.44分, ESI 409.4 (M+H) +.
 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.41 - 7.24 (m, 5H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.23 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.72-3.70 (m, 3H), 3.28-3.26 (m, 2H), 2.59 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.14 - 2.10 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 4H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 2.72分

40

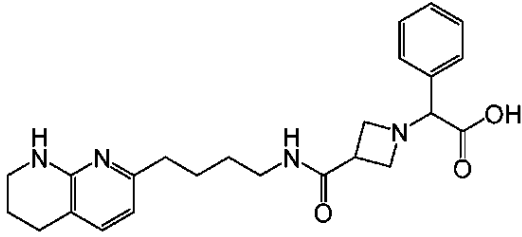
【0555】

2-フェニル-2-(3-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)カルバモイル)アゼチジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物46-E1及び46-E2)

【0556】

50

【化 2 3 3】



化合物46-E1 LC/MS A: 96%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.49分, ESI 423.4(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.51-7.48 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.81- 3.76 (m, 1H), 3.50- 3.46 (m, 1H), 3.39- 3.36 (m, 2H), 3.25- 3.21 (m, 1H), 2.72- 2.69 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H).キラルSFC A (45% Me OH): ee 100%, Rt = 1.62分.

10

化合物46-E2 LC/MS A: 96%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.49分, ESI 423.3(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.51-7.48 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.81- 3.76 (m, 1H), 3.50- 3.46 (m, 1H), 3.39- 3.36 (m, 2H), 3.25- 3.21 (m, 1H), 2.72- 2.69 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H).キラルSFC A (45% Me OH): ee 99%, Rt = 3.17分.

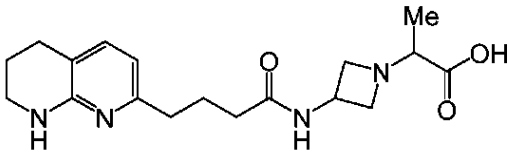
20

【 0 5 5 7】

2-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-イル)プロパン酸(化合物47)

【 0 5 5 8】

【化 2 3 4】



30

化合物47 LC/MS A: 99%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.37分, ESI 347.4 (M+H) +. 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.06 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.89 - 3.39 (m, 3H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 2.67 - 2.38 (m, 4H), 2.13 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.91 - 1.70 (m, 4H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【 0 5 5 9】

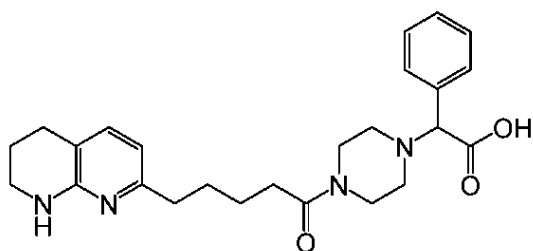
2-フェニル-2-(4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンタノイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物48-E1及び48-E2)

【 0 5 6 0】

40

50

【化 2 3 5】



化合物48-E1 LC/MS A: 99%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.46分, ESI 437.4 (M+H) +.¹
¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 4H), 6.48
 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.76 - 3.46 (m, 4H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.7
 7 - 2.36 (m, 10H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 4H).キラルSFC A (40% M
 eOH): ee 100%, Rt = 3.55分.

10

化合物48-E2 LC/MS A: 99%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.46分, ESI 437.4 (M+H) +.¹
¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 4H), 6.48
 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.76 - 3.46 (m, 4H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.7
 7 - 2.36 (m, 10H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 4H).キラルSFC A (40% M
 eOH): ee 95%, Rt = 4.31分.

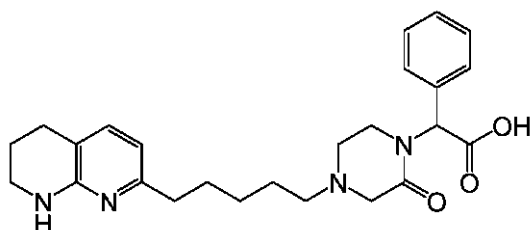
【0 5 6 1】

2-(2-オキソ-4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラ
 ジン-1-イル)-2-フェニル酢酸(エナンチオマー化合物49-E1及び49-E2)

20

【0 5 6 2】

【化 2 3 6】



化合物49-E1 LC/MS A: 99%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.53分, ESI 437.4(M+H) +.¹
¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 5H), 6.51
 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.85-3.68 (m, 1H), 3.59-3.37 (m, 3H), 3.08-
 2.94 (m, 2H), 2.91-2.50 (m, 8H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.81-1.50 (m, 6H).キラル
 SFC A (35% MeOH): ee 100%, Rt = 3.5分.

30

化合物49-E2 LC/MS A: 96.8%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.53分, ESI 437.4(M+H) +.
¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 5H), 6.51
 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.85-3.68 (m, 1H), 3.59-3.37 (m, 3H), 3.08-
 2.94 (m, 2H), 2.91-2.50 (m, 8H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.81-1.50 (m, 6H).キラル
 SFC A(35% MeOH): ee 97%, Rt = 4.48分.

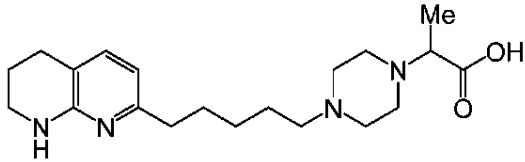
40

【0 5 6 3】

2-(4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イ
 ル)プロパン酸(エナンチオマー化合物50-E1及び50-E2)

【0 5 6 4】

【化 2 3 7】



化合物50-E1 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.203分, ESI 361.0 (M+H)
+. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 9.5 Hz,
1H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.03-2.68 (m, 9H), 2.56-2.51 (m,
4H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 4H), 1.39-1.34 (m, 6H).キラルSFC B (40
% MeOH): ee 100%, Rt = 1.51分

10

化合物50-E2 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.203分, ESI 361.0 (M+H)
+. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 6.36 (d, J = 9.5 Hz,
2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 2.88 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.71-2.49 (m, 11H), 2.34 (t,
J = 8.0 Hz, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 4H), 1.39-1.34 (m, 6H).キラ
ルSFC B (40% MeOH): ee 100%, Rt = 3.47分

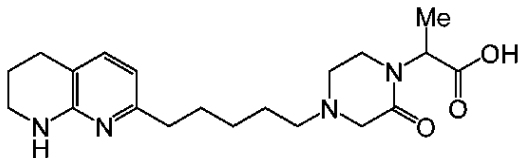
【 0 5 6 5】

2-(2-オキソ-4-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピペラ
ジン-1-イル)プロパン酸(エナンチオマー化合物51-E1及び51-E2)

20

【 0 5 6 6】

【化 2 3 8】



化合物51-E1 LC/MS A: 97%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.45分, ESI 375.4(M+H) +. ¹
H NMR (400 MHz, MeOD) 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H),
5.01-4.9 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, 1H), 3.53-3.34 (m, 4H), 3.23 (d, J = 17.1 Hz,
1H), 3.10-3.05 (m, 9.4 Hz, 2H), 2.90-2.71 (m, 4H), 2.67-2.53 (m, 2H), 1.99-1.
86 (m, 2H), 1.78-1.49 (m, 6H), 1.45-1.41 (m, 3H).キラルSFC E (45% MeOH): ee
100%, Rt = 3.36分.化合物51-E2 LC/MS A: 96%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.44分, E
SI 375.4(M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.48
(d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.01-4.9 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, 1H), 3.53-3.34 (m, 4H), 3.
23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.10-3.05 (m, 9.4 Hz, 2H), 2.90-2.71 (m, 4H), 2.67-2.
53 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.78-1.49 (m, 6H), 1.45-1.41 (m, 3H).キラルSFC
E (45% MeOH): ee 97%, Rt = 5.29分.

30

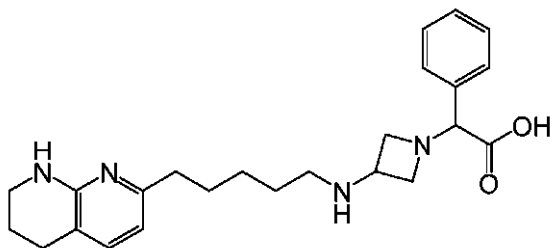
【 0 5 6 7】

2-フェニル-2-(3-((5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)アミ
ノ)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物52)

40

【 0 5 6 8】

【化239】



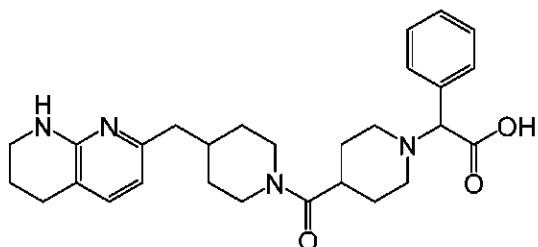
化合物52 LC/MS A: 98.2%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.55分, ESI 409.2 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.49 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.77 - 3.58 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.2 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.49 - 1.34 (m, 2H).

【0569】

2-フェニル-2-(4-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物53-E1及び53-E2)

【0570】

【化240】



化合物53-E1 LC/MS A: 94%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.56分, ESI 477.4(M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.58-7.56 (m, 2H), 7.46-7.44(m, 3H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.36-6.33 (m, 1H), 4.57-4.40 (m, 2H), 4.07-3.69 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.16-2.79 (m, 5H), 2.71 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.45 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17-1.59 (m, 9H), 1.26-1.00 (m, 2H).キラルSFC D(25% MeOH): ee 96%, Rt = 2.75分.

化合物53-E2 LC/MS A: 99%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.56分, ESI 477.4(M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.58-7.56 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.36-6.33 (m, 1H), 4.57-4.40 (m, 2H), 4.07-3.69 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.16-2.79 (m, 5H), 2.71 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.45 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17-1.59 (m, 9H), 1.26-1.00 (m, 2H).キラルSFC D (25% MeOH): ee 100%, Rt = 3.73分.

【0571】

2-フェニル-2-(4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物54-E1及び54-E2)

【0572】

10

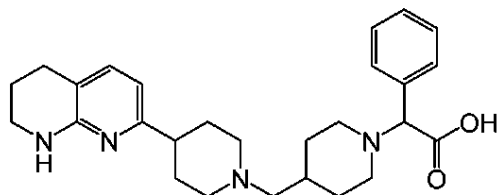
20

30

40

50

【化 2 4 1】



化合物54-E1 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.59分, ESI 449.4(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.59-7.55 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.69-3.65 (brs, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.09- 3.06 (m, 2H), 2.98- 2.95 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 8H), 1.60-1.41 (m, 1H).キラルSFC A (40% Me OH): ee 100%, Rt = 2.51分.

10

化合物54-E2 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.59分, ESI 449.4(M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.59-7.55 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.70-3.69 (brs, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.09- 3.06 (m, 2H), 2.98- 2.95 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 3H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 2H), 2.19-2.19 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 8H), 1.59-1.41 (m, 1H).キラルSFC A (40% Me OH): ee 97%, Rt = 3.75分.

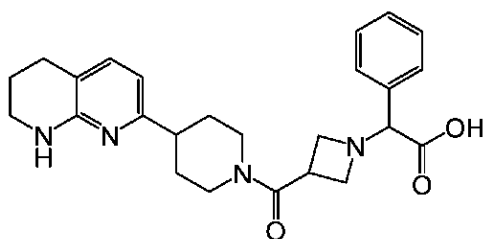
20

【 0 5 7 3】

2-フェニル-2-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物55-E1及び55-E2)

【 0 5 7 4】

【化 2 4 2】



30

化合物55-E1 LC/MS A: 97.7%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.0分, ESI 435.2 (M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.42-7.40 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 7.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 4H), 1.77-1.75 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 2H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 2.39分

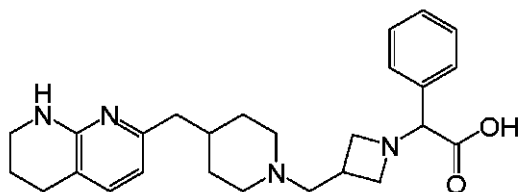
40

化合物55-E2 LC/MS A: 96.7%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.0分, ESI 435.2 (M+H) +. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.41-7.40 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 7.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 7.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 4H), 1.77-1.75 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 2H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 4.37分.

【 0 5 7 5】

50

2-フェニル-2-(3-((4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物56-E1及び56-E2)
【0576】
【化243】



10

化合物56-E1 LC/MS A: 99%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.53分, ESI 435.4 (M+H)⁺.¹
H NMR (400 MHz, MeOD) 7.55 - 7.33 (m, 5H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.53-3.57-3.39 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.84 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 4H), 2.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 3H), 1.32-1.26 (m, 2H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 51%, Rt = 2.89分

化合物56-E2 LC/MS A: 99%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.53分, ESI 435.4 (M+H)⁺.¹
H NMR (400 MHz, MeOD) 7.55 - 7.33 (m, 5H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.53-3.57-3.39 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.84 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 4H), 2.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 3H), 1.32-1.26 (m, 2H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 3.84分

20

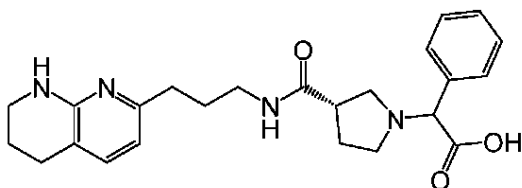
【0577】

2-フェニル-2-((S)-3-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物57)

【0578】

【化244】

30



化合物57/MS B: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.22分, ESI 423.3 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 8.49 (s, 1.6H, ギ酸塩), 7.58-7.43 (m, 6H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 0.6H), 4.56 (s, 0.4H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 3H), 3.29-3.01 (m, 5H), 2.77 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.36-2.10 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 4H).

40

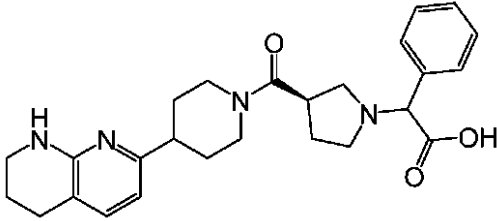
【0579】

2-フェニル-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物58-E1及び58-E2)

【0580】

50

【化 2 4 5】



化合物58-E1 LC/MS B: 97%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.24分, ESI 449.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.62-7.59 (m, 2H), 7.45-7.44 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.65-4.61 (m, 2H), 4.06 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.73-3.57 (m, 2H), 3.38 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.25-3.14 (m, 3H), 2.75-2.68 (m, 4H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 4H), 1.64-1.58 (m, 2H).キラルSFC B (35% MeOH): ee 98%, Rt = 2.15分.

10

化合物58-E2 LC/MS B: 93%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.24分, ESI 449.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.60-7.58 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, J₁=7.4 Hz, 3.1 Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.08 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.38 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 4H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 4H), 1.70-1.54 (m, 2H).キラルSFC B (35% MeOH): ee 99%, Rt = 3.15分.

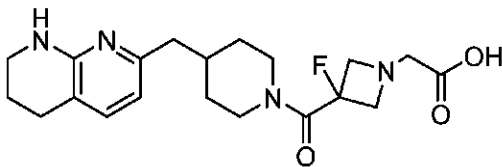
20

【0 5 8 1】

2-(3-フルオロ-3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物59)

【0 5 8 2】

【化 2 4 6】



30

化合物59 LC/MS B: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.05分, ESI 391 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 4.32 - 4.10 (m, 2H), 4.03 - 3.86 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.51 - 3.34 (m, 4H), 3.05 (t, J = 15.4 Hz, 1H), 2.74-2.68 (m, 3H), 2.57 - 2.41 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.33 - 1.06 (m, 2H).

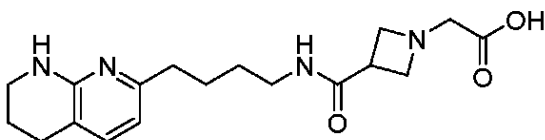
【0 5 8 3】

2-(3-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)カルバモイル)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物60)

40

【0 5 8 4】

【化 2 4 7】



化合物60 LC/MS B: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.06分, ESI 347.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 8.47 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.50

50

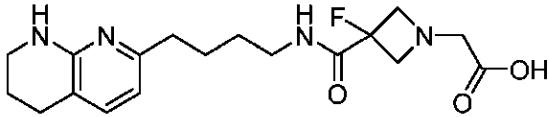
- 3.43 (m, 2H), 3.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H).

【0585】

2-(3-フルオロ-3-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)カルバモイル)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物61)

【0586】

【化248】



10

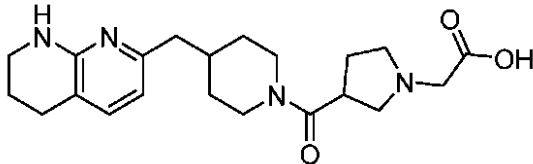
化合物61 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.49分, ESI 365.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 20.0, 10.4 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 20.6, 10.3 Hz, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 3.36 - 3.28 (m, 4H), 2.73 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.71 - 1.55 (m, 4H).

【0587】

2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物62-E1及び62-E2)

【0588】

【化249】



20

化合物62-E1 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.54分, ESI 387.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.85 - 3.65 (m, 4H), 3.58 - 3.36 (m, 5H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 3H), 2.45 (dd, J = 34.6, 7.4 Hz, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 3H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.26 - 1.11 (m, 2H).キラルSFC B (40% MeOH): ee 95%, Rt = 1.24分.

30

化合物62-E2 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.54分, ESI 387.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.86 - 3.63 (m, 4H), 3.60 - 3.36 (m, 5H), 3.10 (td, J = 13.3, 2.7 Hz, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 3H), 2.51 - 2.34 (m, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.83 (m, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.28 - 1.08 (m, 2H).キラルSFC B (40% MeOH): ee 96%, Rt = 2.45分

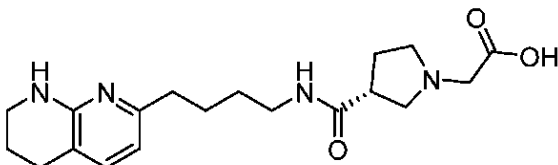
40

【0589】

(R)-2-(3-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物63)

【0590】

【化250】



50

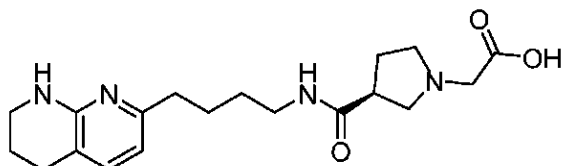
化合物63 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.43分, ESI 361.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.13 (m, 7H), 3.07 - 2.97 (m, 3H), 2.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.50 (m, 3H).

【0591】

(S)-2-(3-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物64)

【0592】

【化251】



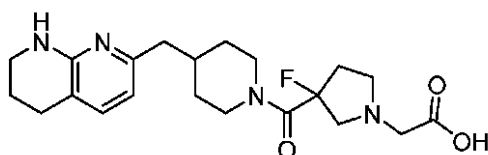
化合物64 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.43分, ESI 361.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 4H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 3H), 2.77 - 2.71 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 3H).

【0593】

2-(3-フルオロ-3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物65)

【0594】

【化252】



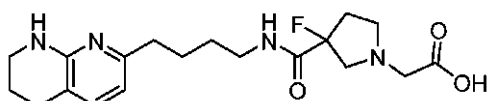
化合物65 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.45分, ESI 405.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.39 - 3.11 (m, 6H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.70 - 2.52 (m, 5H), 2.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.18 - 0.96 (m, 2H).

【0595】

2-(3-フルオロ-3-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物66)

【0596】

【化253】



化合物66 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.59分, ESI 379.3 (M+H)⁺. ¹H

10

20

30

40

50

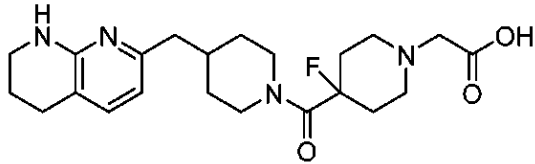
NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 3H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 4H), 2.79 - 2.68 (m, 3H), 2.61 - 2.42 (m, 2H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.54 (m, 4H).

【0597】

2-(4-フルオロ-4-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物67)

【0598】

【化254】



10

化合物67 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.59分, ESI 419.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.13 (m, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 6H), 3.08 - 2.97 (m, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 3H), 2.43 - 2.27 (m, 4H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.19 - 0.99 (m, 2H).

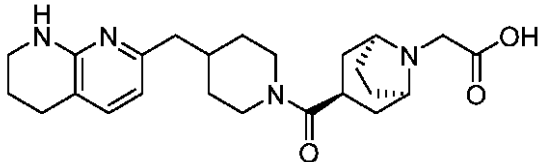
20

【0599】

2-((1R,3s,5S)-3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)酢酸(化合物68)

【0600】

【化255】



30

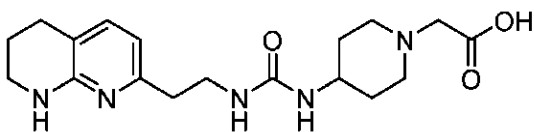
化合物68 LC/MS B: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.05分, ESI 427.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 5.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.55 - 2.39 (m, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.51 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 1.23 - 1.13 (m, 2H), 1.07 - 0.93 (m, 3H), 0.75 - 0.04 (m, 14H), -0.29 - -0.54 (m, 2H).

【0601】

2-(4-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ウレイド)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物69)

【0602】

【化256】



40

化合物69 LC/MS A: 97%純度, UV = 254 nm, Rt = 1.34分, ESI 362.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 4H), 3.13 - 3.00 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 4H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.85

50

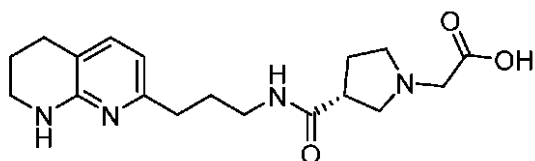
(m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H).

【0603】

(R)-2-(3-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物70)

【0604】

【化257】



10

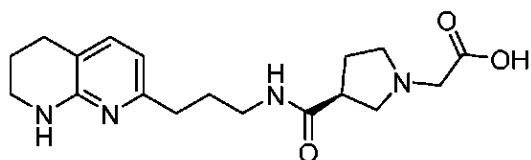
化合物70 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.46分, ESI 347 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 35.1, 15.9 Hz, 2H), 3.56 - 3.31 (m, 5), 3.32 - 3.08 (m, 4H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.49 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 4H).キラルSFC B (40% MeOH): ee 100%, Rt = 2.12分

【0605】

(S)-2-(3-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物71)

【0606】

【化258】



20

化合物71 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.45分, ESI 347.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 4H), 3.29 - 3.11 (m, 4H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 4H).キラルSFC B (40% MeOH): ee 100%, Rt = 1.77分

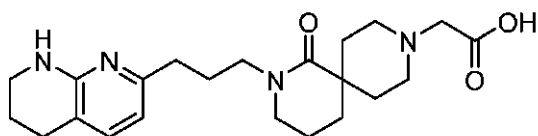
30

【0607】

2-(1-オキソ-2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)酢酸(化合物72)

【0608】

【化259】



40

化合物72 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.69分, ESI 401.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 16.7 Hz, 4H), 3.44-3.35 (m, 6H), 3.19 (s, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.96-1.81 (m, 8H), 1.81-1.69 (m, 2H).

【0609】

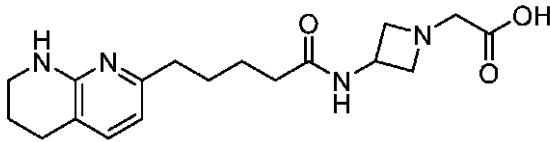
2-(3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンタンアミド)アゼチジン

50

-1-イル)酢酸(化合物73)

【0610】

【化260】



化合物73 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.51分, ESI 347.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 4H).

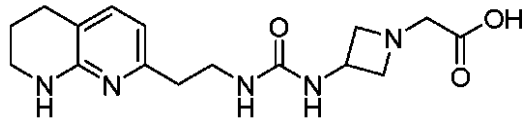
10

【0611】

2-(3-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ウレイド)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物74)

【0612】

【化261】



20

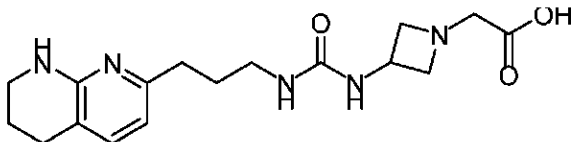
化合物74 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.34分, ESI 334 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (brs, 1H), 4.36 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.41 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 2.79 - 2.65 (m, 4H), 1.96 - 1.82 (m, 2H).

【0613】

2-(3-(3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)ウレイド)アゼチジン-1-イル)酢酸(化合物75)

【0614】

【化262】



30

化合物75 LC/MS C: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.49分, ESI 348.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.23 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.14 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 4H),

【0615】

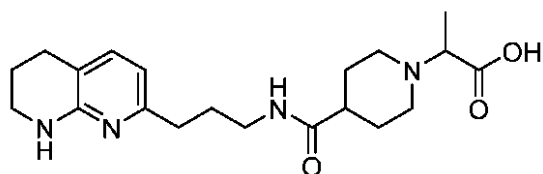
2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(エナンチオマー化合物76-E1及び76-E2)

【0616】

40

50

【化 2 6 3】



化合物76-E1 LC/MS A: 96%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.41分, ESI 375.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 3H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.58 - 2.45 (m, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 4H), 1.93 - 1.78 (m, 4H), 1.52 (d, J = 7.1 Hz, 3H). キラルSFC B (30% MeOH): ee 100%, Rt = 1.98分

10

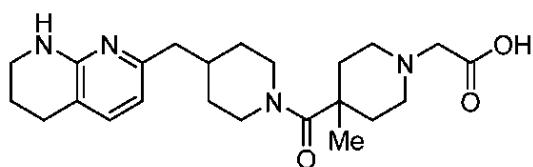
化合物76-E2 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 0.91分, ESI 375.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.66 - 3.50 (m, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.15 - 2.98 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 4H), 1.93 - 1.80 (m, 4H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H). キラルSFC B (30% MeOH): ee 99%, Rt = 3.36分

【0 6 1 7】

2-(4-メチル-4-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物77)

【0 6 1 8】

【化 2 6 4】



30

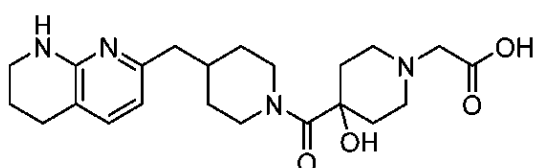
化合物77 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.61分, ESI 415.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 2.98 - 2.78 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 4H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.23 - 1.12 (m, 2H).

【0 6 1 9】

2-(4-ヒドロキシ-4-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物78)

【0 6 2 0】

【化 2 6 5】



40

化合物78 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.46分, ESI 417 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.50 (brs, 1H), 3.53 (brs, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 2H), 3.22 (m, 3H), 3.

50

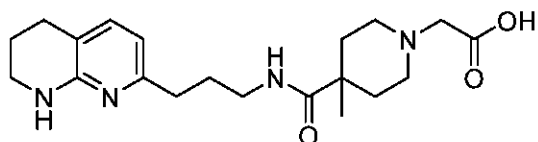
01 (s, 1H), 2.71 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.60 (brs, 1H), 2.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (brs, 1H), 1.98 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.69 (d, J = 11.9 Hz, 21H), 1.21 (brs, 2H).

【0621】

2-(4-メチル-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物79)

【0622】

【化266】



10

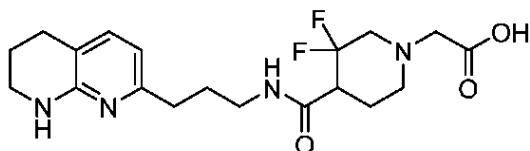
化合物79 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.41分, ESI 375.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 6H), 2.73 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 4H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.24 (s, 3H).

【0623】

2-(3,3-ジフルオロ-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物80)

【0624】

【化267】



20

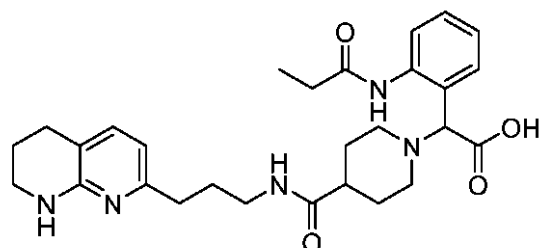
化合物80 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.48分, ESI 397.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 3H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.92 - 2.64 (m, 6H), 2.56 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 5H).

【0625】

2-(2-プロピオンアミドフェニル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物81)

【0626】

【化268】



40

化合物81 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.46分, ESI 508.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.40 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.26

50

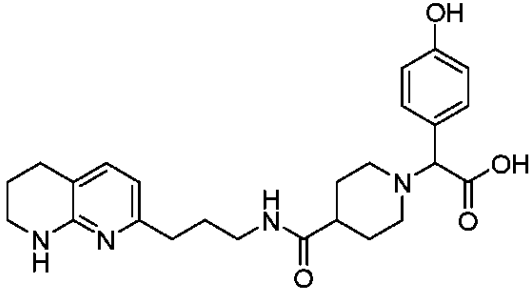
(m, 4H), 2.96-2.25 (m, 9H), 2.15-1.69 (m, 8H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【 0 6 2 7 】

2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物82)

【 0 6 2 8 】

【 化 2 6 9 】



10

化合物82 LC/MS A: 99%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.45分, ESI 453(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 8H).

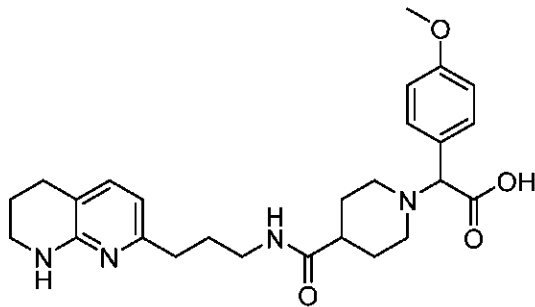
20

【 0 6 2 9 】

2-(4-メトキシフェニル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物83)

【 0 6 3 0 】

【 化 2 7 0 】



30

化合物83 LC/MS A: 98%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.49分, ESI 467.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.08 - 1.77 (m, 8H).

40

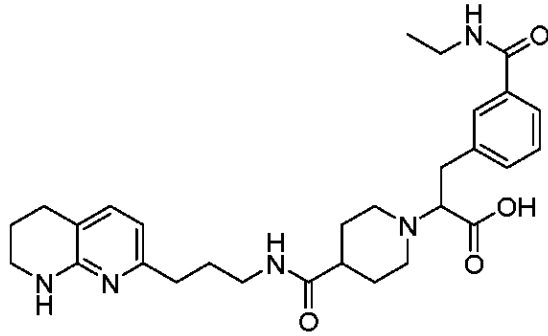
【 0 6 3 1 】

3-(3-(エチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(化合物84)

【 0 6 3 2 】

50

【化 2 7 1】



10

化合物84 LC/MS A: 98%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.45分, ESI 522.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.74 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 4H), 3.26 - 3.20 (m, 4H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.00 - 1.78 (m, 8H), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

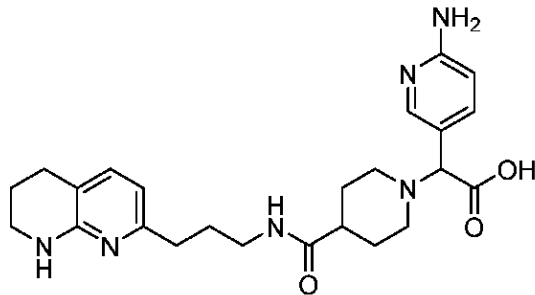
【 0 6 3 3】

2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物85)

20

【 0 6 3 4】

【化 2 7 2】



30

化合物85 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 0.90分, ESI 453 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.60 (brs, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.83 - 2.65 (m, 3H), 2.58 - 2.49 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.03 - 1.76 (m, 8H).

【 0 6 3 5】

2-(4-カルバモイルフェニル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物86)

40

【 0 6 3 6】

50

MR (500 MHz, MeOD) 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 2.64 - 2.48 (m, 3H), 2.39 (dd, J = 12.8, 8.5 Hz, 1H), 2.04 - 1.79 (m, 8H).

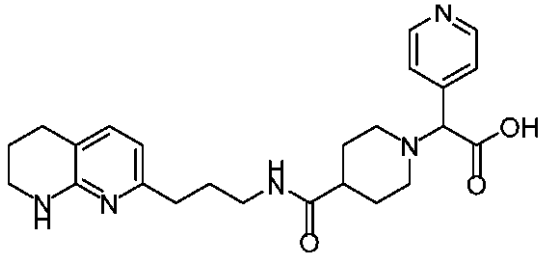
【0641】

2-(ピリジン-4-イル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物89)

【0642】

【化276】

10



化合物89 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.38分, ESI 438 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.51 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.03 (dd, J = 12.9, 6.9 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.61 (dd, J = 15.0, 8.9 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 - 1.88 (m, 3H), 1.76 - 1.54 (m, 8H).

20

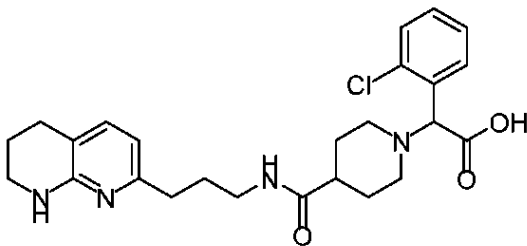
【0643】

2-(2-クロロフェニル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物90)

【0644】

【化277】

30



化合物90 (500 MHz, メタノール-d₄) 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 2.09 - 1.79 (m, 8H).

40

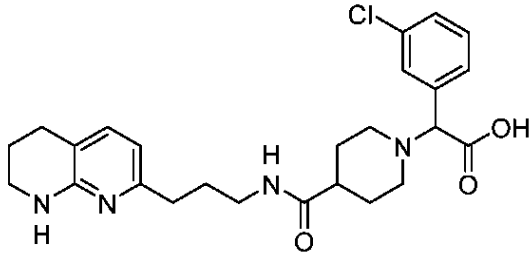
【0645】

2-(3-クロロフェニル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物91)

【0646】

50

【化 2 7 8】



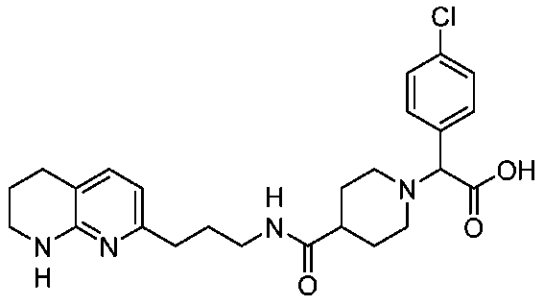
化合物91 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.68分, ESI 471.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.67 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 2H), 3.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 2.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.07 - 1.80 (m, 8H).

【0 6 4 7】

2-(4-クロロフェニル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物92)

【0 6 4 8】

【化 2 7 9】



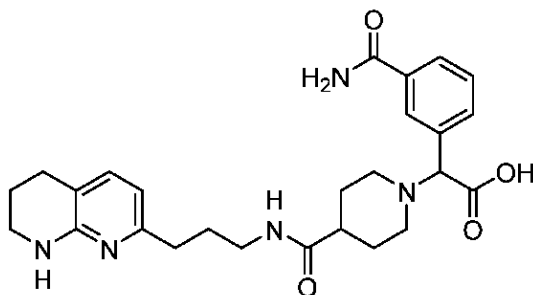
化合物92 LC/MS A: 99%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.52分, ESI 471.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 3H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.05 - 1.79 (m, 8H).

【0 6 4 9】

2-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物93)

【0 6 5 0】

【化 2 8 0】



化合物93 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.09分, ESI 480.2 (M+H)⁺. ¹H

10

20

30

40

50

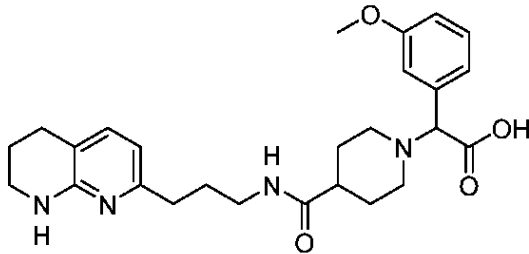
NMR (500 MHz, メタノール- d_4) 8.07 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.08 - 1.80 (m, 8H).
【0651】

2-(3-メトキシフェニル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物94)

【0652】

【化281】

10



化合物94 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.50分, ESI 467.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 3.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.93 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.45 (ddd, $J = 14.7, 10.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.20 - 1.76 (m, 8H).
【0653】

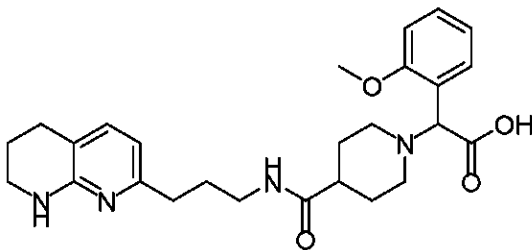
20

2-(2-メトキシフェニル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物95)

【0654】

【化282】

30



化合物95 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.49分, ESI 467.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.56 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.13 (dd, $J = 9.7, 8.2$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.21 (dd, $J = 15.7, 8.8$ Hz, 3H), 3.02 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 18.3, 12.0$ Hz, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.14 - 1.69 (m, 8H).
【0655】

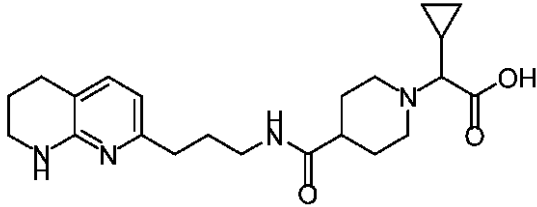
40

2-シクロプロピル-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物96)

【0656】

50

【化 2 8 3】



化合物96 LC/MS A: 98%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.42分, ESI 401.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.84 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 4H), 1.92 - 1.79 (m, 4H), 1.18 - 1.07 (m, 1H), 0.88 - 0.76 (m, 1H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.62 - 0.54 (m, 1H).

10

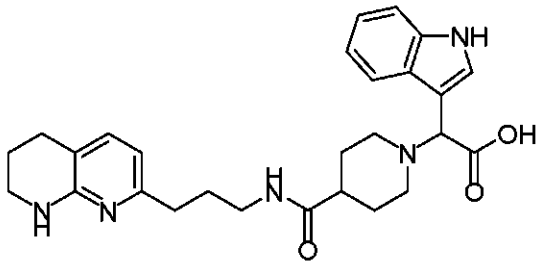
【0 6 5 7】

2-(1H-インドール-3-イル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物97)

【0 6 5 8】

【化 2 8 4】

20



化合物97 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.52分, ESI 476 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.36 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.86 (ddt, J = 21.9, 14.3, 11.8 Hz, 8H).

30

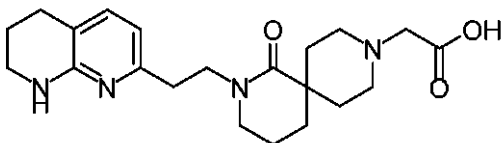
【0 6 5 9】

2-(1-オキソ-2-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)酢酸(化合物98)

【0 6 6 0】

【化 2 8 5】

40



化合物98 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.41分, ESI 387.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.19 (s, 4H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.13 (br, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H).

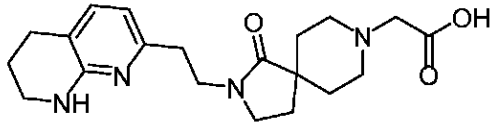
【0 6 6 1】

50

2-(1-オキソ-2-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)-2,8-ジア
ザスピロ[4.5]デカン-8-イル)酢酸(化合物99)

【0662】

【化286】



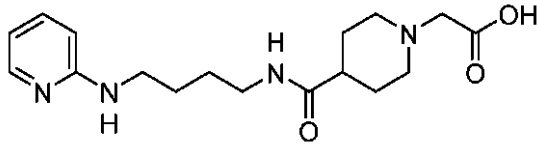
化合物99 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.36分, ESI 373.0 (M+H)⁺. ¹H
NMR (500 MHz, MeOD) 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3
.59 (m, 6H), 3.45-3.34 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 2.74 (dt, J = 12.4, 6.5 Hz, 4H),
2.00 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.71 (d, J = 14.1 Hz, 2H).

【0663】

2-(4-((4-(ピリジン-2-イルアミノ)ブチル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合
物100)

【0664】

【化287】



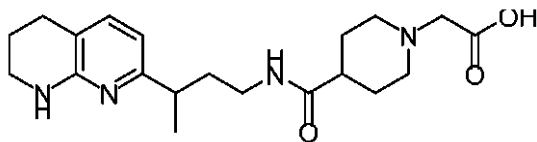
化合物100 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.30分, ESI 335.2 (M+H)⁺. ¹
H NMR (500 MHz, MeOD) 7.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H),
6.60 (dd, J = 12.3, 7.5 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 4H), 3.25 (t, J =
5.9 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.57 - 2.46 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 4H), 1.64 (s, 4H).

【0665】

2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)カルバモイル)ピペ
リジン-1-イル)酢酸(化合物101)

【0666】

【化288】



化合物101 LC/MS B: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.44分, ESI 375(M+H)⁺. ¹H
NMR (500 MHz, MeOD) 8.45 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J =
7.4 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.23
- 3.17 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.09 - 2.01 (m,
4H), 1.97 - 1.87 (m, 3H), 1.82 - 1.79 (m, 1H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

【0667】

2-(4-(フェニル(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバ
モイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物102)

【0668】

10

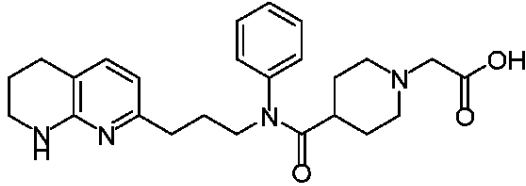
20

30

40

50

【化 2 8 9】



化合物102 LC/MS A: 100%純度, UV = 254 nm, Rt = 1.53分, ESI 437 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.53 (dd, J = 10.3, 4.7 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.56 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 4H), 2.56 - 2.49 (m, 3H), 2.06 (dd, J = 23.5, 11.1 Hz, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 6H).

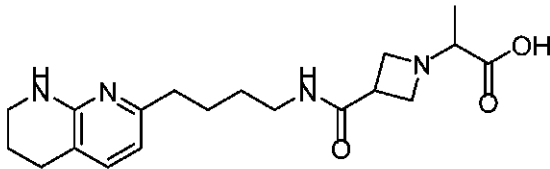
10

【0 6 6 9】

2-(3-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)カルバモイル)アゼチジン-1-イル)プロパン酸(化合物103)

【0 6 7 0】

【化 2 9 0】



20

化合物103 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.51分, ESI 361.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.36-4.15 (m, 2H), 4.09 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 16.2, 8.1 Hz, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.56-1.39 (m, 2H), 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

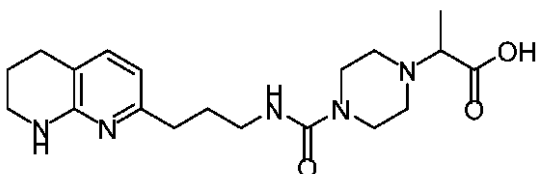
30

【0 6 7 1】

2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)プロパン酸(化合物104)

【0 6 7 2】

【化 2 9 1】



40

化合物104 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.34分, ESI 376 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.50 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.66 (m, 5H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 4H), 3.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

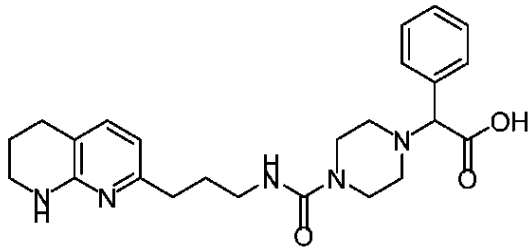
【0 6 7 3】

2-フェニル-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸(化合物105)

50

【 0 6 7 4 】

【 化 2 9 2 】



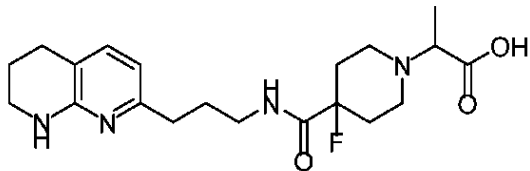
化合物105 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.42分, ESI 438 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 4H), 6.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.79 (m, 4H), 2.63 (m, 4H), 1.95 - 1.79 (m, 4H).

【 0 6 7 5 】

2-(4-フルオロ-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(化合物106)

【 0 6 7 6 】

【 化 2 9 3 】



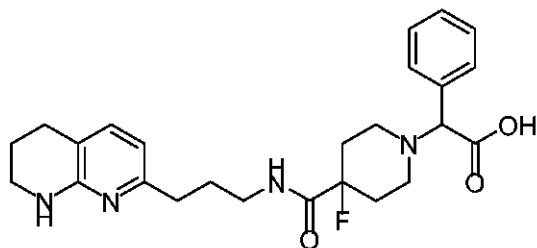
化合物106 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.41分, ESI 393.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.56 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.53 - 2.38 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 4H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

【 0 6 7 7 】

2-(4-フルオロ-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸(化合物107)

【 0 6 7 8 】

【 化 2 9 4 】



化合物107 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.50分, ESI 455.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.54 - 2.30 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 5H).

10

20

30

40

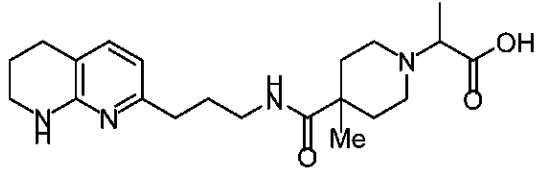
50

【 0 6 7 9 】

2-(4-メチル-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(化合物108)

【 0 6 8 0 】

【 化 2 9 5 】



10

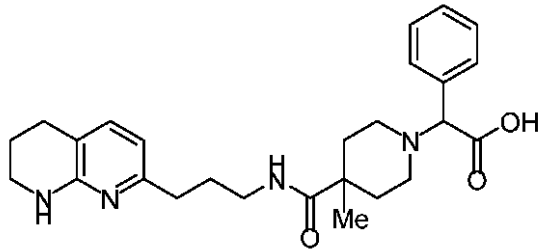
化合物108 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.41分, ESI 389.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 3.31 - 3.15 (m, 6H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.31 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.88 (ddd, J = 22.2, 13.4, 6.9 Hz, 4H), 1.73 (ddd, J = 19.4, 13.3, 3.9 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H).

【 0 6 8 1 】

2-(4-メチル-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸(化合物109)

【 0 6 8 2 】

【 化 2 9 6 】



20

化合物109 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.49分, ESI 451.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.55 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.26 (td, J = 6.6, 3.3 Hz, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.96 - 1.65 (m, 6H), 1.22 (s, 3H).

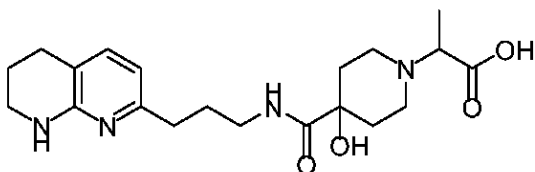
30

【 0 6 8 3 】

2-(4-ヒドロキシ-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(化合物110)

【 0 6 8 4 】

【 化 2 9 7 】



40

化合物110 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.38分, ESI 391 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.62 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.33 - 3.23

50

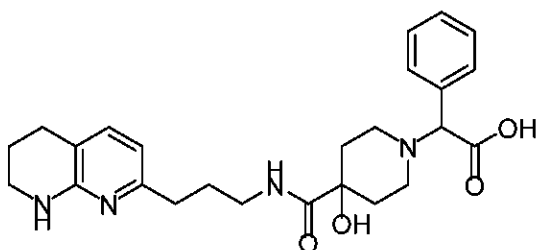
(m, 4H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.40 (td, J = 14.6, 4.2 Hz, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 6H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

【 0 6 8 5 】

2-(4-ヒドロキシ-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸(化合物111)

【 0 6 8 6 】

【 化 2 9 8 】



10

(化合物111) LC/MS A: 98%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.46分, ESI 453 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.61 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.01 (d, J = 54.4 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 19.3, 8.9 Hz, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 5H), 1.69 (d, J = 12.8 Hz, 1H).

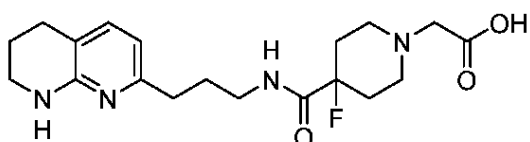
20

【 0 6 8 7 】

2-(4-フルオロ-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物112)

【 0 6 8 8 】

【 化 2 9 9 】



30

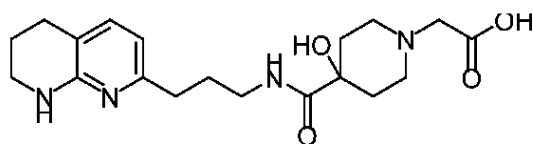
化合物112 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.40分, ESI 379.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 4H), 3.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52 - 2.36 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 4H).

【 0 6 8 9 】

2-(4-ヒドロキシ-4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物113)

【 0 6 9 0 】

【 化 3 0 0 】



40

化合物113 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.38分, ESI 377 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.56 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 16.8, 9.9 Hz, 4H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.39 (td, J = 14.5,

50

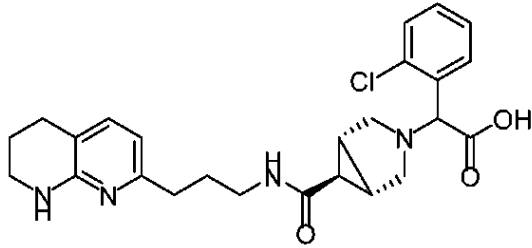
4.3 Hz, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 6H).

【0691】

2-(2-クロロフェニル)-2-((1R,5S,6r)-6-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)酢酸(化合物114)

【0692】

【化301】



10

化合物114 LC/MS A: 100%純度, UV = 214 nm, Rt = 1.51分, ESI 469 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.43 (dd, J = 12.2, 7.0 Hz, 3H), 3.22 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.92 (dt, J = 12.0, 5.8 Hz, 3H), 1.85 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 2H).

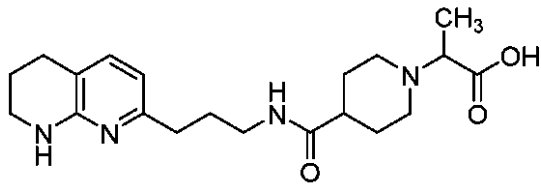
20

【0693】

2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(化合物115)

【0694】

【化302】



30

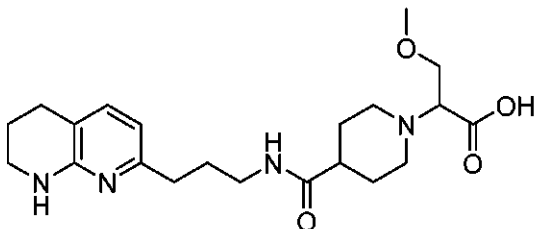
化合物115 LC/MS F: 97%純度, UV 254 nm, Rt = 1.896, ESI 375.2(M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.8-7.75 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.34 (bs, 1H), 6.26 (d, 1H), 3.27-3.21 (m, 3H), 3.11-2.99 (m, 4H), 2.62-2.53 (m, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.16 (m, 3H), 1.78-1.59 (m, 8H), 1.21(d, J = 7.2 Hz, 3H)

【0695】

3-メトキシ-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(化合物116)

【0696】

【化303】



40

50

化合物116 LC/MS F: 96%純度, UV 254 nm, Rt = 1.842, ESI 437.2(M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.72 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.28 (bs, 1H), 6.24 (d, J = 7.24, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.34 (t, 1H) 3.26-3.21 (q, 5H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.62-2.55 (m, 3H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.79-1.59 (m, 8H)

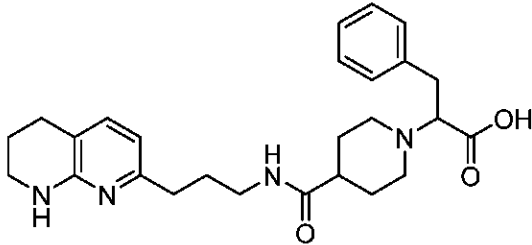
【0697】

3-フェニル-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(化合物117)

【0698】

【化304】

10



化合物117 LC/MS F: 96%純度, UV 254 nm, Rt = 3.123分, ESI 451.2(M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.12 (m, 4H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.21 - 6.14 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 3.08 - 2.90 (m, 5H), 2.86 (m, 1H), 2.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.14 - 1.87 (m, 3H), 1.74 - 1.35 (m, 8H)

20

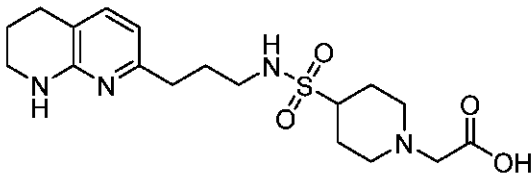
【0699】

2-(4-(N-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)スルファモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物118)

【0700】

【化305】

30



化合物118 LC/MS F: 96%純度, UV 254 nm ESI 397.2(M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.04 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.22 - 6.15 (m, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.99-2.78 (m, 5H), 2.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.71-1.52 (m, 6H)

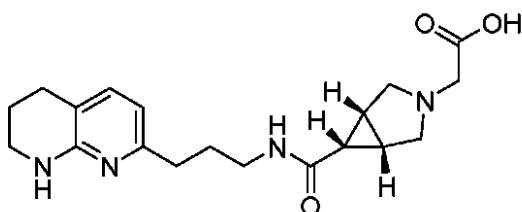
【0701】

2-((1R,5S,6s)-6-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)酢酸(化合物119)

40

【0702】

【化306】



50

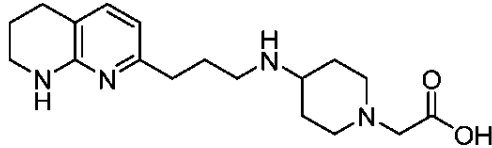
化合物119 LC/MS F: 95%純度, UV 254 nm, Rt = 2.78分, ESI 359.2(M+H). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.67 (bs, 1H), 6.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H) 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 4H), 2.54 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.54 (m, 5H).

【0703】

2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物120)

【0704】

【化307】



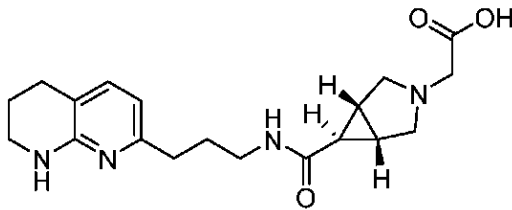
化合物120 LC/MS F: 95%純度, UV 254 nm ESI 333.2(M+H). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.04 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.31 - 6.22 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.83-1.7 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 2H).

【0705】

2-((1R,5S,6r)-6-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)酢酸(化合物121)

【0706】

【化308】



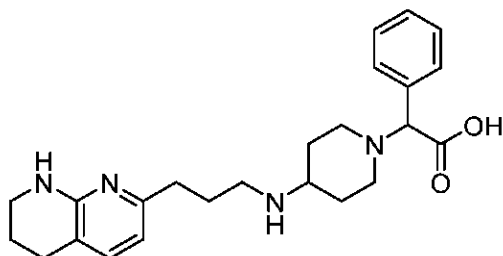
化合物121 LC/MS F: 95%純度, UV 254 nm, Rt = 2.586, ESI 359.2(M+H). 1H NMR (400 MHz, D₂O) 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.52 (bs, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 3.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 4H), 1.78 (t, J = 3.4 Hz, 1H).

【0707】

2-フェニル-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物122)

【0708】

【化309】



10

20

30

40

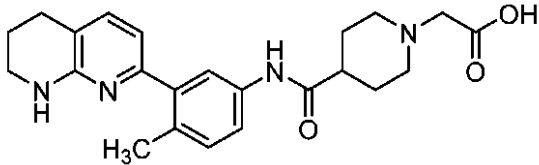
50

化合物122 LC/MS F: 98%純度, UV 254 nm, Rt=1.315分, ESI 409.3(M+H). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.45 - 7.28 (m, 5H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.33 - 6.26 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.3 - 3.22 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.96-2.81 (m, 3H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.62 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.27 - 2.2 (m, 1H), 2.09 - 1.86 (m, 5H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H).
【0709】

2-(4-((4-メチル-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物123)

【0710】

【化310】



10

化合物123 LC/MS F: 97%純度, UV 254 nm, Rt = 3.218分, ESI 409.2(M+H). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.84 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.55-2.51 (m, J = 3.6 Hz, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 6H)

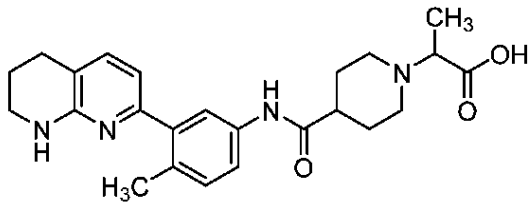
20

【0711】

2-(4-((4-メチル-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(化合物124)

【0712】

【化311】



30

化合物124 LC/MS F: 99%純度, UV 254 nm, Rt = 3.232分, ESI 423.2(M+H). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.80 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.86 - 1.65 (m, 6H), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

40

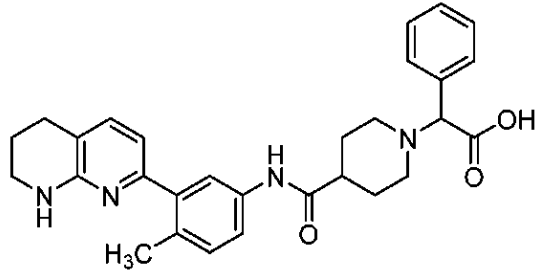
【0713】

2-(4-((4-メチル-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸(化合物125)

【0714】

50

【化312】



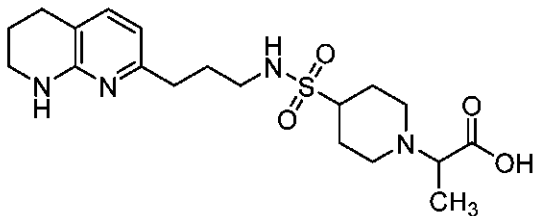
化合物125 LC/MS F: 95%純度, UV 254 nm, Rt = 3.399分, ESI 485.2(M+H). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.80 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.25 (m, 6H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.38 (bs, 1H), 3.31-3.26 (s, 4H), 3.22 - 3.18 (m, 1H), 2.79 - 3.72 (m, 1H), 2.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 4H), 1.84 - 1.70 (m, 6H).

【0715】

2-(4-(N-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)スルファモイル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(化合物126)

【0716】

【化313】



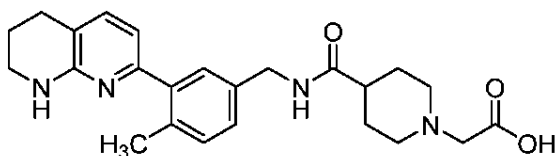
化合物126 LC/MS F: 99%純度, UV 254 nm, Rt = 2.929分, ESI 411.2(M+H). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.56 - 7.49 (d, 7.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.31 - 3.15 (m, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.9 - 2.8 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 4H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.94 - 1.75 (m, 6H), 1.34 (d, J = 7.2, 3H).

【0717】

2-(4-((4-メチル-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ベンジル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物127)

【0718】

【化314】



化合物127 LC/MS F: 97%純度, UV 254 nm, Rt = 3.216分, ESI 423.2(M+H). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.30 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.23 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.2 - 2.17 (m, 4H), 1.84 - 1.67 (m, 6H).

【0719】

10

20

30

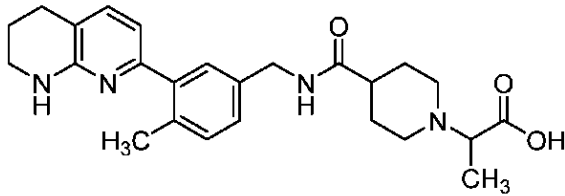
40

50

2-(4-((4-メチル-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ベンジル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸(化合物128)

【0720】

【化315】



10

化合物128 LC/MS F: 99%純度, UV 254 nm, Rt = 3.226分, ESI 437.2(M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.29 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 6.48 - 6.38 (m, 2H), 4.23 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.33 - 3.21 (m, 3H), 3.05 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.28 - 2.21 (m, 4H), 1.83 - 1.65 (m, 6H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

【0721】

一般的手順による化合物1~28及び129~133の調製のために使用した方法に類似した方法を使用して化合物134~201を調製した。

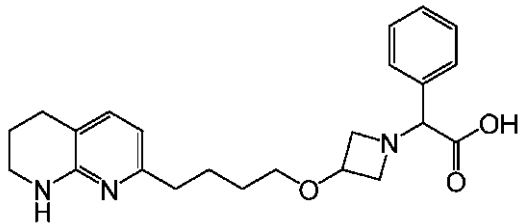
【0722】

20

2-フェニル-2-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)アゼチジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物134-E1及び134-E2)

【0723】

【化316】



30

化合物134-E1 LC/MS ESI 396 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.56 - 7.35 (m, 5H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.30 - 4.28 (m, 2H), 3.93 - 3.91 (m, 2H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 4H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.59 - 1.55 (m, 2H).キラルSFC B (30% MeOH): ee 100%, Rt = 1.06分

化合物134-E2 LC/MS ESI 396 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.56 - 7.35 (m, 5H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.30 - 4.28 (m, 2H), 3.93 - 3.91 (m, 2H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 4H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.59 - 1.55 (m, 2H).キラルSFC B (30% MeOH): ee 99.5%, Rt = 2.58分

40

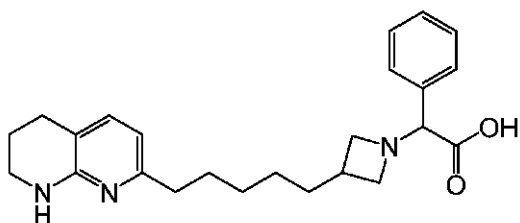
【0724】

2-フェニル-2-(3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)アゼチジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物135-E1及び135-E2)

【0725】

50

【化 3 1 7】



化合物135-E1 LC/MS ESI 394.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.51-7.41 (m, 5H), 7.11 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.34(d, J = 7.2Hz, 1H), 4.67(s, 1H), 4.22(s, 1H), 3.77- 3.33(m, 5H), 2.79-2.68(m, 3H), 2.49(t, J = 7.6Hz, 2H), 1.92- 1.84 (m, 2H), 1.66- 1.58(m, 4H), 1.34 - 1.22(m, 4H). キラルSFC A (40% MeOH): ee 98%, Rt = 1.96分.

10

化合物135-E2 LC/MS ESI 394.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.40-7.31 (m, 5H), 7.003 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.231(d, J = 7.2Hz, 1H), 4.55(s, 1H), 4.10(s, 1H), 3.63- 3.20(m, 5H), 2.68-2.56(m, 3H), 2.38(t, J = 7.6Hz, 2H), 1.80- 1.73(m, 2H), 1.55- 1.47(m, 4H), 1.22-1.11(m, 4H). キラルSFC A (40% MeOH): ee 98%, Rt = 3.63分.

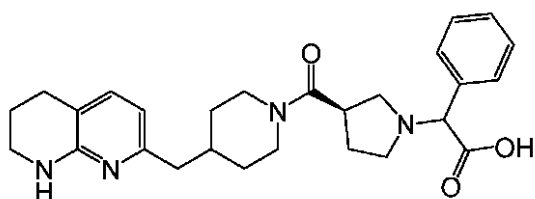
【0 7 2 6】

2-フェニル-2-((R)-3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物136-E1及び136-E2)

20

【0 7 2 7】

【化 3 1 8】



化合物136-E1 LC/MS ESI 463.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.44 - 7.43 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (m, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 3H), 2.69 (m, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.11 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 3H), 1.84 - 1.65 (m, 2H), 1.19 - 1.09 (m, 2H). キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 2.16分.

30

化合物136-E2 LC/MS ESI 463.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.44 - 7.43 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (m, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 3H), 2.69 (m, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.11 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 3H), 1.84 - 1.65 (m, 2H), 1.19 - 1.09 (m, 2H). キラルSFC A (45% MeOH): ee 97%, Rt = 3.68分.

40

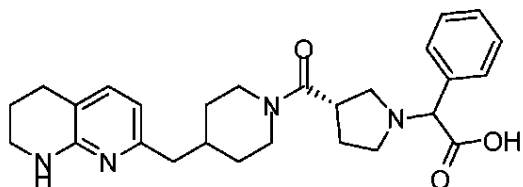
【0 7 2 8】

2-フェニル-2-((S)-3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物137-E1及び137-E2)

【0 7 2 9】

50

【化319】



化合物137-E1 LC/MS ESI 463.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 3H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.11 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.20 - 1.04 (m, 2H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 2.41分

10

化合物137-E2 LC/MS ESI 463.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.46 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 3H), 3.16 (br, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.20 - 1.04 (m, 2H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 3.43分

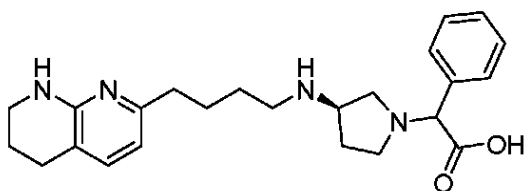
20

【0730】

2-フェニル-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物138-E1及び138-E2)

【0731】

【化320】



30

化合物138-E1 LC/MS ESI 409.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 3H), 2.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.09 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 4H).キラルSFC F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 3.6分.

40

化合物138-E2 LC/MS ESI 409.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.83 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 3H), 2.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 2.08 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 4H).キラルSFC F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 5.6分.

【0732】

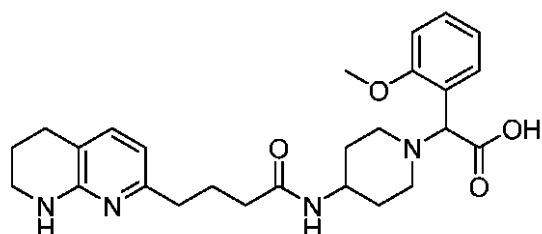
2-(2-メトキシフェニル)-2-(4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチルアミノ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物138-E1及び138-E2)

50

タンアミド)ピペリジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物139-E1及び139-E2)

【0733】

【化321】



10

化合物139-E1 LC/MS ESI 467.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.72 (br, 1H), 3.39 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.09 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.06 - 2.02 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 6H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 2.35分.

化合物139-E2 LC/MS ESI 467.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.56 (dd, J = 7.6, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.71 (br, 1H), 3.39 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.08 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.05 (t, J = 16.2 Hz, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 6H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 3.03分.

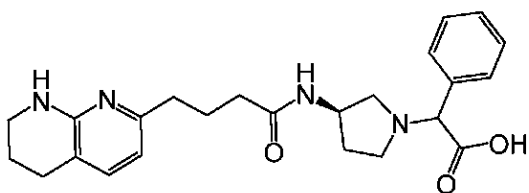
20

【0734】

2-フェニル-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物140-E1及び140-E2)

【0735】

【化322】



30

化合物140-E1 LC/MS ESI 423.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.55 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.74 - 2.71 (t, J = 15.5 Hz, 2H), 2.59 - 2.55 (t, J = 19.3 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 3H), 2.04 - 1.85 (m, 5H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 2.15分

40

化合物140-E2 LC/MS ESI 423.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.55 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.74 - 2.71 (t, J = 15.5 Hz, 2H), 2.59 - 2.55 (t, J = 19.3 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 3H), 2.04 - 1.85 (m, 5H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 4.59分

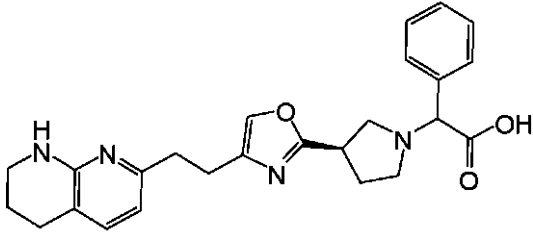
【0736】

2-フェニル-2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物141-E1及び141-E2)

【0737】

50

【化323】



化合物141-E1 LC/MS ESI 433 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.60 - 7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.69 - 3.67 (m, 1H), 3.50 - 3.23 (m, 5H), 3.03 - 3.00 (m, 1H), 2.82 - 2.80 (m, 4H), 2.71 - 2.68 (m, 2H), 2.39 - 2.37 (m, 1H), 2.28 - 2.25 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 2H).

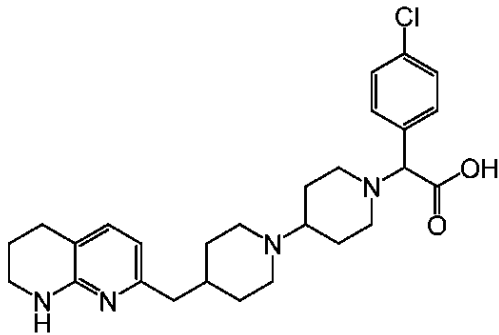
化合物141-E2 LC/MS ESI 433 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.60 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 2H), 3.39 - 3.23 (m, 7H), 3.03 - 3.00 (m, 1H), 2.85 - 2.83 (m, 4H), 2.71 - 2.68 (m, 2H), 2.39 - 2.37 (m, 1H), 2.28 - 2.25 (m, 1H), 1.89 - 1.83 (m, 2H).

【0738】

2-(4-クロロフェニル)-2-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)-1,4'-ピペリジン-1'-イル)酢酸(化合物142)

【0739】

【化324】



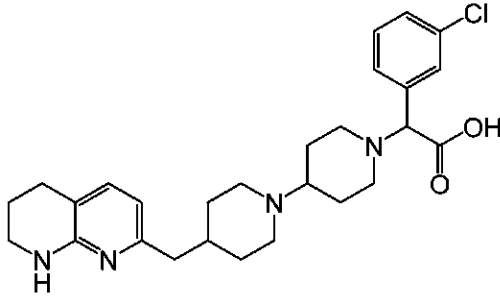
化合物142 LC/MS ESI 483 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.50 (d, J = 8.8, 2H), 7.32 (d, J = 8.4, 2H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.49 - 3.31 (m, 5H), 2.95 - 2.69 (m, 6H), 2.47 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.37 - 1.67 (m, 11H), 1.51 - 1.38 (m, 2H).

【0740】

2-(3-クロロフェニル)-2-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)-1,4'-ピペリジン-1'-イル)酢酸(化合物143)

【0741】

【化325】



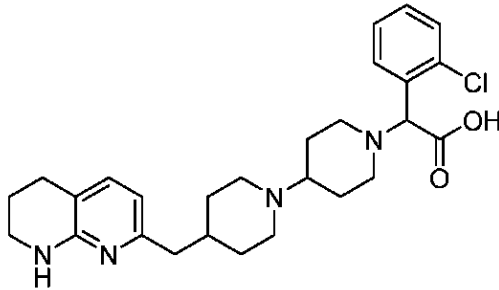
化合物143 LC/MS ESI 483.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.61 (s, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.46-3.37 (m, 6H), 3.01 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 8H), 1.77 (m, 1H), 1.65 (m, 2H).

【0742】

2-(2-クロロフェニル)-2-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)-1,4'-ピペリジン-1'-イル)酢酸(エナンチオマー化合物144-E1及び144-E2)

【0743】

【化326】



化合物144-E1 LC/MS ESI 483 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.82 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.48 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 2.99 (s, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 3H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 7H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 2H).キラルSFC I (50% EtOH): ee 100%, Rt = 8.05分.

化合物144-E2 LC/MS ESI 483 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.82 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.47 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 2.99 (s, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 3H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.04 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 7H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.49 - 1.42 (m, 2H).キラルSFC I (50% EtOH): ee 100%, Rt = 11.00分.

【0744】

2-フェニル-2-((3R,3'R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)-1,3'-ピロリジン-1'-イル)酢酸(化合物145)

【0745】

10

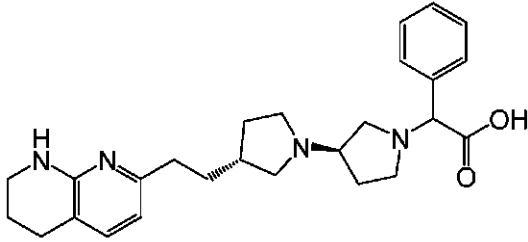
20

30

40

50

【化327】



化合物145 LC/MS ESI 435.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 7.03 - 7.01 (m, 1H), 6.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.15 - 2.90 (m, 2H), 2.85 - 1.85 (m, 16H), 1.80 - 1.44 (m, 6H).

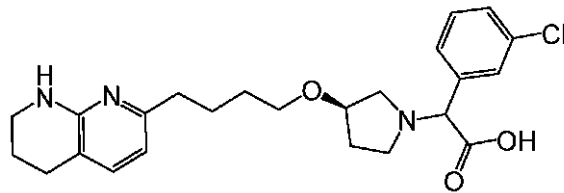
10

【0746】

2-(3-クロロフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物146-E1及び146-E2)

【0747】

【化328】



20

化合物146-E1 LC/MS ESI 375.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.61 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 5H), 3.13 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.73 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.90 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 5H). キラルSFC A (35% MeOH): ee 100%, Rt = 2.81分.

30

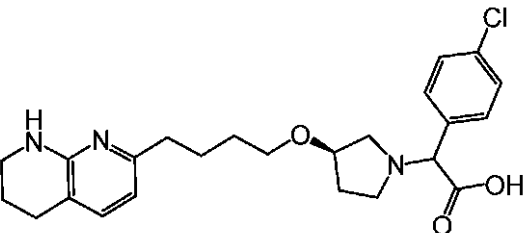
化合物146-E2 LC/MS ESI 375.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.62 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 4H), 3.27 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.73 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.90 - 1.88 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.61 (m, 2H). キラルSFC A (35% MeOH): ee 100%, Rt = 5.23分.

【0748】

2-(4-クロロフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物147-E1及び147-E2)

【0749】

【化329】



40

化合物147-E1 LC/MS ESI 444 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.51 (d, J = 8.8, 2H), 7.42 (d, J = 8.8, 2H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz,

50

1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.49 - 3.31 (m, 5H), 3.25 - 2.91 (m, 3H), 2.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.11 - 1.61 (m, 8H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 2.21分

化合物147-E2 LC/MS ESI 444 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.51 (d, J = 8.8, 2H), 7.42 (d, J = 8.8, 2H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.49 - 3.31 (m, 4H), 3.25 - 2.95 (m, 4H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.15 - 1.55 (m, 8H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 4.29分

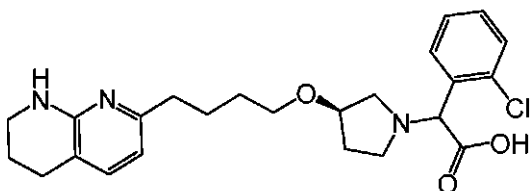
【0750】

2-(2-クロロフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物148-E1及び148-E2)

10

【0751】

【化330】



化合物148-E1 LC/MS ESI 444 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.81- 7.39 (m, 4H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.49 - 3.31 (m, 5H), 3.22 - 3.05 (m, 3H), 2.73 - 2.55 (m, 4H), 2.25 - 1.55 (m, 8H).キラルSFC F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 5.41分.

20

化合物148-E2 LC/MS ESI 444 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.81- 7.39 (m, 4H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.49 - 3.31 (m, 5H), 3.22 - 3.05 (m, 3H), 2.73 - 2.55 (m, 4H), 2.25 - 1.55 (m, 8H).キラルSFC F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 7.48分.

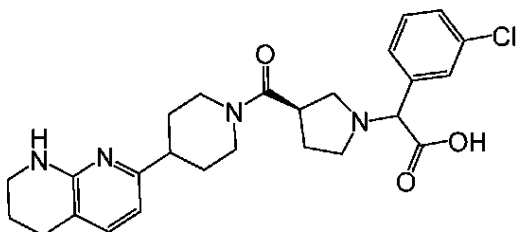
【0752】

2-(3-クロロフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物149-E1及び149-E2)

30

【0753】

【化331】



40

化合物149-E1 LC/MS ESI 483.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.56 (s, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.08 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.40 - 2.98 (m, 6H), 2.80 - 2.68 (m, 4H), 2.38 - 1.85 (m, 6H), 1.73 - 1.55 (m, 2H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 1.89分

化合物149-E2 LC/MS ESI 483.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.56 (s, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.95 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 5H), 3.18 - 2.84 (m, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 2.31 - 1.75 (m, 6H), 1.60 -

50

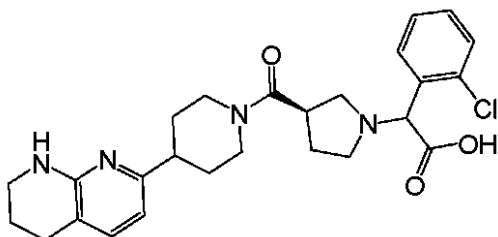
1.45 (m, 2H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 3.40分

【0754】

2-(2-クロロフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物150)

【0755】

【化332】



10

化合物150 LC/MS ESI 483.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.81-7.75 (m, 1H), 7.58 - 7.38 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40-6.35 (m, 1H), 5.24 - 5.10 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.71 - 2.98 (m, 8H), 2.80 - 2.68 (m, 4H), 2.38 - 1.81 (m, 6H), 1.75 - 1.55 (m, 2H).

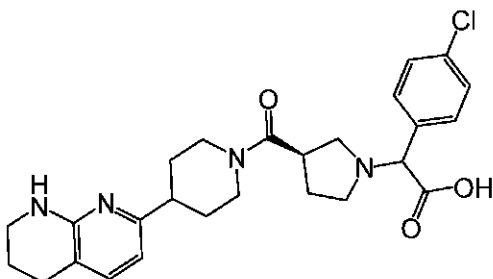
【0756】

2-(4-クロロフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物151-E1及び151-E2)

20

【0757】

【化333】



30

化合物151-E1 LC/MS ESI 483.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.39 - 6.36 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 2H), 4.08 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.58 (m, 2H), 3.40 - 2.91 (m, 6H), 2.79 - 2.65 (m, 4H), 2.38 - 1.82 (m, 6H), 1.72 - 1.55 (m, 2H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 1.96分.

化合物151-E2 LC/MS ESI 483.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.48-7.45 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.31 (m, 5H), 3.18 - 2.85 (m, 3H), 2.70 - 2.55 (m, 4H), 2.31 - 1.72 (m, 6H), 1.60 - 1.41 (m, 2H).キラルSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 3.71分.

40

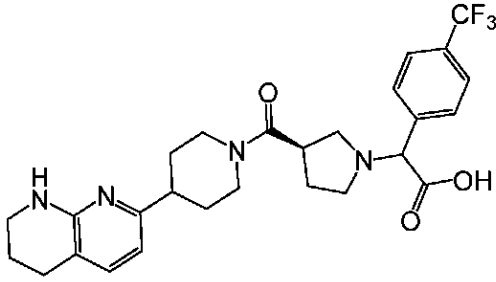
【0758】

2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(ジアステレオマー化合物152-E1及び152-E2)

【0759】

50

【化334】



化合物152-E1 LC/MS ESI 517 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.80 - 7.74 (m, 4H), 7.18 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 2H), 4.08 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 3.42 - 2.91 (m, 6H), 2.79 - 2.65 (m, 4H), 2.38 - 1.82 (m, 6H), 1.72 - 1.55 (m, 2H).キラルSFC A (35% MeOH): ee 100%, Rt = 2.47分.

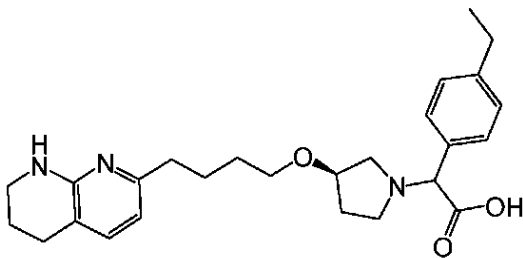
化合物152-E2 LC/MS ESI 517 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.68 - 7.56 (m, 4H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.28 - 6.23 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.99 - 3.96 (m, 1H), 3.45 - 2.65 (m, 8H), 2.62 - 2.55 (m, 4H), 2.21 - 1.72 (m, 6H), 1.59 - 1.42 (m, 2H).キラルSFC A (35% MeOH): ee 100%, Rt = 3.81分.

【0760】

2-(4-エチルフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物153-E1及び153-E2)

【0761】

【化335】



化合物153-E1 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.43 (d, J = 8.4, 2H), 7.26 (d, J = 8.0, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.55-2.95 (m, 8H), 2.73 - 2.53 (m, 6H), 2.18 - 1.56 (m, 8H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H).キラルSFC A (35% MeOH): ee 100%, Rt = 2.86分.

化合物153-E2 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.43 (d, J = 8.4, 2H), 7.26 (d, J = 8.0, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.41-2.95 (m, 8H), 2.61 - 2.38 (m, 6H), 2.10 - 1.46 (m, 8H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H).キラルSFC A (35% MeOH): ee 100%, Rt = 4.99分.

【0762】

2-(3-エチルフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物154-E1及び154-E2)

【0763】

10

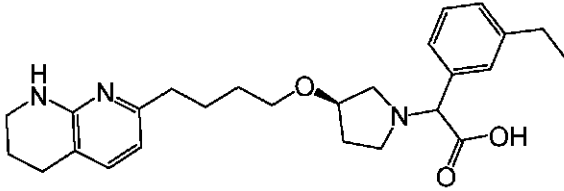
20

30

40

50

【化336】



化合物154-E1 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.40 - 7.25 (m, 4H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.53-2.95 (m, 8H), 2.72 - 2.52 (m, 6H), 2.15 - 1.56 (m, 8H), 1.35 (t, 3H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 1.88分.

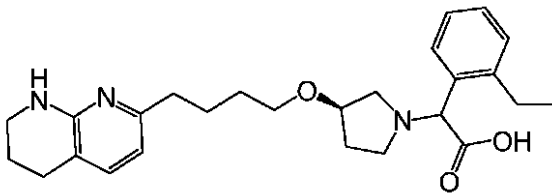
化合物154-E2 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.30 - 7.14 (m, 4H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.43-2.99 (m, 8H), 2.62 - 2.42 (m, 6H), 2.15 - 1.46 (m, 8H), 1.25 (t, 3H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 3.59分.

【0764】

2-(2-エチルフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物155-E1及び155-E2)

【0765】

【化337】



化合物155-E1 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.62 (d, J = 7.6, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 4H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.53-3.15 (m, 8H), 2.91 - 2.53 (m, 6H), 2.18 - 1.56 (m, 8H), 1.35 (t, 3H).キラルSFC F (30% MeOH): ee 100%, Rt = 3.28分.

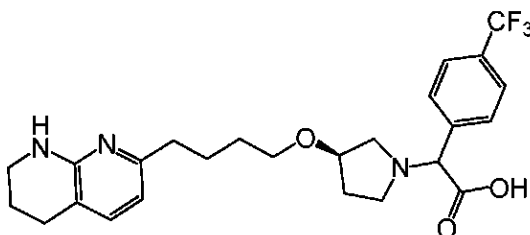
化合物155-E2 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.62 (d, J = 7.6, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 4H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.53-3.15 (m, 8H), 2.91 - 2.53 (m, 6H), 2.18 - 1.56 (m, 8H), 1.35 (t, 3H).キラルSFC F (30% MeOH): ee 100%, Rt = 6.54分.

【0766】

2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(ジアステレオマー化合物156-E1及び156-E2)

【0767】

【化338】



化合物156-E1 LC/MS ESI 478 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.75 - 7.70

10

20

30

40

50

(m, 4H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.51-2.95 (m, 8H), 2.74 - 2.53 (m, 4H), 2.18 - 1.56 (m, 8H).キラルSFC A (35% MeOH): ee 100%, Rt = 1.73分

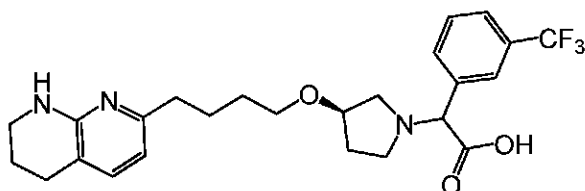
化合物156-E2 LC/MS ESI 478 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.75 - 7.70 (m, 4H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.51-2.95 (m, 8H), 2.74 - 2.53 (m, 4H), 2.18 - 1.56 (m, 8H).キラルSFC A (35% MeOH): ee 100%, Rt = 2.72分

【0768】

2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(ジアステレオマー化合物157-E1及び157-E2)

【0769】

【化339】



化合物157-E1 LC/MS ESI 478 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 3.49-2.85 (m, 5H), 2.75 - 2.51 (m, 7H), 2.18 - 1.56 (m, 8H).キラルSFC A (25% MeOH): ee 100%, Rt = 3.28分

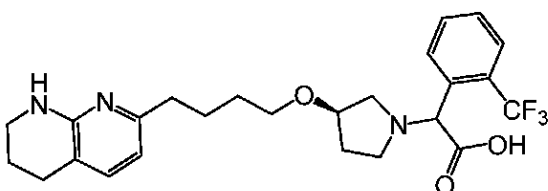
化合物157-E2 LC/MS ESI 478 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.93 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.50-2.95 (m, 8H), 2.73 - 2.51 (m, 4H), 2.18 - 1.56 (m, 8H).キラルSFC A (25% MeOH): ee 100%, Rt = 4.83分

【0770】

2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(ジアステレオマー化合物158-E1及び158-E2)

【0771】

【化340】



化合物158-E1 LC/MS ESI 478 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.01(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.49-2.85 (m, 8H), 2.73 - 2.55 (m, 4H), 2.16 - 1.56 (m, 8H).

化合物158-E2 LC/MS ESI 478 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.01(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.49-2.85 (m, 8H), 2.73 - 2.55 (m, 4H), 2.16 - 1.56 (m, 8H).

【0772】

2-((3R)-3-(4-(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピ

10

20

30

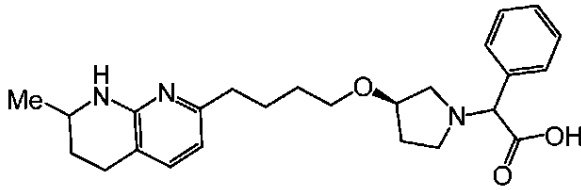
40

50

ロリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸(ジアステレオマー化合物159-E1及び159-E2)

【0773】

【化341】



化合物159-E1 LC/MS ESI 424 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.76 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 3.55 - 3.24 (m, 5H), 3.16 - 2.98 (m, 2H), 2.75 - 2.53 (m, 4H), 2.16 - 1.45 (m, 8H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H).キラルSFC A (30% MeOH): ee 100%, Rt = 2.50分.

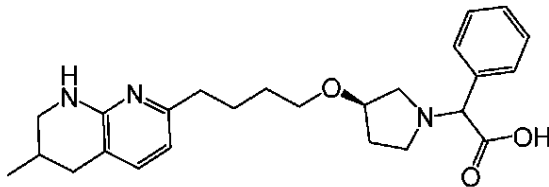
化合物159-E2 LC/MS ESI 424 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.76 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 3.65 - 3.20 (m, 5H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.75 - 2.53 (m, 4H), 2.21 - 1.45 (m, 8H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H).キラルSFC A (30% MeOH): ee 100%, Rt = 4.40分.

【0774】

2-((3R)-3-(4-(6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸(ジアステレオマー化合物160-E1及び160-E2)

【0775】

【化342】



化合物160-E1 LC/MS ESI 424 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.55 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 3.58 - 3.24 (m, 5H), 3.16 - 2.91 (m, 3H), 2.78 - 2.35 (m, 4H), 2.16 - 1.45 (m, 7H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 1.83分.

化合物160-E2 LC/MS ESI 424 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.55 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 3.48 - 3.24 (m, 5H), 3.16 - 2.91 (m, 3H), 2.78 - 2.35 (m, 4H), 2.16 - 1.90 (m, 4H), 1.75 - 1.50 (m, 3H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 2.84分.

【0776】

2-((3R)-3-(4-(5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸(ジアステレオマー化合物161-E1及び161-E2)

【0777】

10

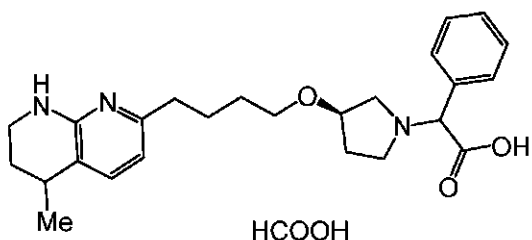
20

30

40

50

【化343】



化合物161-E1 LC/MS ESI 424 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.54 (s, 1 H), 7.58 - 7.57 (m, 3H), 7.45 - 7.43 (m, 3H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.21 - 4.19 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 6H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.72 - 2.68 (m, 2H), 2.16 - 2.14 (m, 2H), 1.96 - 1.94 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 5H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

10

化合物161-E2 LC/MS ESI 424 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.53 (s, 1 H), 7.57 - 7.55 (m, 3H), 7.46 - 7.44 (m, 3H), 6.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.21 - 4.19 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 5H), 3.11 - 3.09 (m, 1H), 2.93 - 2.91 (m, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 2H), 2.16 - 2.14 (m, 1H), 1.96 - 1.94 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 5H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

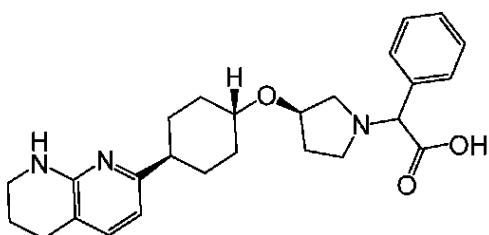
【0778】

20

2-フェニル-2-((R)-3-((1*r*,4*R*)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)シクロヘキシルオキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物162-E1及び162-E2)

【0779】

【化344】



30

化合物162-E1 LC/MS ESI 436.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.59-7.58 (m, 2H), 7.45-7.44 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 4H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 3H), 1.94-1.86 (m, 4H), 1.54-1.52 (m, 2H) 1.43-1.30 (m, 3H).キラルSFC B (40% MeOH): ee 100%, Rt = 1.83分.

化合物162-E2 LC/MS ESI 436.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.59-7.57 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 3H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 4H), 1.94-1.86 (m, 4H), 1.46-1.38 (m, 2H) 1.31-1.16 (m, 3H).キラルSFC B (40% MeOH): ee 95.0%, Rt = 3.14分.

40

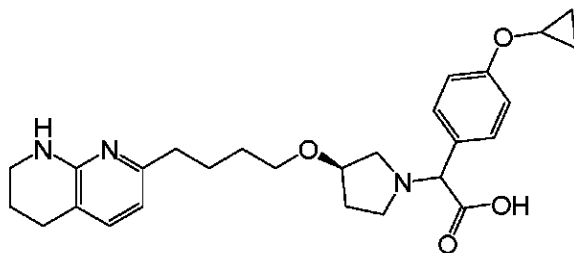
【0780】

2-(4-シクロプロポキシフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物163-E1及び163-E2)

【0781】

50

【化345】



化合物163-E1 LC/MS ESI 466.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.47-7.45 (m, 2H), 7.16 -7.07 (m, 3H), 6.383(d, J = 7.6Hz, 1H), 4.456(s, 1H), 4.19(s, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 6H), 3.21- 3.15(m, 2H), 2.70 - 2.68(m, 2H), 2.55- 2.53(m, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.95 - 1.91(m, 2H), 1.88- 1.55(m, 4H), 0.81- 0.79(m, 2H), 0.69- 0.68(m, 2H).

10

化合物163-E2 LC/MS ESI 466.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.462-7.44 (m, 2H), 7.16 -7.08 (m, 3H), 6.387(d, J = 7.2Hz, 1H), 4.462(s, 1H), 4.19(s, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 6H), 3.21- 3.15(m, 2H), 2.72- 2.69(m, 2H), 2.56- 2.53(m, 2H), 2.2-2.00 (m, 2H), 1.89- 1.86(m, 2H), 1.78- 1.60(m, 4H), 0.81- 0.79(m, 2H), 0.69- 0.68(m, 2H).

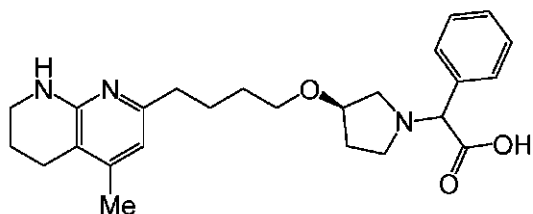
【0782】

20

2-((R)-3-(4-(4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸(ジアステレオマー化合物164-E1及び164-E2)

【0783】

【化346】



30

化合物164-E1 LC/MS ESI 424.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.54-7.41 (m, 5H), 6.37 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.45 - 2.91 (m, 8H), 2.68-2.52 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.15-1.55 (m, 8H).キラルSFC B (30% MeOH): ee 100%, Rt = 1.48分.化合物164-E2 LC/MS ESI 424.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.55-7.41 (m, 5H), 6.37 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.45 - 3.05 (m, 8H), 2.68-2.52 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.15-1.55 (m, 8H).キラルSFC B (30% MeOH): ee 100%, Rt = 2.66分.

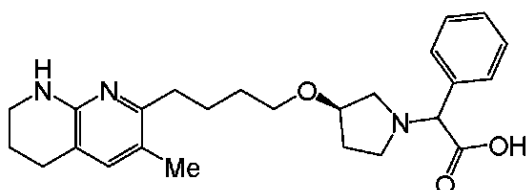
【0784】

40

2-((R)-3-(4-(3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸(ジアステレオマー化合物165-E1及び165-E2)

【0785】

【化347】



化合物165-E1 LC/MS ESI 424.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.54 (s,

50

2H), 7.41 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.45 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 4H), 2.09 (s, 5H), 1.88 (m, 2H), 1.67 (m, 4H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 2.36分.

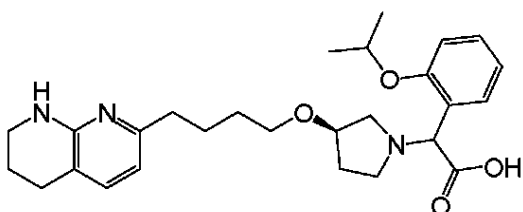
化合物165-E2 LC/MS ESI 424.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.54 (s, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.45 (m, 6H), 3.18 (m, 2H), 2.77-2.58 (m, 4H), 2.09 (m, 5H), 1.88 (m, 2H), 1.67 (m, 4H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 99%, Rt = 3.55分.

【0786】

2-(2-イソプロポキシフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物166-P1及び166-P2)

【0787】

【化348】



化合物166-P1 LC/MS ESI 468.3(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.55 (d, J = 6.4Hz, 1H), 7.38- 7.35 (m, 1H), 7.15 -6.95 (m, 3H), 6.37(d, J = 7.6Hz, 1H), 4.99(s, 1H), 4.89-4.72(m,1H),4.19 (s, 1H), 3.64-3.36(m,6H), 3.24-3.20 (m,2H), 2.72-2.68(m, 2H), 2.55-2.51(m,2H), 2.14-2.11(m,2H), 1.89-1.86(m,2H), 1.71-1.56 (m,4H), 1.38-1.35(m, 6H).

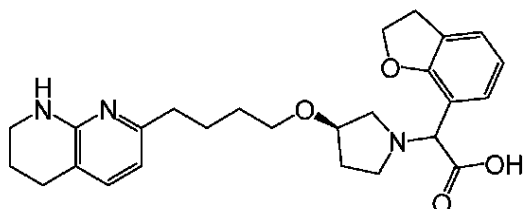
化合物166-P2 LC/MS ESI 468.3(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.51(d, J = 6.8Hz, 1H), 7.38- 7.35(m, 1H), 7.15 -6.95 (m, 3H), 6.37(d, J =6.8Hz, 1H), 5.06(s, 1H), 4.74--4.71(m,1H),4.18(s, 1H), 3.64-3.36(m,6H), 3.24-3.05 (m,2H), 2.72-2.68(m, 2H), 2.55-2.51(m,2H), 2.20-2.00(m,2H), 1.89-1.86(m,2H), 1.71-1.56 (m,4H), 1.38-1.35(m, 6H).

【0788】

2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物167-P1及び167-P2)

【0789】

【化349】



化合物167-P1 LC/MS ESI 452 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.55-3.15 (m, 10H), 2.71 - 2.52 (m, 4H), 2.20 - 1.56 (m, 8H).キラルSFC C (25% MeOH): ee 100%, Rt = 0.97分.

化合物167-P2 LC/MS ESI 452 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.30-7.25 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.60 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.55-3.15 (m, 10H),

10

20

30

40

50

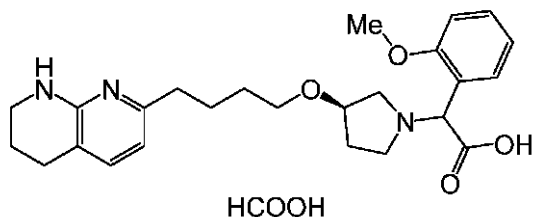
2.71 - 2.52 (m, 4H), 2.20 - 1.56 (m, 8H).キラルSFC C (25% MeOH): ee 100%, Rt = 1.73分.

【0790】

2-(2-メトキシフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物168)

【0791】

【化350】



10

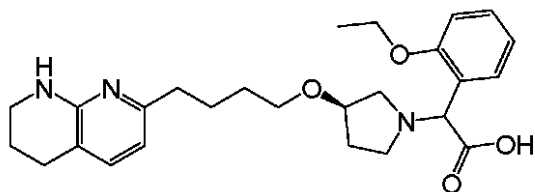
化合物168 LC/MS ESI 440 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.38 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.48-6.44 (m, 1H), 4.94-4.79 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.77 - 2.95 (m, 11H), 2.58 - 2.50 (m, 4H), 2.15-1.49 (m, 8H).

【0792】

2-(2-エトキシフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物169)

【0793】

【化351】



20

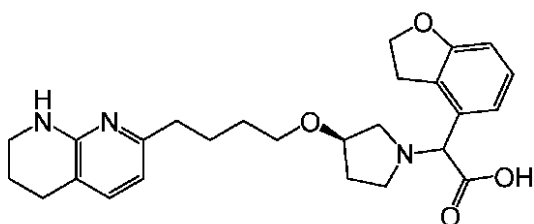
化合物169 LC/MS ESI 454 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.52 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.15-6.98 (m, 3H), 6.39-6.35 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 3H), 3.55 - 3.11 (m, 8H), 2.72 - 2.50 (m, 4H), 2.15-1.38 (m, 11H).

【0794】

2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物170-E1及び170-E2)

【0795】

【化352】



40

化合物170-E1 LC/MS ESI 452.2 (M+H)⁺ 1H NMR (500 MHz, CD3OD) 7.18-7.15 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41-6.38 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 3H), 4.21-4.19 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 6H), 3.29-3.20 (m, 3H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17-2.07

50

(m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 41.7%, Rt = 2.55分.

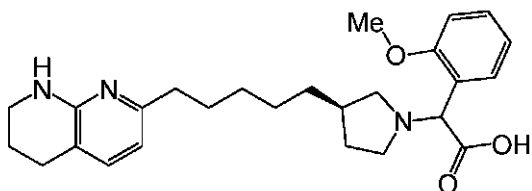
化合物170-E2 LC/MS ESI 452.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.18-7.15 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41-6.39 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 3H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.54-3.36 (m, 6H), 3.30-3.09 (m, 4H), 2.72 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H).キラルSFC A (40% MeOH): ee 57.7%, Rt = 4.22分.

【0796】

2-(2-メトキシフェニル)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物171-E1及び171-E2)

【0797】

【化353】



化合物171-E1 LC/MS ESI 438.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.50-7.43 (m, 3H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.52 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.47-3.43 (m, 3H), 3.33-3.00 (m, 3H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.40-2.10 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 3H), 1.52-1.24 (m, 6H).

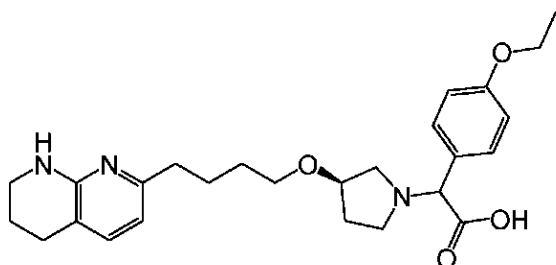
化合物171-E2 LC/MS ESI 438.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.55-7.43 (m, 3H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.52 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.47-3.43 (m, 4H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.80-2.63 (m, 5H), 2.45-2.12 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 3H), 1.52-1.24 (m, 6H).

【0798】

2-(4-エトキシフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物172-E1及び172-E2)

【0799】

【化354】



化合物172-E1 LC/MS ESI 454 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.04 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.50 - 3.11 (m, 8H), 2.72 - 2.52 (m, 4H), 2.20-1.55 (m, 8H), 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H).キラルSFC B (30% MeOH): ee 100%, Rt = 1.59分

化合物172-E2 LC/MS ESI 454 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.04 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.50 - 2.95 (m, 8H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-1.45 (m, 8H), 1

10

20

30

40

50

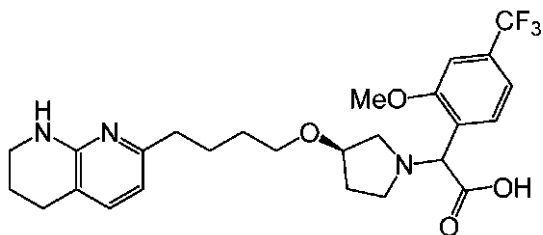
.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H).キラルSFC B (30% MeOH): ee 100%, Rt = 4.18分

【0800】

2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物173-E1及び173-E2)

【0801】

【化355】



10

化合物173-E1 LC/MS ESI 508 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70 - 3.32 (m, 6H), 3.12 - 3.08 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 4H), 2.13-1.49 (m, 8H).キラルSFC A (35% MeOH): ee 100%, Rt = 2.34分.

20

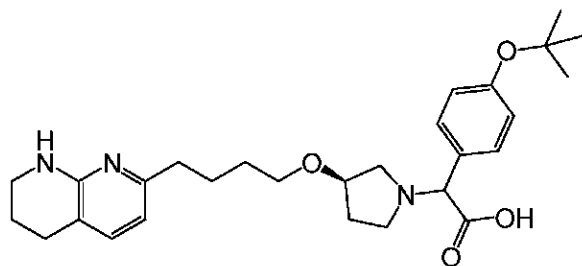
化合物173-E2 LC/MS ESI 508 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70 - 3.32 (m, 6H), 3.12 - 3.08 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 4H), 2.13-1.49 (m, 8H).キラルSFC A (35% MeOH): ee 100%, Rt = 3.25分.

【0802】

2-(4-tert-プトキシフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(化合物174)

【0803】

【化356】



30

化合物174 LC/MS ESI 482 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.55 - 3.32 (m, 6H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.75-2.54 (m, 4H), 2.20-1.58 (m, 8H), 1.36 (s, 9H).

40

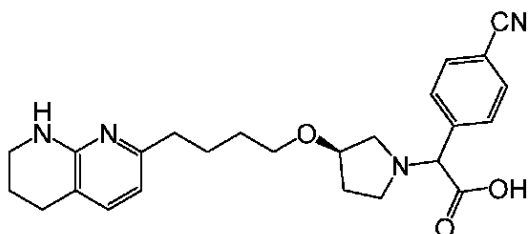
【0804】

2-(4-シアノフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物175-E1及び175-E2)

【0805】

50

【化357】



化合物175-E1 LC/MS ESI 435 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.77 -7.71 (m, 4H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.51 - 3.29 (m, 5H), 3.20 - 2.97 (m, 3H), 2.75 -2.59 (m, 4H), 2.22-1.65 (m, 8H).キラルSFC B (30% MeOH): ee 100%, Rt = 1.26分.

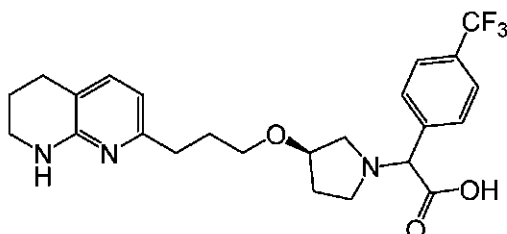
化合物175-E2 LC/MS ESI 435 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.77 -7.71 (m, 4H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.51 - 3.15 (m, 7H), 2.85 -2.57 (m, 5H), 2.15-1.55 (m, 8H).キラルSFC B (30% MeOH): ee 100%, Rt = 3.06分.

【0806】

2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロポキシ)ピロリジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(ジアステレオマー化合物176-E1及び176-E2)

【0807】

【化358】



化合物176-E1 LC/MS ESI 464 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 4H), 3.20 - 2.89 (m, 4H), 2.72 -2.59 (m, 4H), 2.20-1.85 (m, 6H).キラルSFC B (35% MeOH): ee 100%, Rt = 0.79分

化合物176-E2 LC/MS ESI 464 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.44 - 3.28 (m, 5H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.78 -2.55 (m, 6H), 2.10-1.85 (m, 6H).キラルSFC B (35% MeOH): ee 90%, Rt = 2.65分

【0808】

2-(3,5-ジメチルフェニル)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プトキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物177-E1及び177-E2)

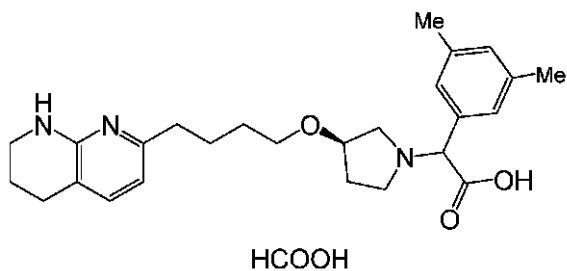
【0809】

30

40

50

【化359】



化合物177-E1 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.51 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.52 - 3.24 (m, 9H), 2.80 - 2.69 (m, 4H), 2.31-2.15 (m, 8H), 1.93-1.65 (m, 6H).

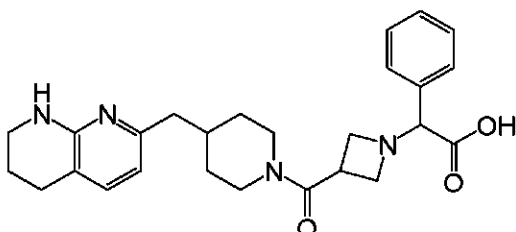
化合物177-E2 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.51 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.50 - 3.10 (m, 9H), 2.80 - 2.68 (m, 4H), 2.31-2.15 (m, 8H), 1.93-1.65 (m, 6H).

【0810】

2-フェニル-2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物178-E1及び178-E2)

【0811】

【化360】



化合物178-E1 LC/MS ESI 449.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.86 (M, 4H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.98 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.68 (M, 3H), 2.52 - 2.38 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 3H), 1.68 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.12 (M, 2H).キラールSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 2.12分.

化合物178-E2 LC/MS ESI 449.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.86 (M, 4H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 2.98 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.68 (M, 3H), 2.62 - 2.38 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 3H), 1.68 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.12 (M, 2H).キラールSFC A (45% MeOH): ee 100%, Rt = 3.57分.

【0812】

2-(4-(メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物179)

【0813】

10

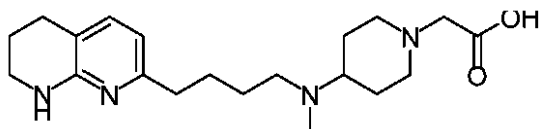
20

30

40

50

【化361】



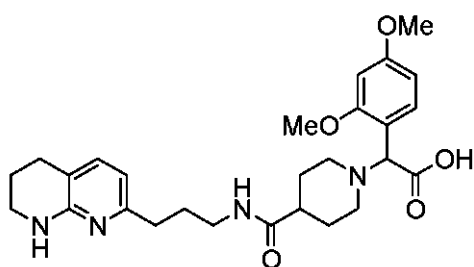
化合物179 LC/MS ESI 361 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 6H), 2.58 - 2.48 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.90 (dd, J = 11.1, 6.5 Hz, 4H), 1.83 - 1.55 (m, 7H).

【0814】

2-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(化合物180)

【0815】

【化362】



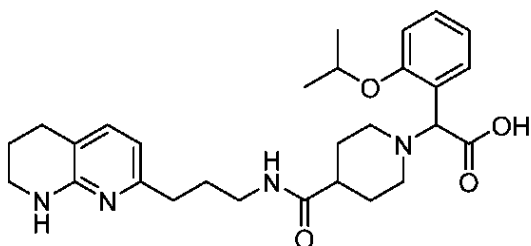
化合物180 LC/MS ESI 497 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 - 6.51 (m, 2H), 6.38 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.71 (dd, J = 18.0, 11.8 Hz, 3H), 2.57 - 2.49 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.00 (dd, J = 22.2, 11.0 Hz, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 8H).

【0816】

2-(2-イソプロポキシフェニル)-2-(4-((3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物181-E1及び181-E2)

【0817】

【化363】



化合物181-E1 LC/MS ESI 495 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.56 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 18.8, 7.8 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.75 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 3.19 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.57 - 2.49 (m, 2H), 2.44 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 1.91 - 1.70 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 6H).キラルSFC F (45% MeOH): ee 97%, Rt = 5.83分.

10

20

30

40

50

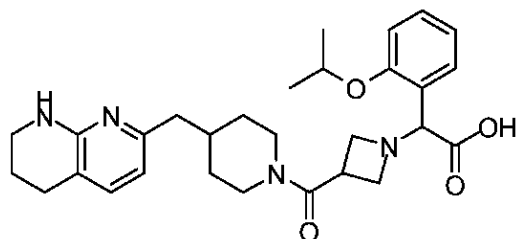
化合物181-E2 LC/MS ESI 495 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.56 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 12.4, 5.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 16.5, 7.8 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.76 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 18.3, 12.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.73 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 6H).キラルSF C F (45% MeOH): ee 94%, Rt = 13.18分.

【0818】

2-(2-イソプロポキシフェニル)-2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物182-E1及び182-E2)

【0819】

【化364】



化合物182-E1 LC/MS ESI 507.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.35 - 6.33 (m, 1H), 5.13 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.78 - 4.52 (m, 1H), 4.75 - 4.40 (m, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.89 - 3.86 (m, 2H), 3.57 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.78 - 2.60 (m, 3H), 2.46 - 2.45 (m, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 3H), 1.71 - 1.68 (m, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 6H), 1.14 (s, 2H).キラルHPLC L (70% EtOH): ee 100%, Rt = 17.25分.

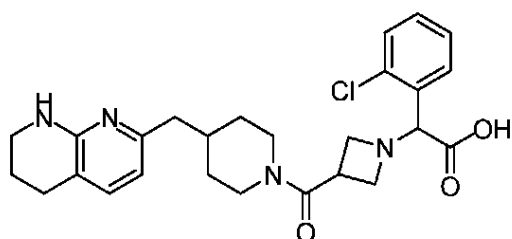
化合物182-E2 LC/MS ESI 507.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.35 - 6.33 (m, 1H), 5.14 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.79 - 4.52 (m, 1H), 4.76 - 4.40 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.91 - 3.88 (m, 2H), 3.57 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.79 - 2.60 (m, 3H), 2.46 - 2.45 (m, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 3H), 1.71 - 1.68 (m, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 6H), 1.14 (s, 2H).キラルHPLC L (70% EtOH): ee 100%, Rt = 22.66分.

【0820】

2-(2-クロロフェニル)-2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物183-E1及び183-E2)

【0821】

【化365】



化合物183-E1 LC/MS ESI 483.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.63 - 7.

10

20

30

40

50

5.7 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 27.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.08 - 3.73 (m, 4H), 3.60 (s, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.42 (m, 3H), 2.00 - 1.85 (m, 3H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.23 - 1.05 (m, 2H).キラルHPLC K (50%EtOH): ee 100%, Rt = 12.44分.

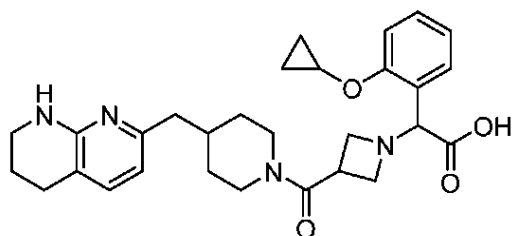
化合物183-E2 LC/MS ESI 483.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 27.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.09 - 3.75 (m, 4H), 3.62 (s, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.42 (m, 3H), 2.00 - 1.85 (m, 3H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.23 - 1.05 (m, 2H).キラルHPLC K (50%EtOH): ee 100%, Rt = 22.79分.

【0822】

2-(2-シクロプロポキシフェニル)-2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物184-E1及び184-E2)

【0823】

【化366】



化合物184-E1 LC/MS ESI 505 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.41 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.50 - 3.84 (m, 7H), 3.55 (s, 1H), 3.39 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 18.7, 12.5 Hz, 3H), 2.46 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.69 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.04 - 0.75 (m, 4H).キラルH (45% MeOH): ee 100%, Rt = 17.33分.

化合物184-E2 LC/MS ESI 505 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.41 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.49 - 3.82 (m, 7H), 3.57 (s, 1H), 3.39 (dd, J = 11.2, 5.5 Hz, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.70 (dd, J = 19.2, 13.0 Hz, 3H), 2.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 3H), 1.69 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.14 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 0.99 - 0.74 (m, 4H).キラルH (45% MeOH): ee 99%, Rt = 22.42分.

【0824】

2-(2-イソプロポキシフェニル)-2-((R)-3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物185-E1及び185-E2)

【0825】

10

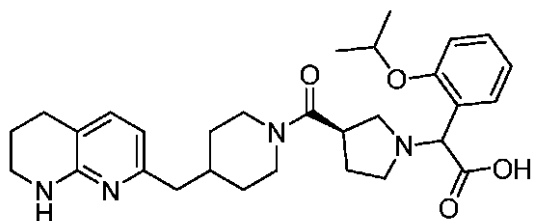
20

30

40

50

【化 3 6 7】



化合物185-E1 LC/MS ESI 521.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 7.3, 3.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.48 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (t, J = 23.5 Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 3.07 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.50 - 2.31 (m, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 6H), 1.25 - 1.07 (m, 2H).キラルHPLC K (70%EtOH): ee 100%, Rt = 13.9分

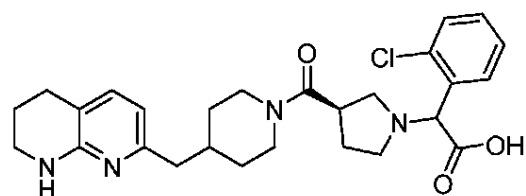
化合物185-E2 LC/MS ESI 521.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 4H), 3.19 (s, 1H), 3.08 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.51 - 2.31 (m, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 3H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 6H), 1.26 - 1.08 (m, 2H).キラルHPLC K (70%EtOH): ee 100%, Rt = 25.5分

【0 8 2 6】

2-(2-クロロフェニル)-2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物186-E1及び186-E2)

【0 8 2 7】

【化 3 6 8】



化合物186-E1 LC/MS ESI 497.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.35 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 3.15 - 2.88 (m, 3H), 2.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.57 - 2.46 (m, 1H), 2.34 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.12 - 0.96 (m, 2H).キラルSFC B (40% MeOH): ee 100%, Rt = 1.13分.

化合物186-E2 LC/MS ESI 497.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.78 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 3H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35

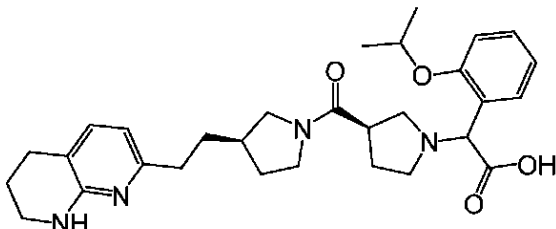
- 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.26 - 1.09 (m, 2H).キラルSFC B (40% MeOH): ee 86%, Rt = 2.44分.

【0828】

2-(2-イソプロポキシフェニル)-2-((R)-3-((R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物187-E1及び187-E2)

【0829】

【化369】



10

化合物187-E1 LC/MS ESI 521.2 (M+H)⁺. 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.3, 4.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.3, 2.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 3.88 - 3.59 (m, 3H), 3.55 - 3.37 (m, 4H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.15 - 2.95 (m, 1H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.40 (td, J = 15.8, 8.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.06 (m, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.75 (dd, J = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 1H), 1.44 (dd, J = 10.7, 6.0 Hz, 6H).キラルSFC F (40% EtOH): ee 95%, Rt = 7.8分.

20

化合物187-E2 LC/MS ESI 521.2 (M+H)⁺. 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.68 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.51 (m, 3H), 3.46 - 3.29 (m, 5H), 3.21 - 2.86 (m, 2H), 2.64 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.23 - 1.98 (m, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.68 (dd, J = 14.9, 7.3 Hz, 2H), 1.63 - 1.45 (m, 1H), 1.35 (dd, J = 12.9, 6.0 Hz, 6H).キラルSFC F (40% EtOH): ee 100%, Rt = 9.6分.

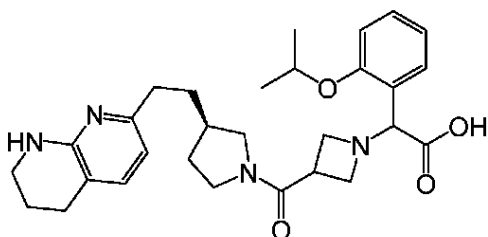
30

【0830】

2-(2-イソプロポキシフェニル)-2-(3-((R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物188-E1及び188-E2)

【0831】

【化370】



40

化合物188-E1 LC/MS ESI 507.2 (M+H)⁺. 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.33 (dd, J = 16.8, 7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.69 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.06 (m, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.58 -

50

3.40 (m, 2H), 3.31 (dt, J = 12.8, 4.8 Hz, 3H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.52 - 2.46 (m, 2H), 2.18 - 1.99 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.70 - 1.64 (m, 2H), 1.61 - 1.44 (m, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 6H).キラルSFC F (40% EtOH): ee 100%, Rt = 9.14分

化合物188-E2 LC/MS ESI 507.2 (M+H)⁺. 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.33 (dd, J = 14.6, 7.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 1H), 4.39 - 4.07 (m, 3H), 3.90 - 3.43 (m, 4H), 3.34-3.26(m, 3H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.64 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 39.5 Hz, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.53 (d, J = 38.0 Hz, 1H), 1.37 (dd, J = 16.7, 6.0 Hz, 6H).キラルSFC F (40% EtOH): ee 96%, Rt = 11.57分

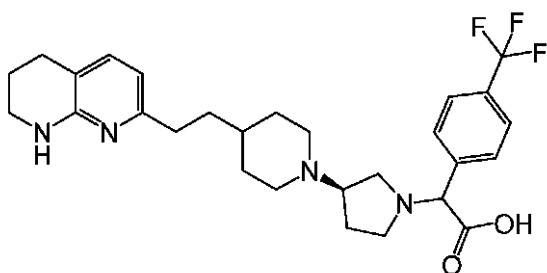
10

【0832】

2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(ジアステレオマー化合物189-E1及び189-E2)

【0833】

【化371】



20

化合物189-E1 LC/MS ESI 517.0 (M+H)⁺. 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 15.8, 9.5 Hz, 6H), 2.54 - 2.39 (m, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.80 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 2H), 1.46 (m, J = 92.1 Hz, 5H).キラルSFC F (45% EtOH): ee 100%, Rt = 9.14分.

30

化合物189-E2 LC/MS ESI 517.0 (M+H)⁺. 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.64 (dd, J = 19.8, 13.7 Hz, 6H), 2.50 - 2.40 (m, 3H), 2.14 (dd, J = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 23.8, 16.9 Hz, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.55 (dd, J = 14.9, 6.8 Hz, 2H), 1.37 (dd, J = 41.3, 26.8 Hz, 3H).キラルSFC F (45% EtOH): ee 100%, Rt = 9.14分.

【0834】

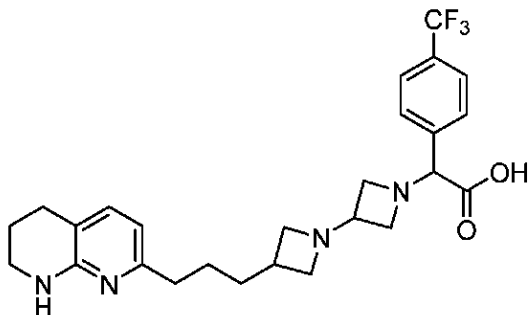
2-(3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-1,3'-ピアゼチジン-1'-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(エナンチオマー化合物190-E1及び190-E2)

40

【0835】

50

【化 3 7 2】



10

化合物190-E1 LC/MS ESI 489.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.62 (s, 4H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.70 - 3.48 (m, 4H), 3.39 (dd, J = 12.3, 6.7 Hz, 3H), 3.28 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 4H).キラルSFC B (40% MeOH): ee 100%, Rt = 0.73分.

化合物190-E2 LC/MS ESI 489.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.66 (s, 4H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.67 (d, J = 45.8 Hz, 4H), 3.53 - 3.37 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.61 (s, 4H).キラルSFC B (40% MeOH): ee 100%, Rt = 1.85分.

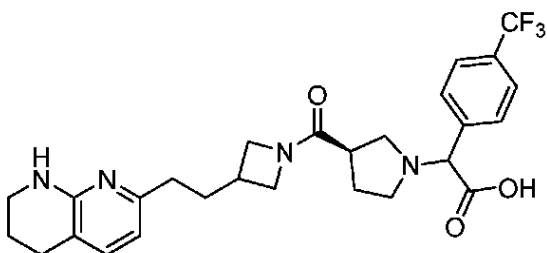
20

【0 8 3 6】

2-((R)-3-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)アゼチジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(ジアステレオマー化合物191-E1及び191-E2)

【0 8 3 7】

【化 3 7 3】



30

化合物191-E1 LC/MS ESI 517.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.76-7.71 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.40-6.38 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.93 (d, J = 31.7 Hz, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 3H), 3.17 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 41.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.96-1.90 (m, 4H).キラルHPLC J (30% EtOH): ee 100%, Rt = 13.53分.

40

化合物191-E2 LC/MS ESI 517.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.79-7.72 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.94 (d, J = 31.7 Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.49 - 3.34 (m, 3H), 3.18 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 41.3 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 2H), 2.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.97-1.90 (m, 4H).キラルHPLC J (30% EtOH): ee 100%, Rt = 24.12分.

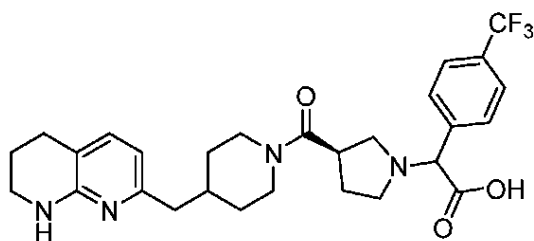
【0 8 3 8】

50

2-((R)-3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(ジアステレオマー化合物192-E1及び192-E2)

【0839】

【化374】



10

化合物192-E1 LC/MS ESI 531.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.12 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.2, 7.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 3H), 2.57 (dd, J = 23.6, 12.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 4H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.89 (dd, J = 11.3, 5.8 Hz, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.20 - 0.99 (m, 2H).キラルSFC B (35% MeOH): ee 100%, Rt = 1.27分.

20

化合物192-E2 LC/MS ESI 531.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.73 (s, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.04 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 11.7, 6.0 Hz, 3H), 3.19 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.72 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.45 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.02 (s, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.68 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 1.12 (s, 2H).キラルSFC B (35% MeOH): ee 100%, Rt = 4.19分.

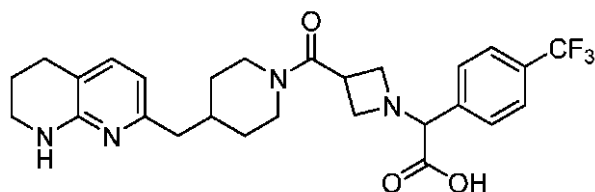
【0840】

2-(3-(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(エナンチオマー化合物193-E1及び193-E2)

30

【0841】

【化375】



40

化合物193-E1 LC/MS ESI 517.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.72 (dd, J = 20.3, 8.1 Hz, 4H), 7.26 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.49 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.91 (d, J = 67.7 Hz, 4H), 3.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.00 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 3H), 1.69 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.16 (d, J = 11.3 Hz, 2H).キラルSFC B (35% MeOH): ee 100%, Rt = 0.93分

化合物193-E2 LC/MS ESI 517.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.72 (dd, J = 19.2, 8.2 Hz, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.49 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.61 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.4

50

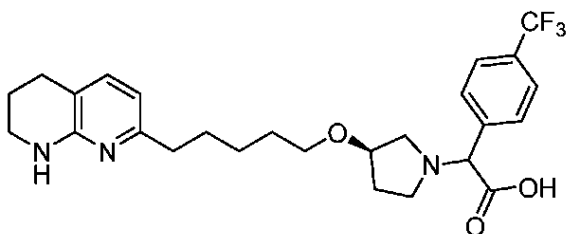
2 (s, 2H), 3.00 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 3H), 1.70 (s, 2H), 1.17 (d, J = 11.8 Hz, 2H).キラルSFC B (35% MeOH): ee 100%, Rt = 3.78分

【0842】

2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチルオキシ)ピロリジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(ジアステレオマー化合物194-E1及び194-E2)

【0843】

【化376】



10

化合物194-E1 LC/MS ESI 492.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.81 - 7.69 (m, 4H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 5H), 3.21 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.13 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.78 - 1.56 (m, 4H), 1.54 - 1.39 (m, 2H).

20

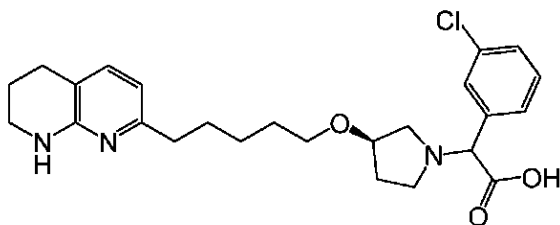
化合物194-E2 LC/MS ESI 492.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.81 - 7.70 (m, 4H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.53 - 3.37 (m, 5H), 2.90 (s, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 5H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 3H), 1.84 - 1.62 (m, 3H), 1.60 - 1.41 (m, 3H).

【0844】

2-(3-クロロフェニル)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチルオキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物195-E1及び195-E2)

【0845】

【化377】



30

化合物195-E1 LC/MS ESI 458.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.52 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.32 (ddd, J = 29.1, 13.4, 8.3 Hz, 5H), 3.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.99 (dd, J = 12.0, 8.5 Hz, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.48 (m, 4H), 1.39 - 1.28 (m, 2H).

40

化合物195-E2 LC/MS ESI 458.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.56 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.26 (m, 5H), 2.76 (d, J = 65.3 Hz, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 3H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.12 (dd, J = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.77 (dd, J = 11.4, 6.1 Hz, 2H), 1.

50

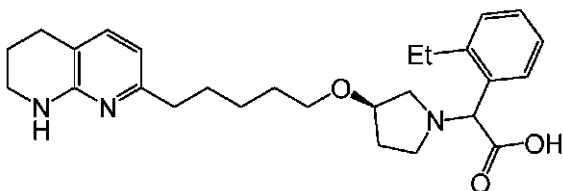
7.0 - 1.50 (m, 3H), 1.49 - 1.29 (m, 3H).

【0846】

2-(2-エチルフェニル)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチルオキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物196-E1及び196-E2)

【0847】

【化378】



10

化合物196-E1 LC/MS ESI 452.2.1 (M+H)⁺. 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.16 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.76 (ddd, J = 14.9, 7.4, 2.9 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.78 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 2H), 1.60 - 1.32 (m, 7H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

化合物196-E2 LC/MS ESI 452.2.1 (M+H)⁺. 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.43 - 3.26 (m, 5H), 3.15 - 3.00 (m, 3H), 2.79 (ddt, J = 22.1, 14.7, 7.3 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 4H), 1.35 (dd, J = 14.7, 8.2 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

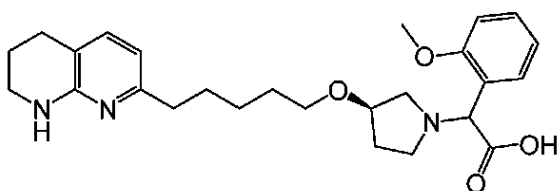
20

【0848】

2-(2-メトキシフェニル)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチルオキシ)ピロリジン-1-イル)酢酸(ジアステレオマー化合物197-E1及び197-E2)

【0849】

【化379】



30

化合物197-E1 LC/MS ESI 454.2.1 (M+H)⁺. 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 13.5, 7.7 Hz, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.82 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.54 - 3.28 (m, 5H), 3.17 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 11.5, 8.1, 3.5 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (dd, J = 8.2, 6.3 Hz, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.58 (ddd, J = 14.0, 12.9, 7.5 Hz, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 2H).).キラルSFC F (45% EtOH): ee 100%, Rt = 2.41分.

40

化合物197-E2 LC/MS ESI 454.2.1 (M+H)⁺. 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.80 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 3.48 - 3.26 (m, 6H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 2H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.7

50

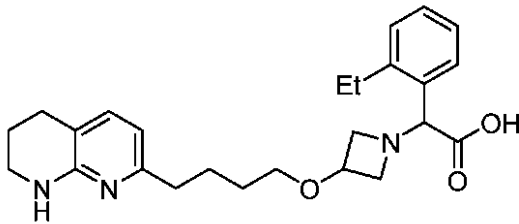
6 (m, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 4H), 1.40 - 1.28 (m, 2H).キラルSFC F (45% EtOH): ee 99%, Rt = 3.8分.

【0850】

2-(2-エチルフェニル)-2-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)アゼチジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物198-E1及び198-E2)

【0851】

【化380】



10

化合物198-E1 LC/MS ESI 424.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.3, 5.5 Hz, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.29 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.46-3.40 (m, 4H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H).キラルHPLC K (50% EtOH): ee 100%, Rt = 5.40分.

20

化合物198-E2 LC/MS ESI 424.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.28 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.45-3.40 (m, 4H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H).キラルHPLC K (50% EtOH): ee 100%, Rt = 7.56分.

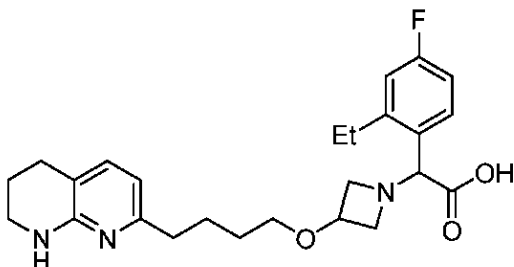
30

【0852】

2-(2-エチル-4-フルオロフェニル)-2-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)アゼチジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物199-E1及び199-E2)

【0853】

【化381】



40

化合物199-E1 LC/MS ESI 442.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.47 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.45-3.40 (m, 4H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H).キラルSFC B (20% MeOH): ee 100%, Rt = 1.96分

50

化合物199-E2 LC/MS ESI 442.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.49 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.72 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.45 - 3.42 (m, 4H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H).キラルSFC B (20% MeOH): ee 100%, Rt = 3.19分.

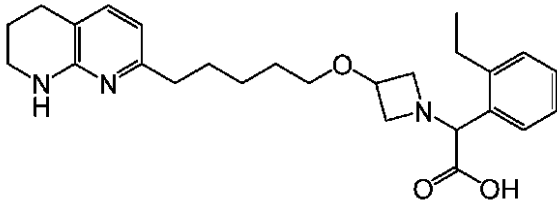
【0854】

2-(2-エチルフェニル)-2-(3-(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチルオキシ)アゼチジン-1-イル)酢酸(エナンチオマー化合物200-E1及び200-E2)

10

【0855】

【化382】



化合物200-E1 LC/MS ESI 438.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.62 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 4H), 1.37 - 1.32 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H).キラルSFC F (60% MeOH): ee 100%, Rt = 2.96分.

20

化合物200-E2 LC/MS ESI 438.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 11.2, 5.7 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.27 (m, 4H), 2.84 (dq, J = 22.2, 7.4 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 4H), 1.33 (dd, J = 15.4, 8.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H).キラルSFC F (60% MeOH): ee 98%, Rt = 4.89分.

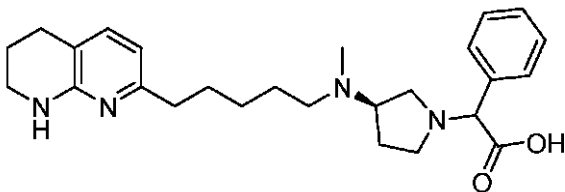
30

【0856】

2-((R)-3-(メチル(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸(ジアステレオマー化合物201-E1及び201-E2)

【0857】

【化383】



40

化合物201-E1 LC/MS ESI 437.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.53 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (dd, J = 16.2, 10.0 Hz, 3H), 2.62 - 2.49 (m, 6H), 2.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 13.5, 5.9 Hz, 1H),

50

1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 4H), 1.38 (dt, J = 14.2, 7.3 Hz, 2H).

化合物201-E2 LC/MS ESI 437.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.55 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.43 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.79 (s, 4H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 13.3, 7.7 Hz, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 3H), 1.74 - 1.56 (m, 4H), 1.41 (p, J = 7.4 Hz, 2H).

【0858】

[実施例34]

v 6結合に対する化合物の蛍光偏光アッセイ

蛍光偏光法(FP)アッセイを使用して、フルオレセイン標識したペプチドGRGDLGRLとの結合競合を介して、化合物活性を測定した。アッセイでは、2mMマンガン塩化物中の試験化合物、0.1mM塩化カルシウム、pH7.3の20mMHEPES緩衝液、150mM塩化ナトリウム、0.01%Triton X-100、2%DMSO、及び3nMのフルオレセイン標識したペプチドと共に10nMのインテグリン v 6をインキュベートした。アッセイを384-ウェルプレート内で実行した。両方のアッセイバージョンに対して、22 で15分間、インテグリンタンパク質を試験化合物と共に予備インキュベートしてから、フルオレセイン標識したペプチドを加えた。フルオレセイン標識したペプチドを加えた後、アッセイを22 で1時間インキュベートし、蛍光偏光を測定した。非線形回帰、4パラメーターカーブフィッティングでIC₅₀値を決定した(図1)。

【0859】

参照による援用

本明細書で引用された米国特許及び米国特許出願公報のすべては、参照により本明細書に組み込まれている。

【0860】

均等物

当業者であれば、所定の試験を使用して、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態との多くの均等物を認識する、又は確定することができる。このような均等物は、以下の特許請求の範囲により包含されることを意図する。

以下は、本発明の実施形態の一つである。

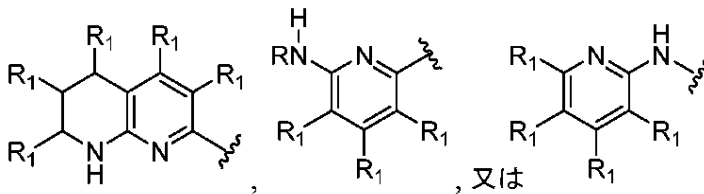
(1)式(1)の化合物:

A-B-C(1)

(式中、

Aは、

【化384】



であり、

Bは、アルキレン、-アルキレン-(O)、-アルキレン-N(R)C(O)-、-アルキレン-(ヘテロシクリル)-C(O)-、-アルキレン-C(O)N(R)-、-アルキレン-C(O)-、-アルキレン-N(R)-、-アルキレン-N(R)C(O)N(R)-、-アルキレン-N(R)SO₂-、-アルキレン-(アリアル)-、-アルキレン-(ヘテロシクリル)-、-アルキレン-(ヘテロシクリル)-アルキレン-、-アリアル-アルキレン-N(R)C(O)-、-アリアル-C(O)N(R)-、-アリアル-N(R)C(O)-、-(ヘテロシクリル)-アルキレン-、-ヘテロシクリル-アルキレン-N(R)C(O)-、-ヘテロシクリル-C(O)N(R)-、-O-ヘテロシクリル-、-アルキレン-O-、-ヘテロシクリル-C(O)-、シクロアルキレン、又はシクロアルキレン-O-であり、

10

20

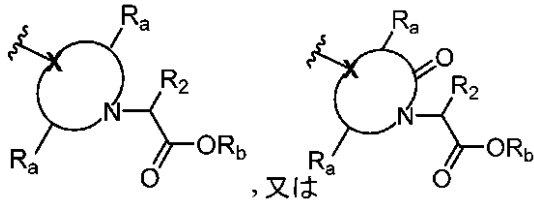
30

40

50

Cは、

【化385】



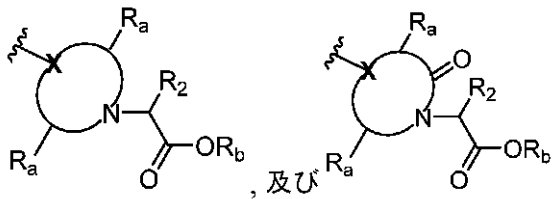
であり、

Rは、H、アルキル、又はアリールであり、

R₁は、独立して、H、アルキル、ハロゲン化物、アルコキシ、CF₃、OH、アルキレン-OH、NO₂、-N(H)R、又はNH₂であり、

R₂は、H、アルキル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロアリール、シクロアルキル、-アルキレン-アルコキシ、アルキレン-アリール、又はヘテロシクロアルキルであり、

【化386】



は、非置換であるか、又はR₁の1つ以上のインスタンスで置換されている3~12員のヘテロシクロアルキレンであり、

XはC(R_c)又はNであり、

R_aの両方のインスタンスはHであるか、又は一緒になって、結合、若しくは(C₁~C₄)アルキレン架橋を形成し、

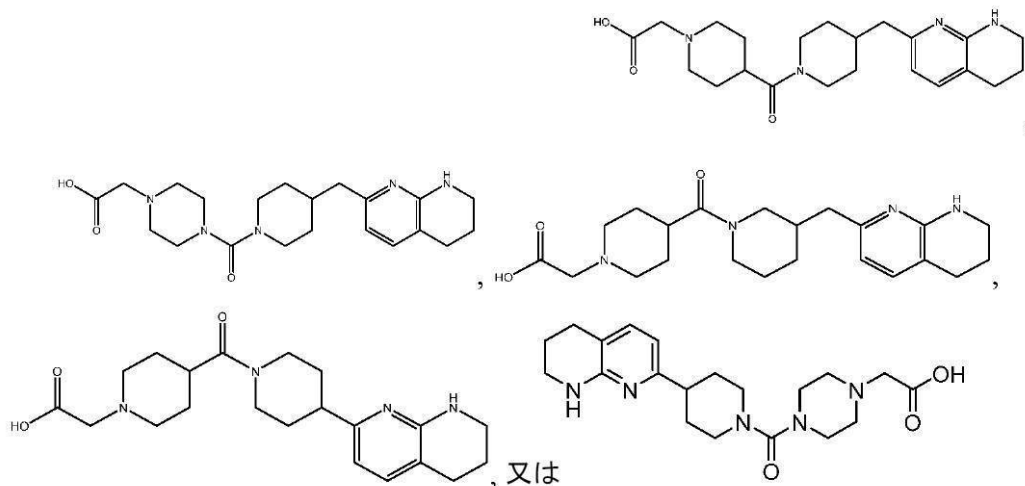
R_bはH、又は(C₁~C₆)アルキルであり、

R_cはH、アルキル、アリール、OH、又はハロゲン化物である)

であって、

ただし、

【化387】



でもないことを条件とする式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(2)

10

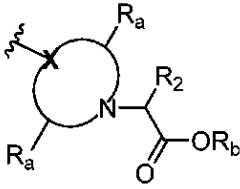
20

30

40

50

【化 3 8 8】

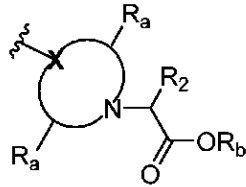


が、 R_1 の1つ以上のインスタンスで置換されている3～12員のヘテロシクロアルキレンである、(1)に記載の化合物。

(3)

10

【化 3 8 9】



が、非置換の3～12員のヘテロシクロアルキレンである、(1)に記載の化合物。

(4) R_1 の少なくとも1つのインスタンスがアルキル、ハロゲン化物、OMe、OH、アルキレン-OH、又は NH_2 である、(1)から(3)のいずれかに記載の化合物。

20

(5) R_1 がアルキル、又はハロゲン化物である、(4)に記載の化合物。

(6) R_1 のすべてのインスタンスがHである、(1)から(3)のいずれかに記載の化合物

—

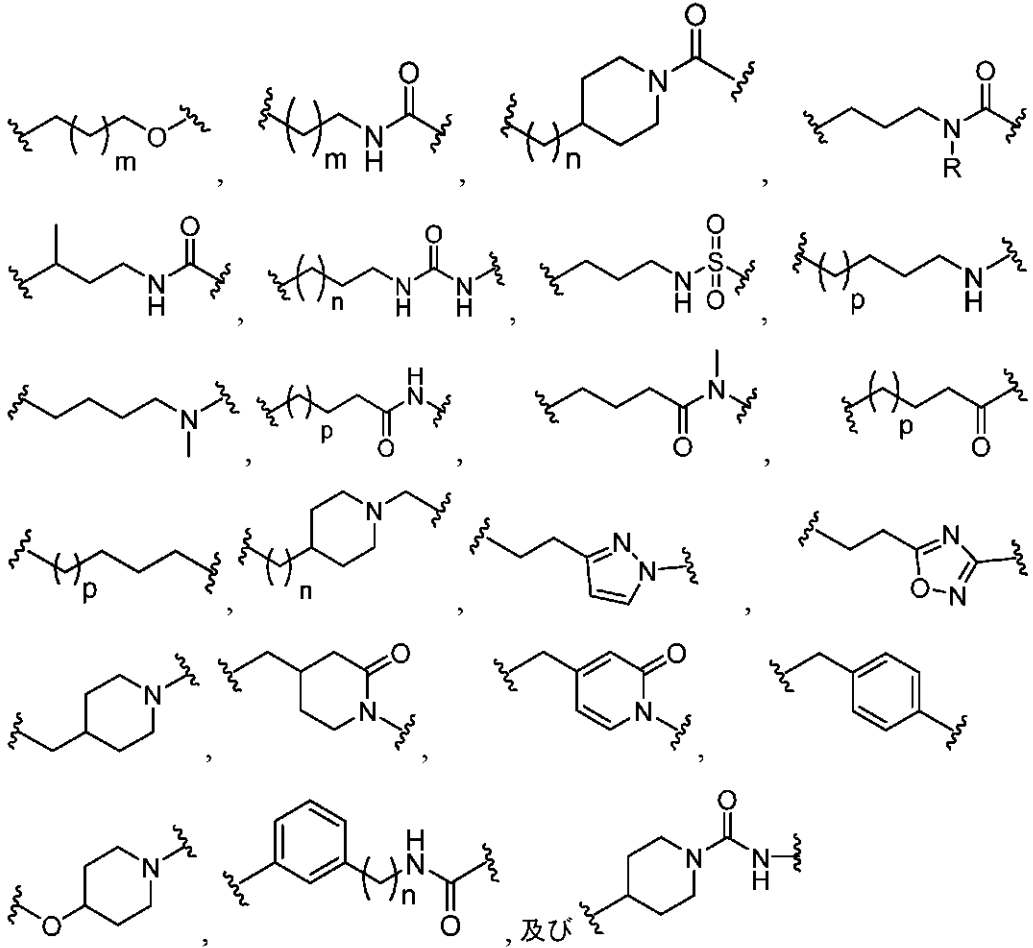
(7) Bが、

30

40

50

【化390】



10

20

からなる群から選択され、

RがMe、又はPhであり、

mが0、1、2、又は3であり、

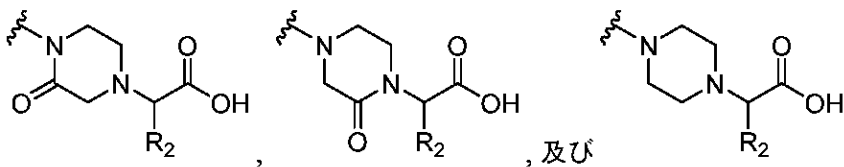
nが0、又は1であり、

pが0、1、又は2である、(1)から(6)のいずれかに記載の化合物。

(8) XがNである、(1)から(7)のいずれかに記載の化合物。

(9) Cが

【化391】



40

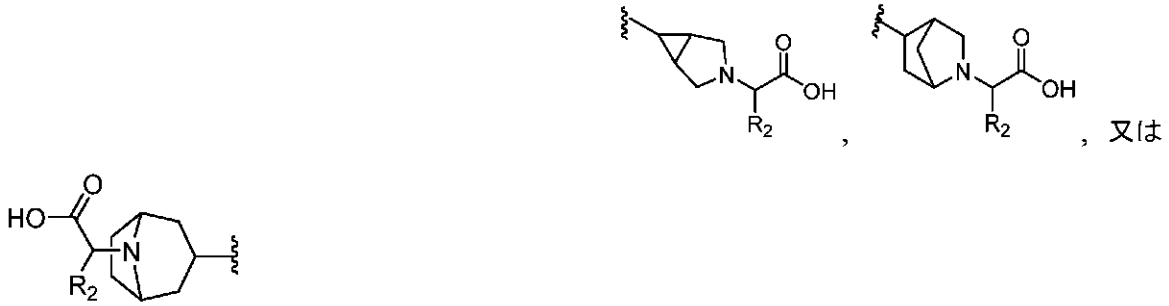
からなる群から選択される、(8)に記載の化合物。

(10) XがC(R_C)である、(1)から(7)のいずれかに記載の化合物。

(11) Cが

50

【化 3 9 2】

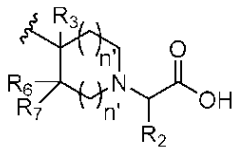


10

である、(10)に記載の化合物。

(12)Cが

【化 3 9 3】



を表し、

20

R_3 、 R_6 、及び R_7 が、独立して、H、ハロゲン化物、 CF_3 、アルキル、アルキレン-アルコキシ、アリール、ヒドロキシル、又はアルコキシであり、

n が独立して、0、1、又は2である、(10)に記載の化合物。

(13) n' の少なくとも1つのインスタンスが0である、(12)に記載の化合物。

(14) n' の少なくとも1つのインスタンスが1である、(12)に記載の化合物。

(15) n' の少なくとも1つのインスタンスが2である、(12)に記載の化合物。

(16) n の1つのインスタンスが0であり、 n' の1つのインスタンスが1である、(12)に記載の化合物。

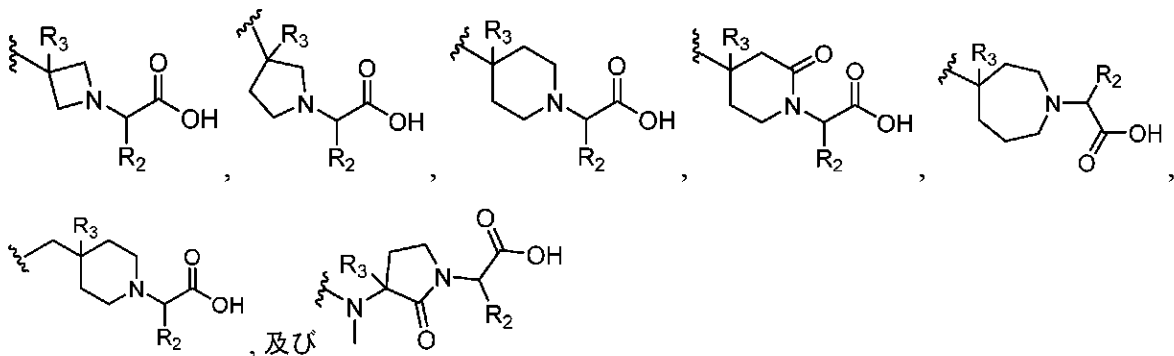
(17) R_3 がH、ハロゲン化物、Me、OMe、又はPhである、(12)から(16)のいずれかに記載の化合物。

30

(18) R_6 がHであり、 R_7 がH、又は CH_2OH である、(12)から(17)のいずれかに記載の化合物。

(19)Cが

【化 3 9 4】



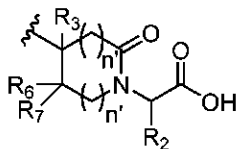
40

からなる群から選択される、(12)に記載の化合物。

(20)Cが

50

【化 3 9 5】

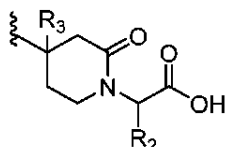


を表し、

R_3 、 R_6 、及び R_7 が独立して、H、ハロゲン化物、 CF_3 、アルキル、アルキレン-アルコキシ、アリール、ヒドロキシル、又はアルコキシであり、
 n' が独立して0、1、又は2である、(10)に記載の化合物。

(21) Cが

【化 3 9 6】



である、(20)に記載の化合物。

(22) R_2 がH、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、シクロプロピル、 CH_2OMe 、フェニル、 $-CH_2Ph$ 、ピリジニル、又はインドリルである、(1)から(21)のいずれかに記載の化合物。

(23) R_2 がHである、(22)に記載の化合物。

(24) R_2 がMeである、(22)に記載の化合物。

(25) R_2 が非置換のフェニルである、(22)に記載の化合物。

(26) R_2 が置換フェニルである、(22)に記載の化合物。

(27) 置換フェニルが、アルコキシ、OH、ハロゲン化物、 $-N(H)C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、又は $-C(O)$ アルキルの1つ以上の独立したインスタンスで置換されている、(26)に記載の化合物。

(28) 置換フェニルが少なくとも1つのハロゲン化物で置換されている、(27)に記載の化合物。

(29) ハロゲン化物がClである、(28)に記載の化合物。

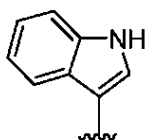
(30) R_2 が非置換のピリジニルである、(22)に記載の化合物。

(31) R_2 が置換ピリジニルである、(22)に記載の化合物。

(32) 置換ピリジニルが、 NH_2 、又はOHで置換されている、(31)に記載の化合物。

(33) R_2 が、

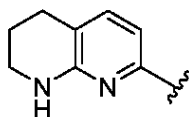
【化 3 9 7】



である、(22)に記載の化合物。

(34) Aが、

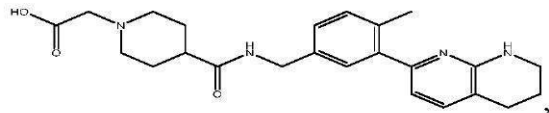
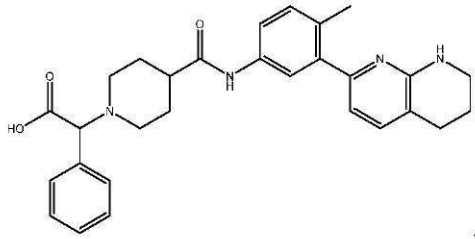
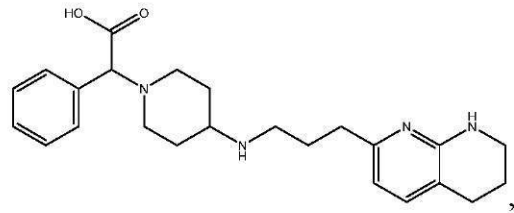
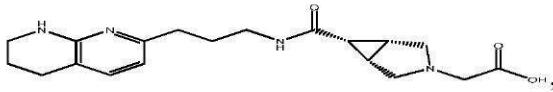
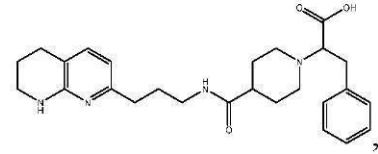
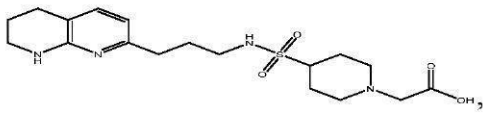
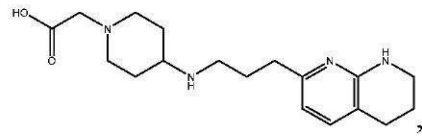
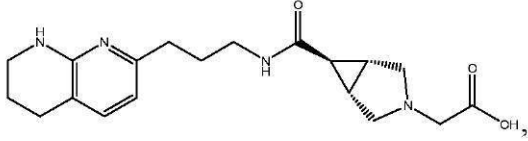
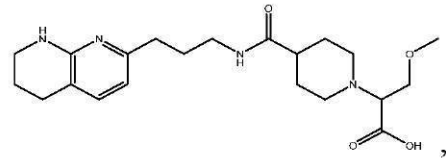
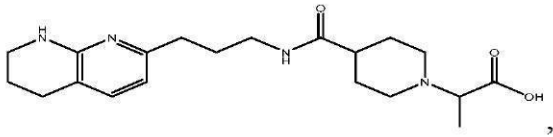
【化 3 9 8】



である、(1)から(3)及び(6)から(33)のいずれかに記載の化合物。

(3 5)

【化 3 9 9】



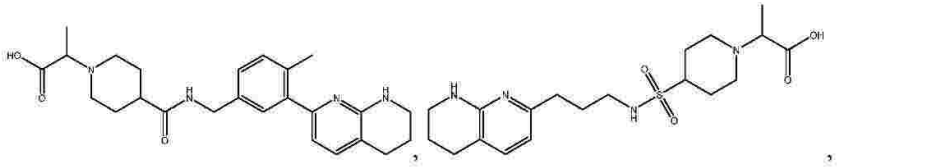
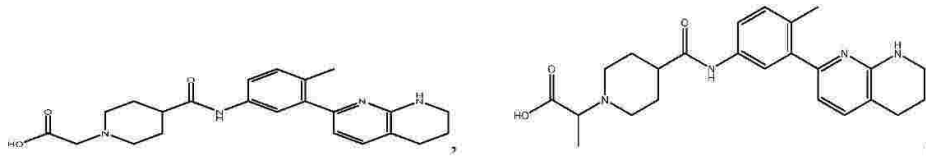
10

20

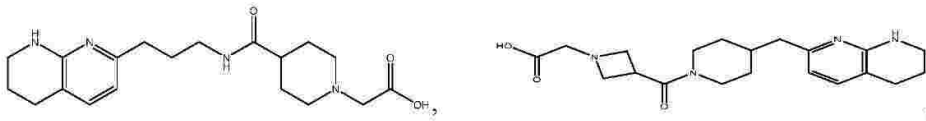
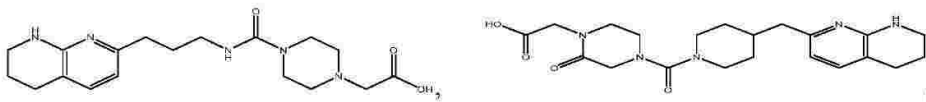
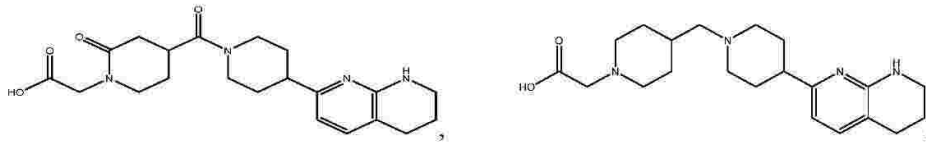
30

40

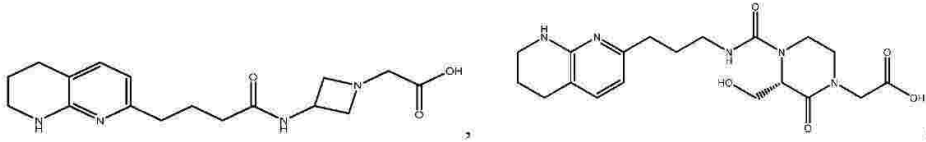
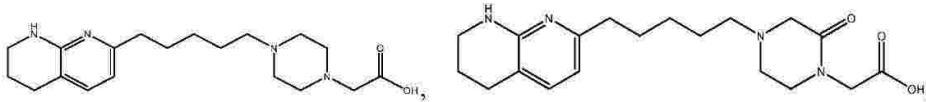
50



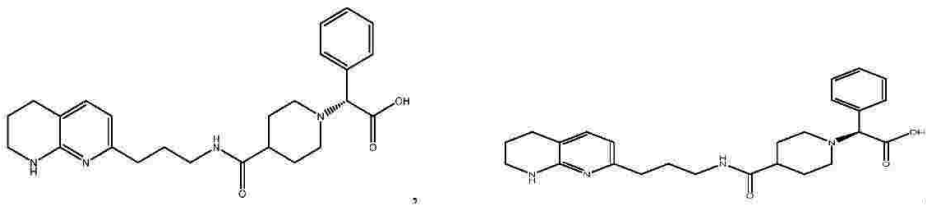
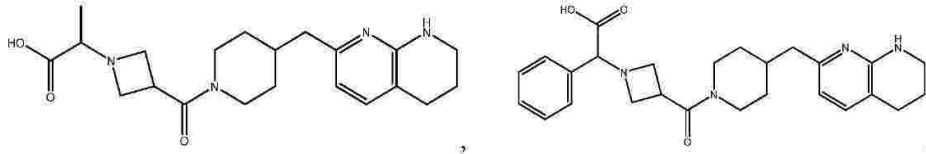
10



20

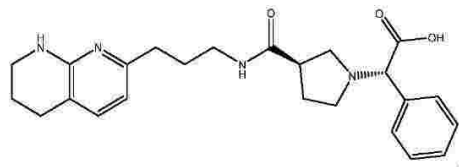
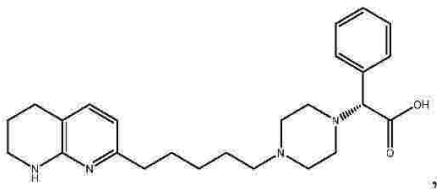
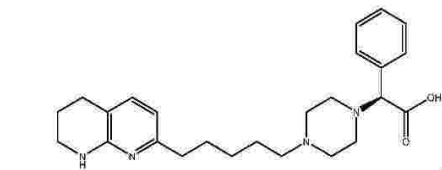
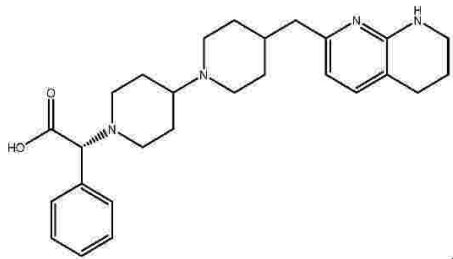
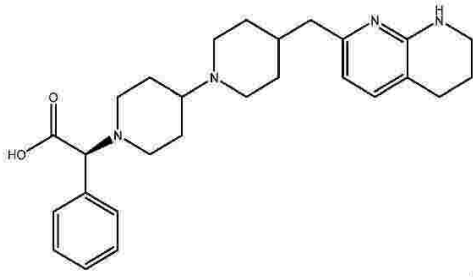
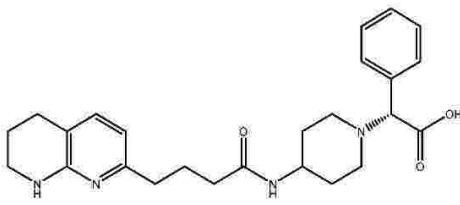
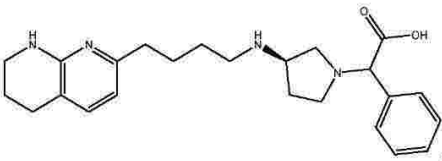
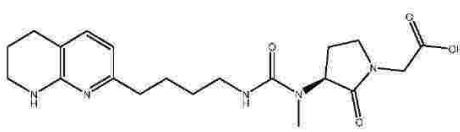
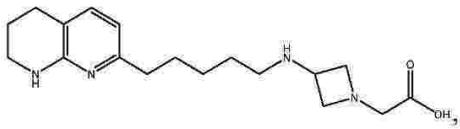
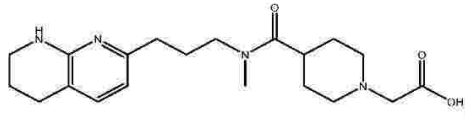
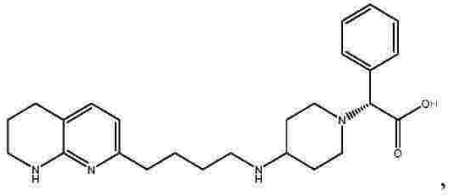
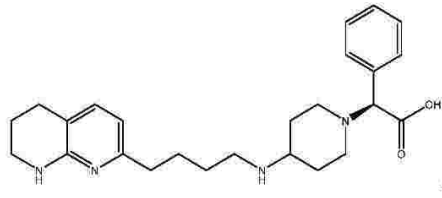
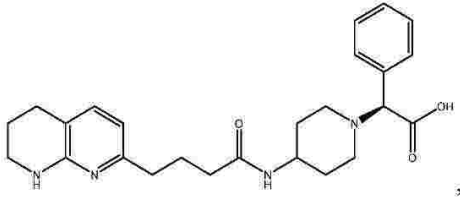


30



40

50



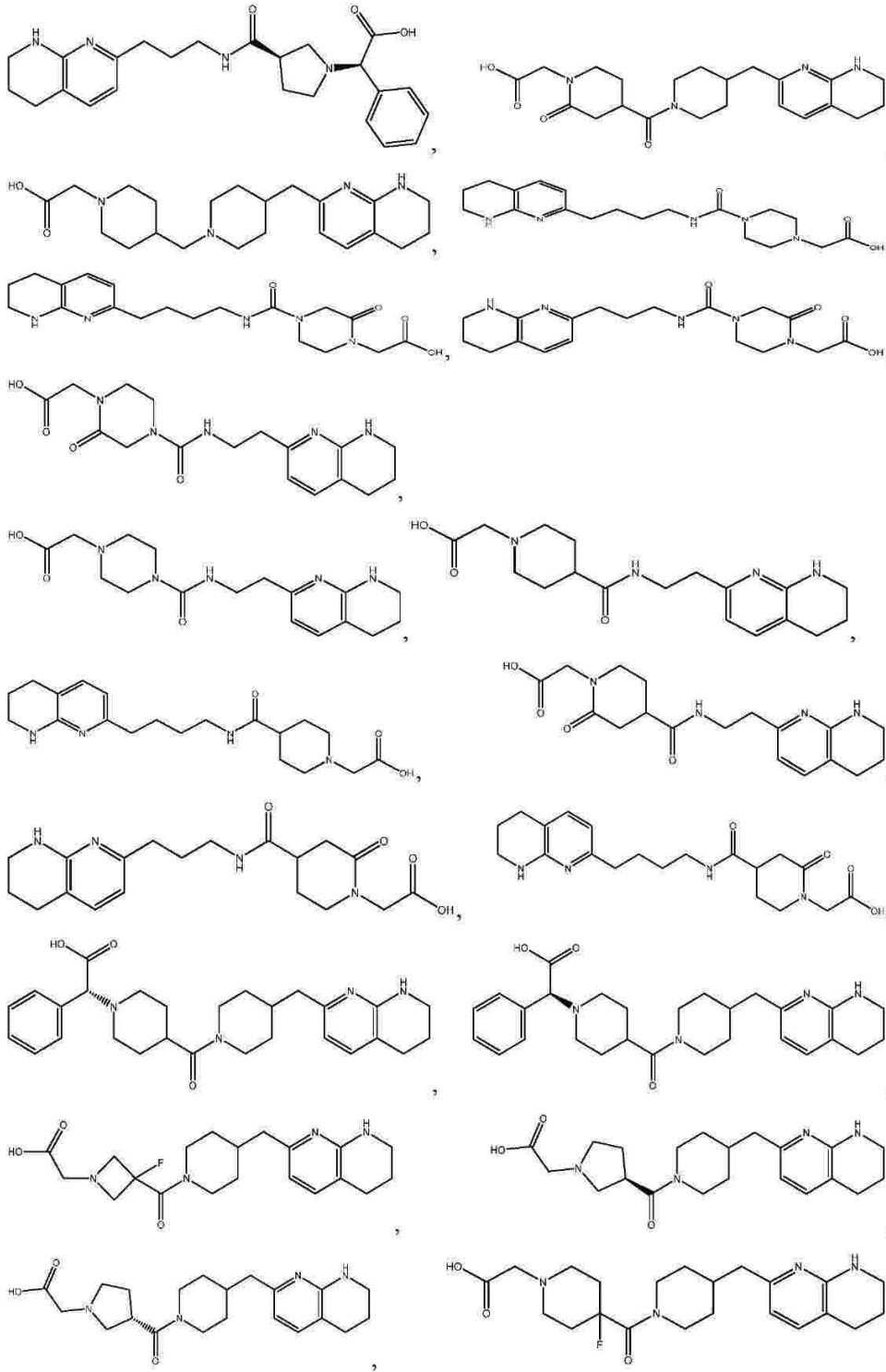
10

20

30

40

50



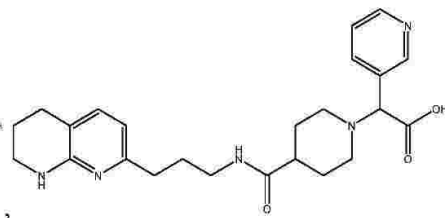
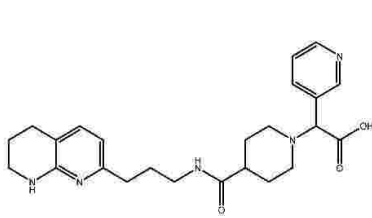
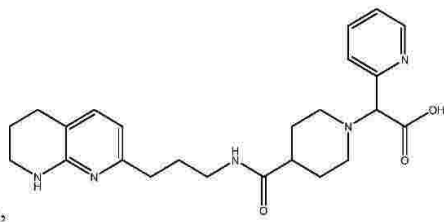
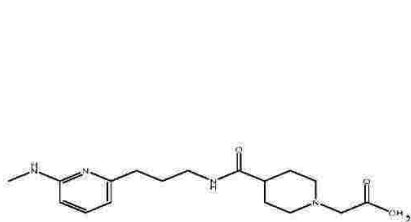
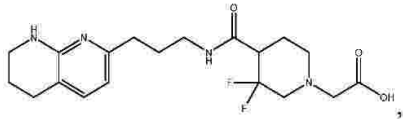
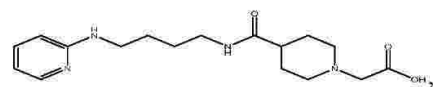
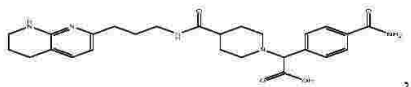
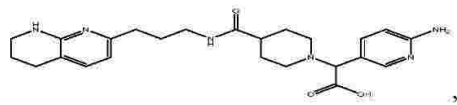
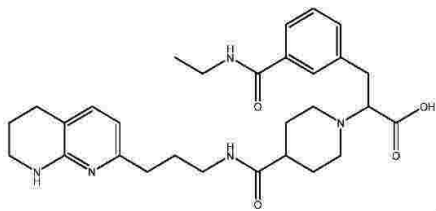
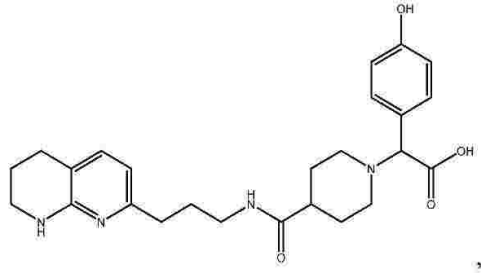
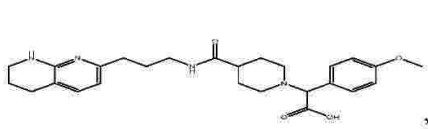
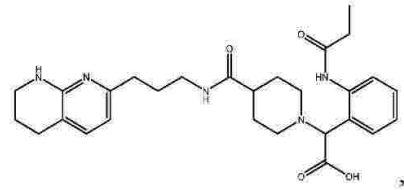
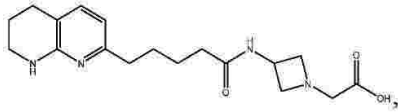
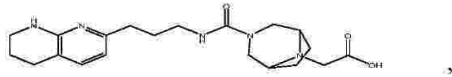
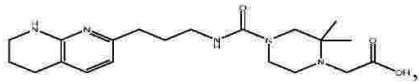
10

20

30

40

50



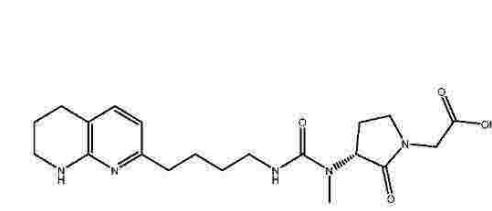
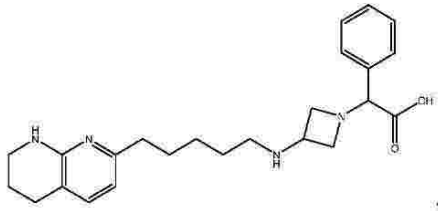
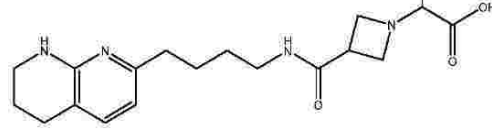
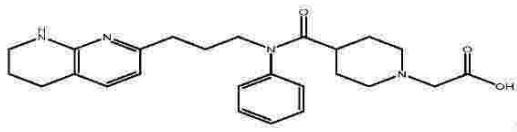
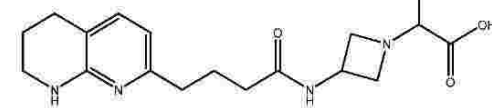
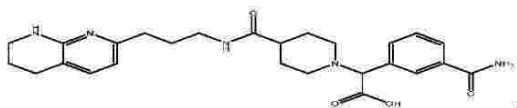
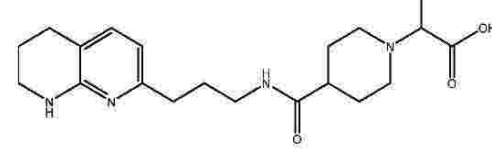
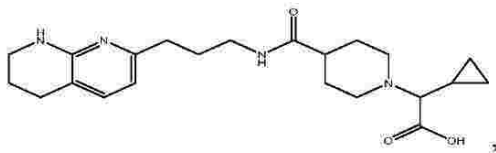
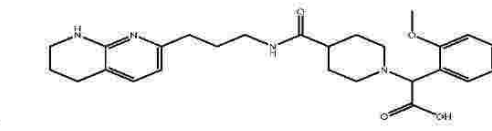
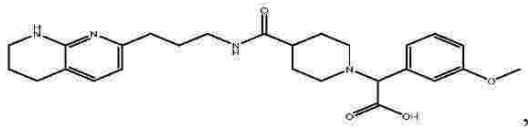
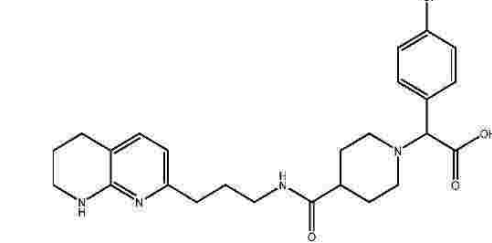
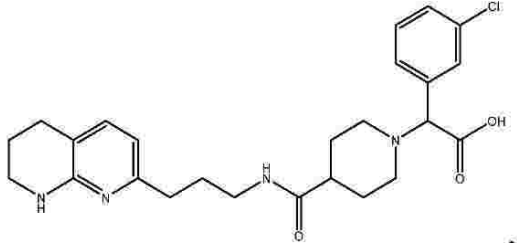
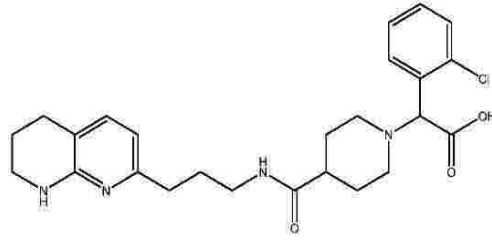
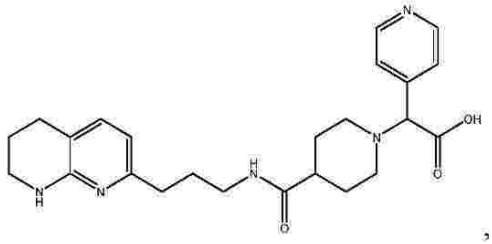
10

20

30

40

50



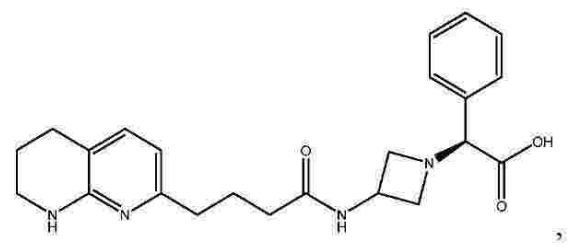
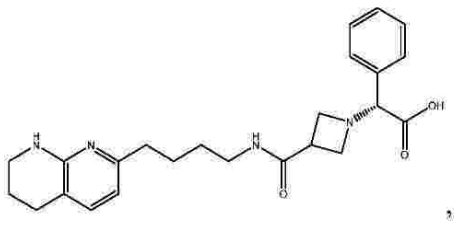
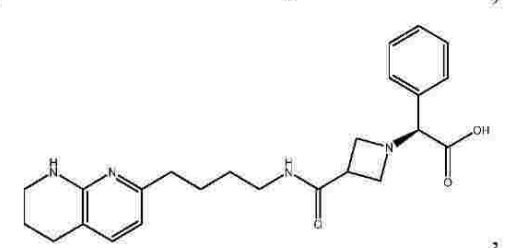
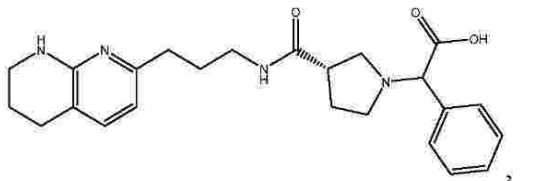
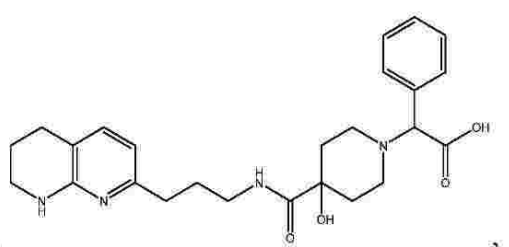
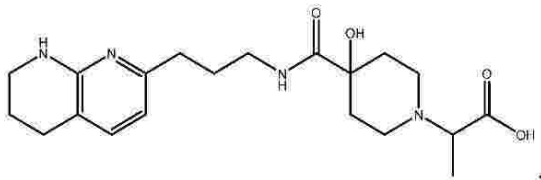
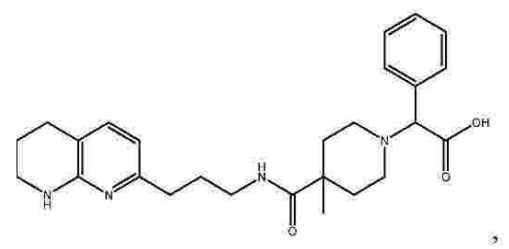
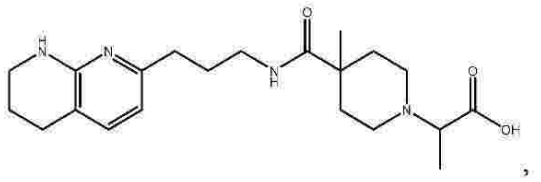
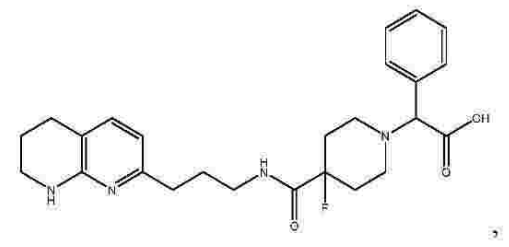
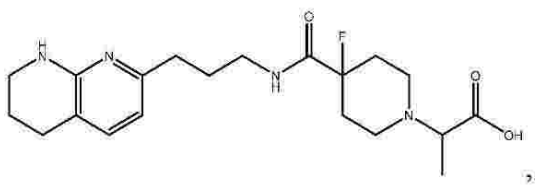
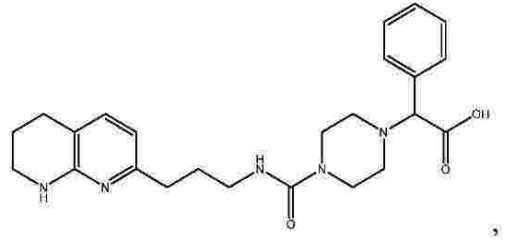
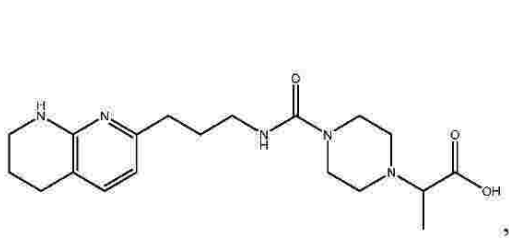
10

20

30

40

50



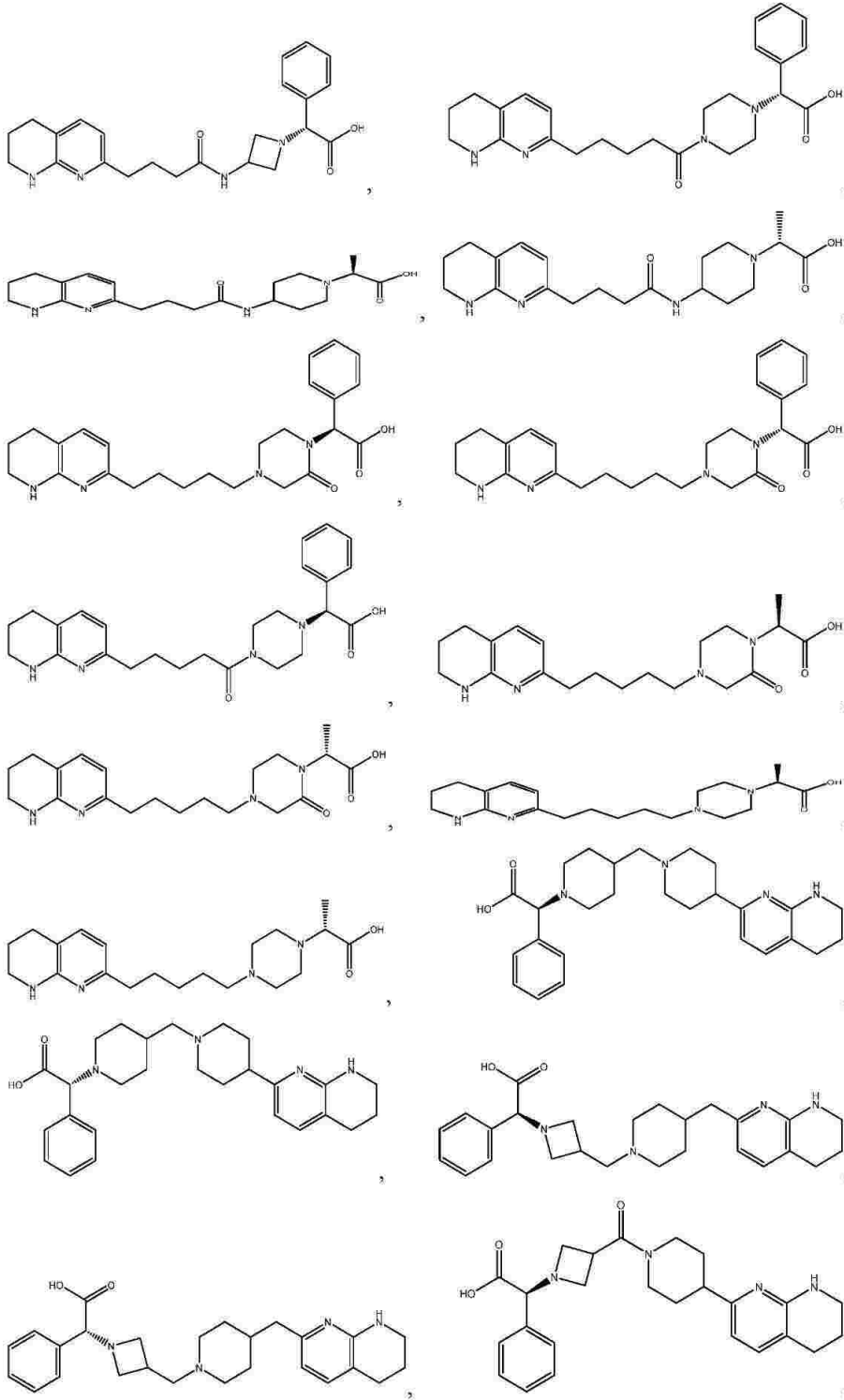
10

20

30

40

50



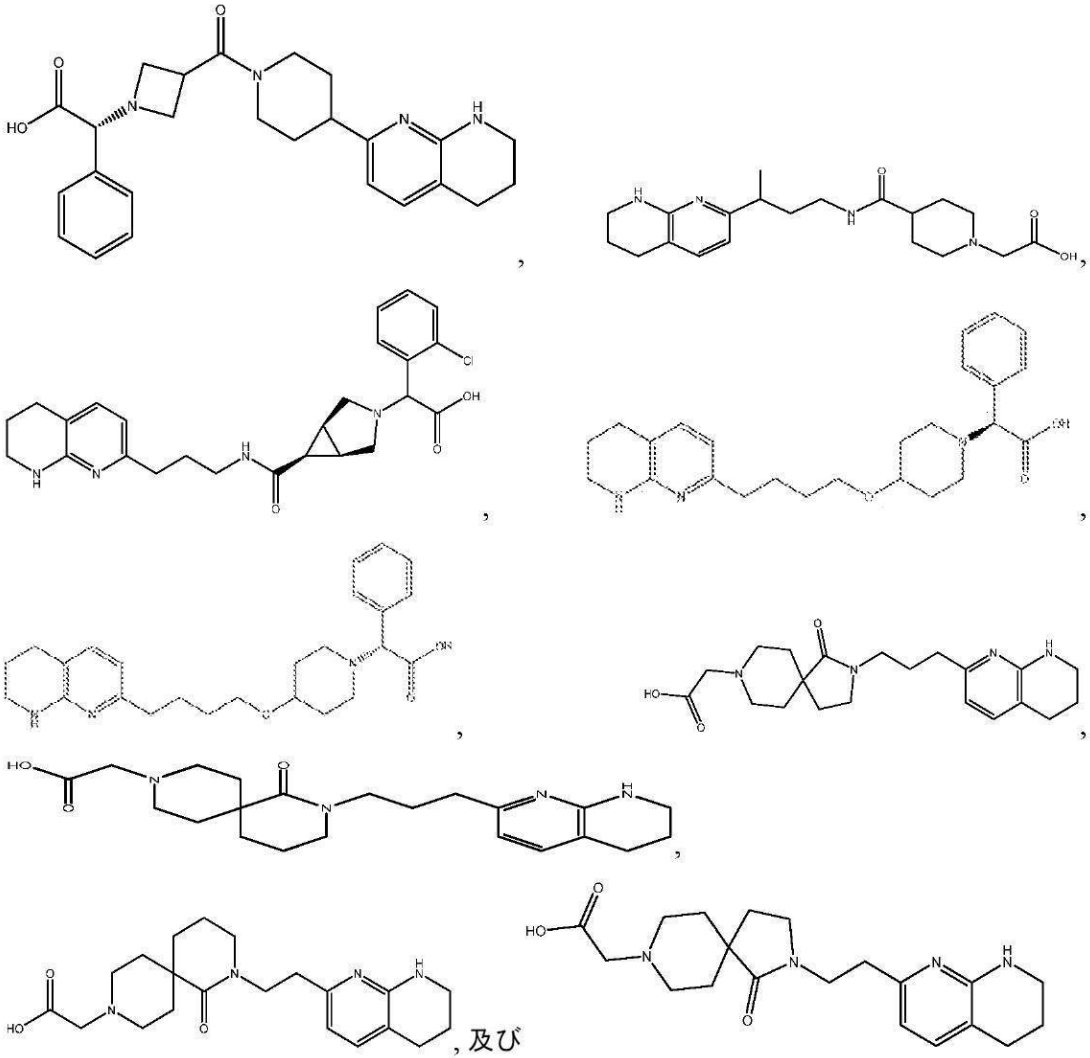
10

20

30

40

50



10

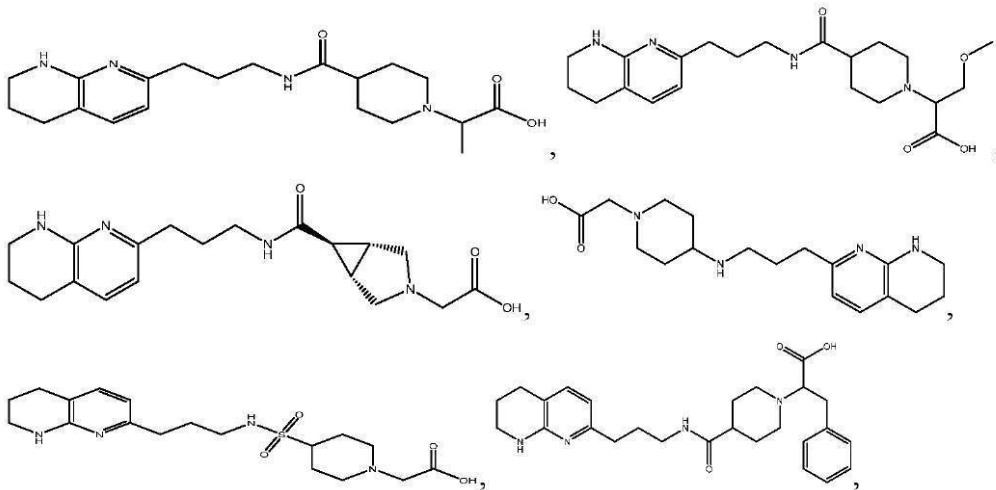
20

30

からなる群から選択される、(1)に記載の化合物。

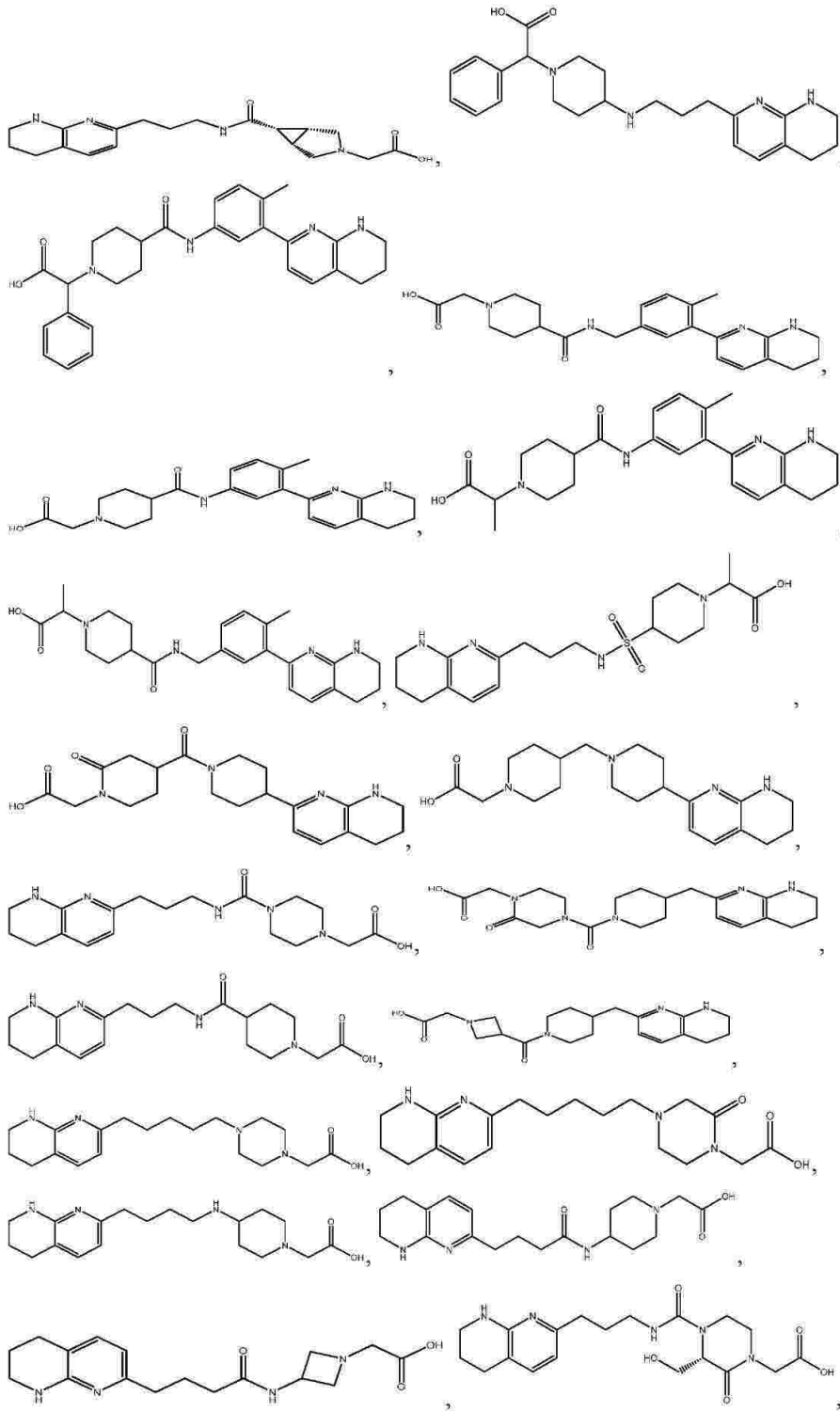
(3 6)

【化 4 0 0】



40

50



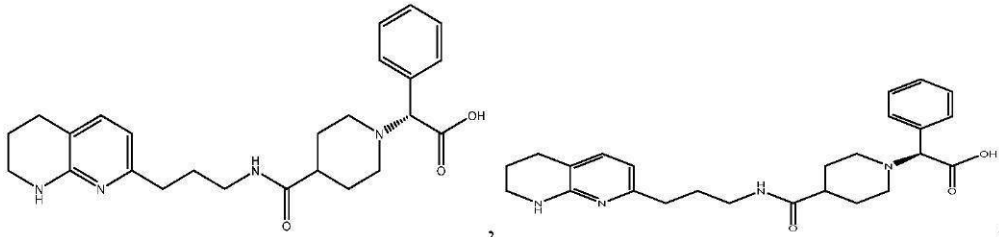
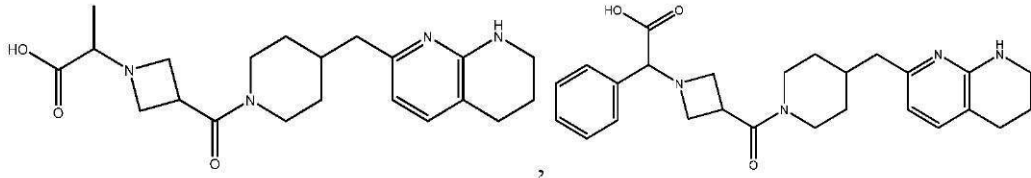
10

20

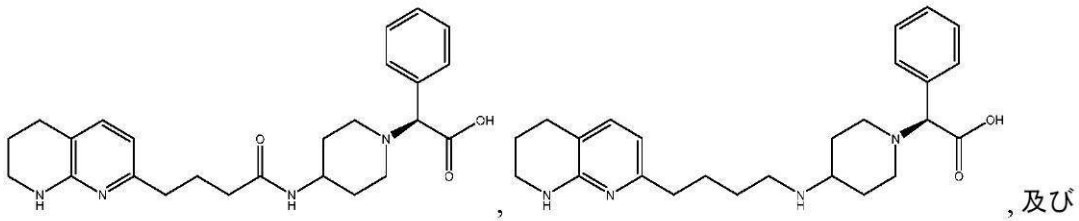
30

40

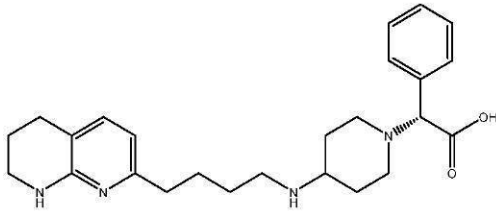
50



10



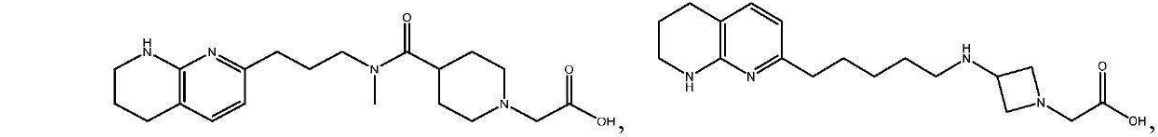
20



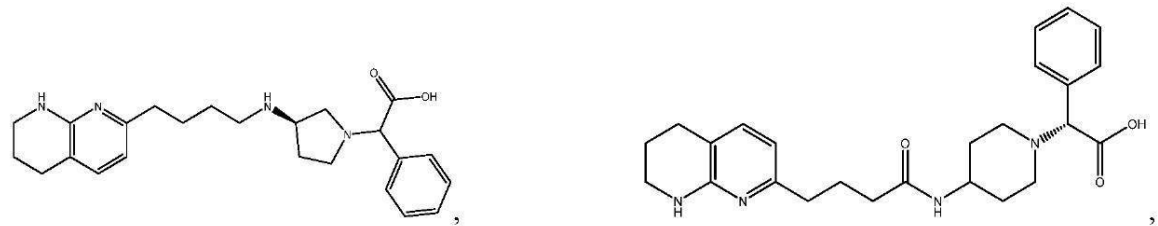
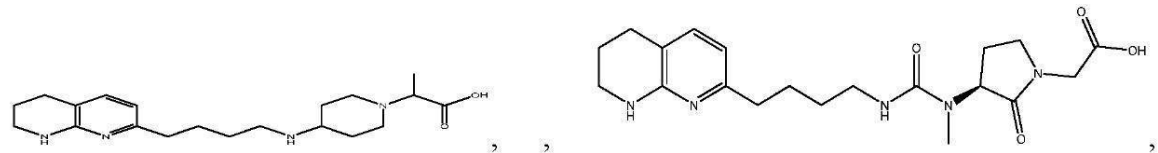
からなる群から選択される、(1)に記載の化合物。

(3 7)

【化 4 0 1】

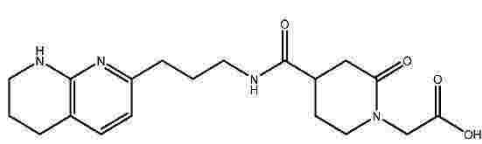
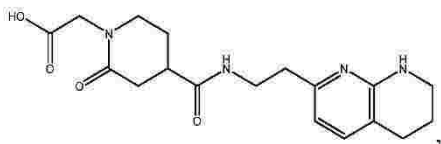
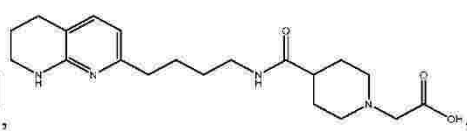
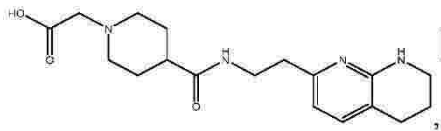
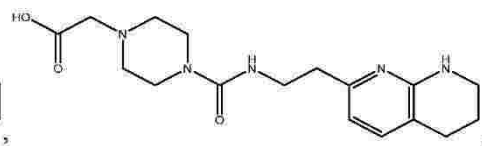
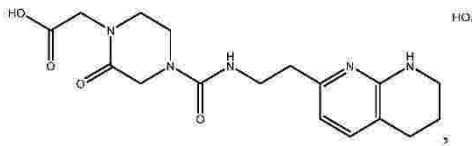
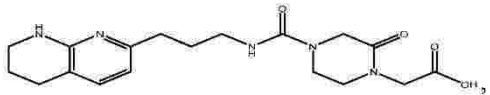
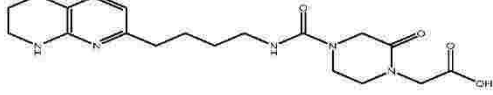
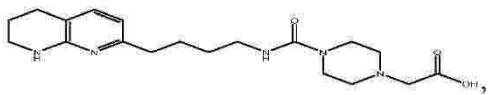
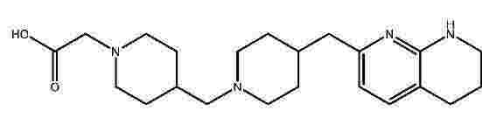
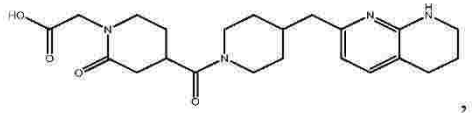
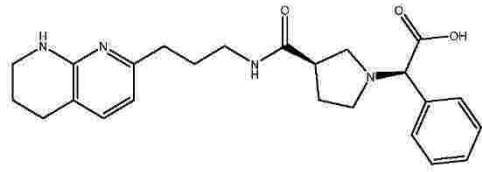
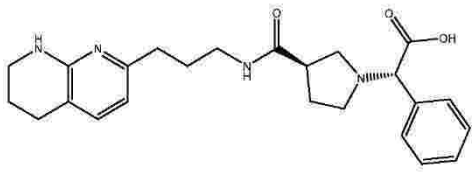
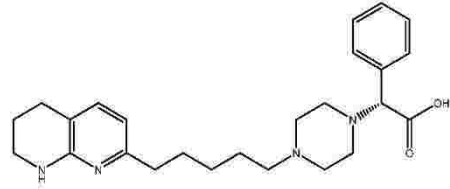
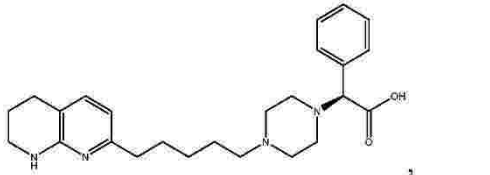
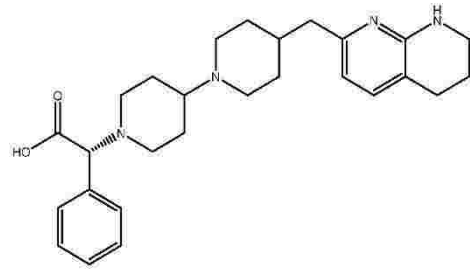
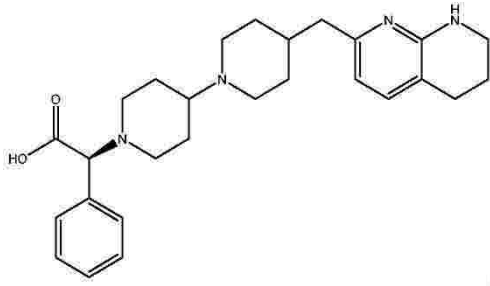


30



40

50



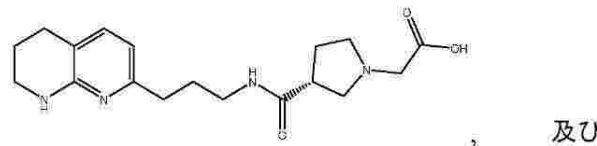
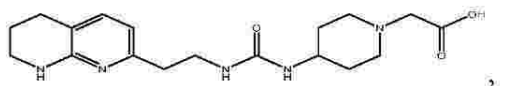
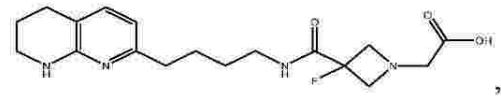
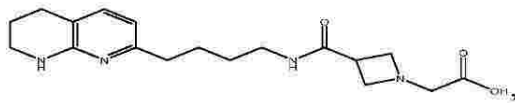
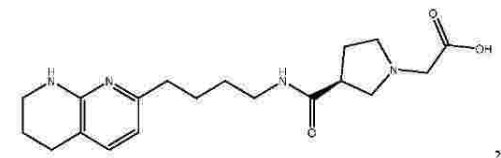
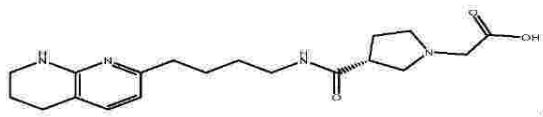
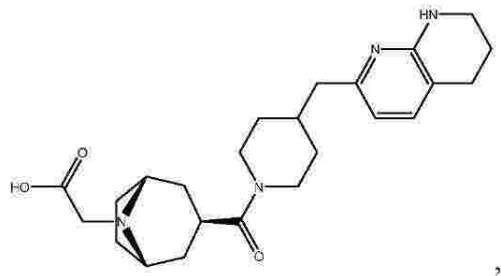
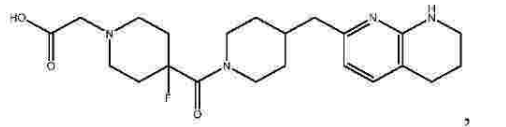
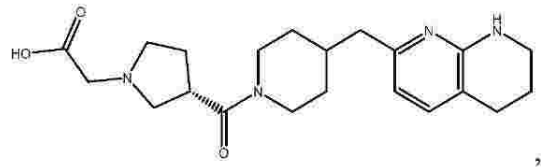
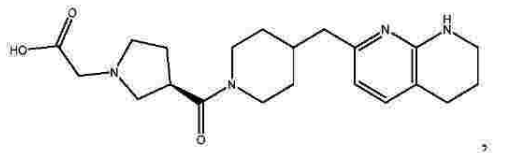
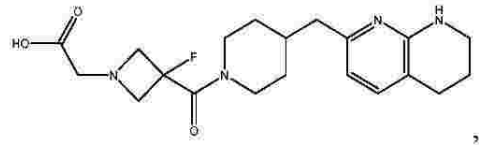
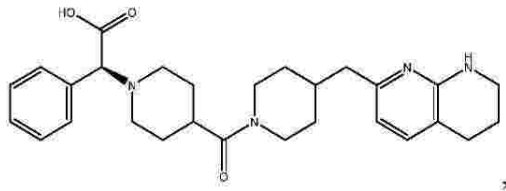
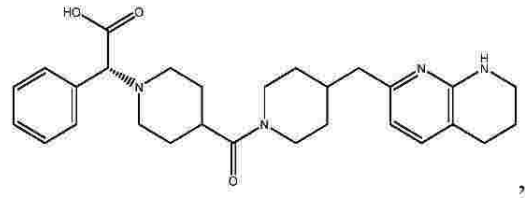
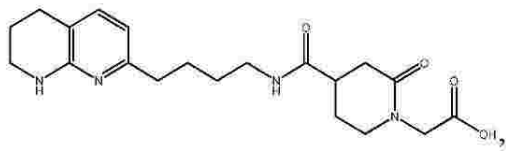
10

20

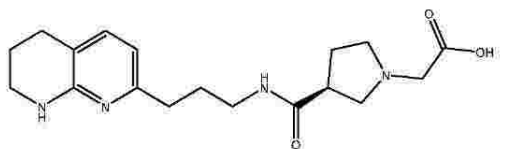
30

40

50



及び



10

20

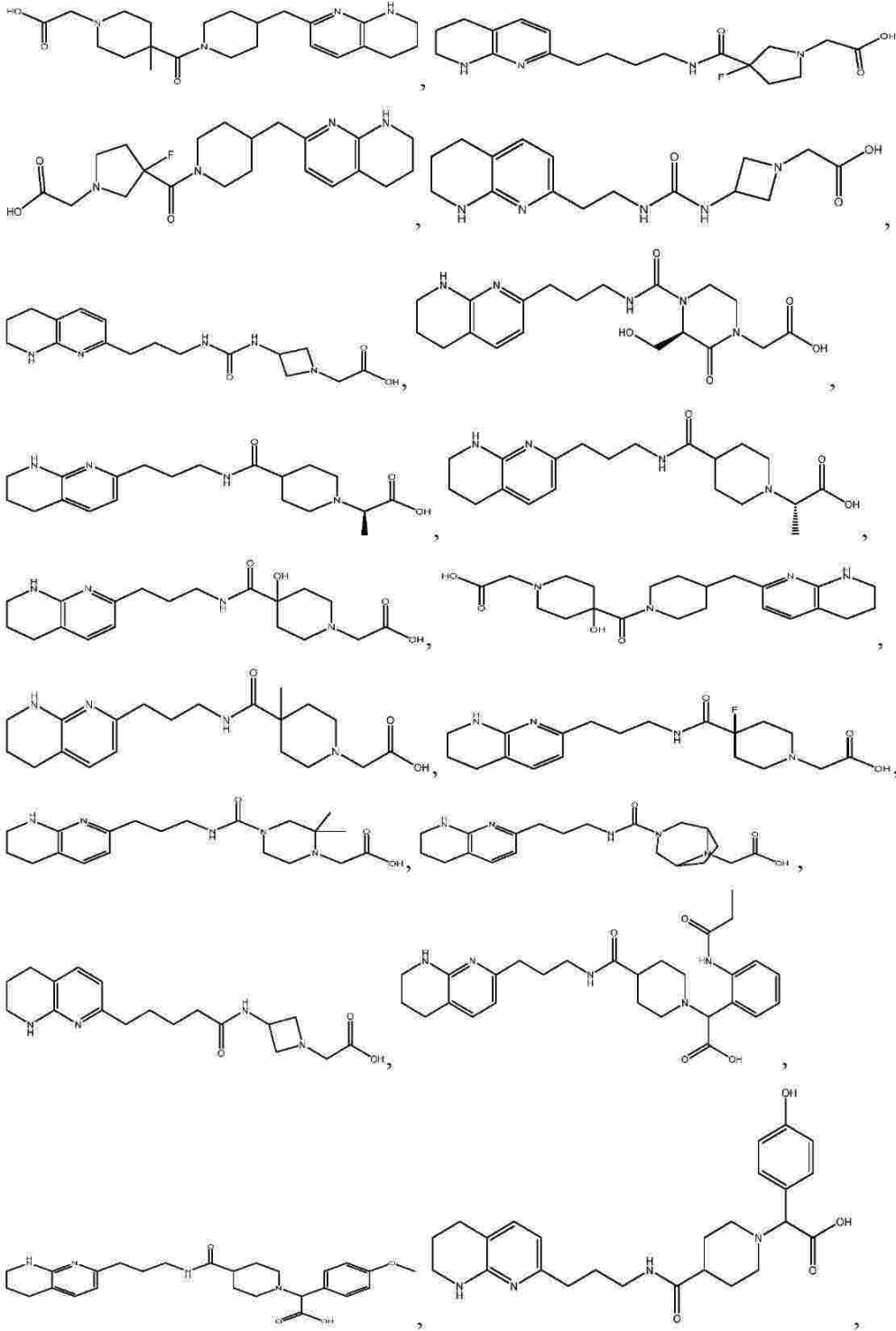
30

40

からなる群から選択される、(1)に記載の化合物。
(38)

50

【化 4 0 2】



10

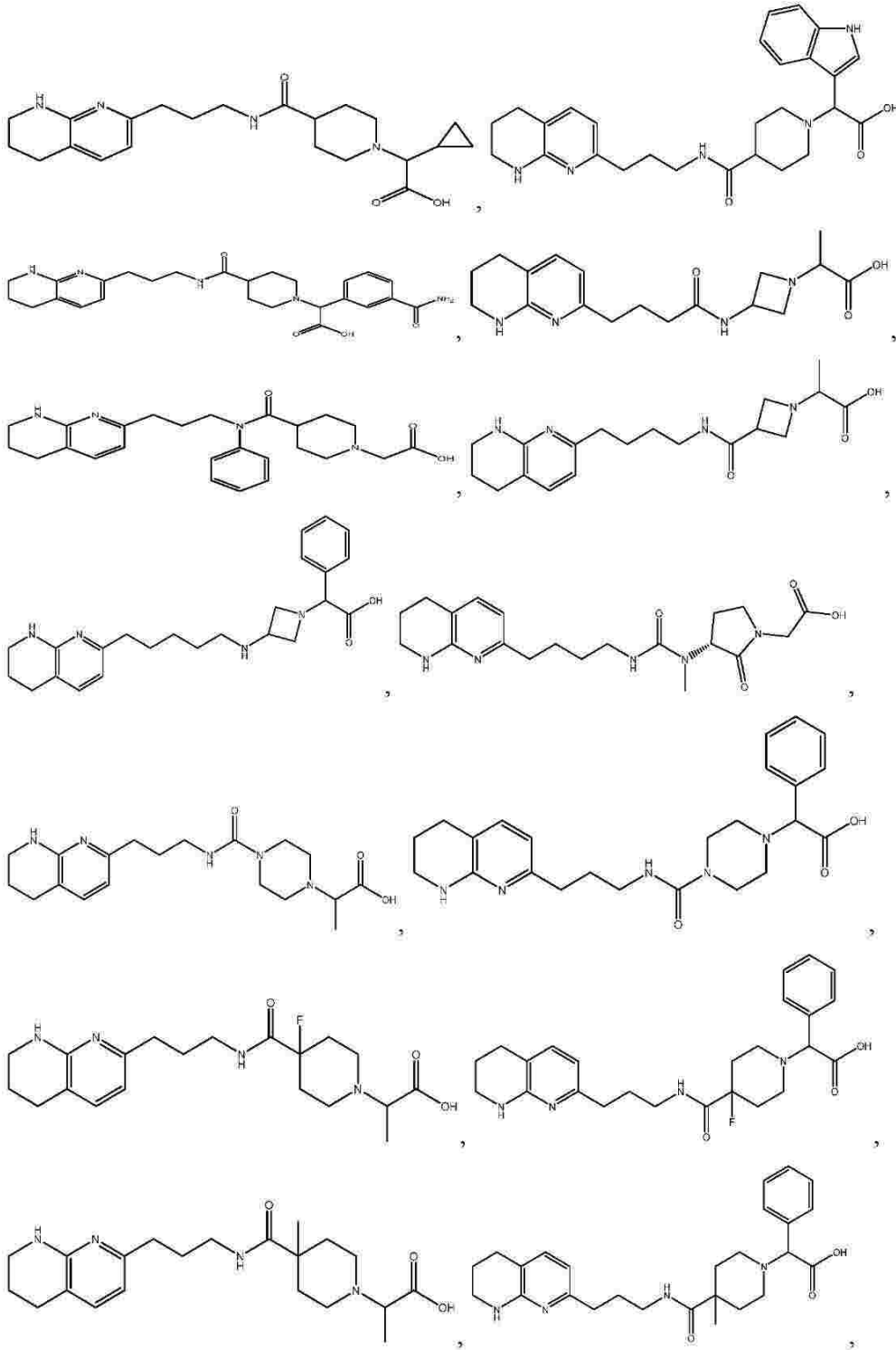
20

30

40

50

【化 4 0 3】



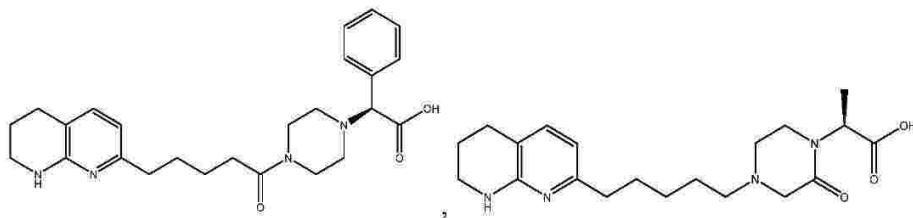
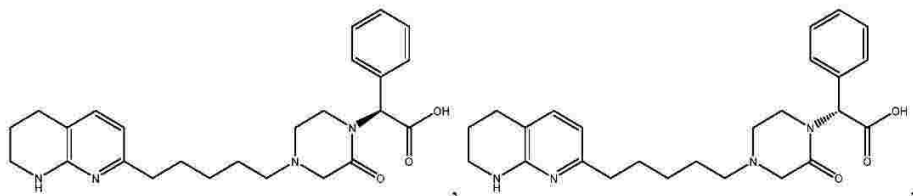
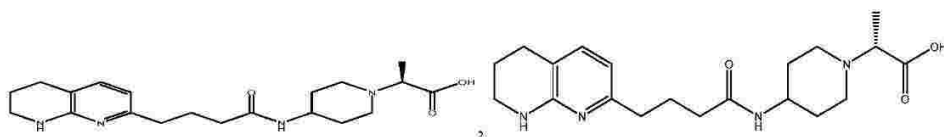
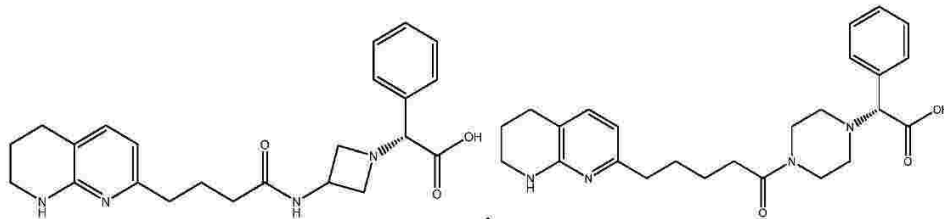
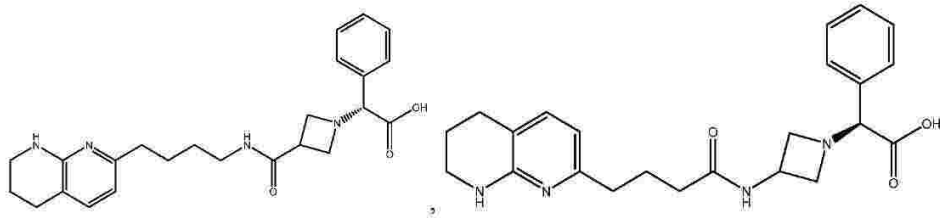
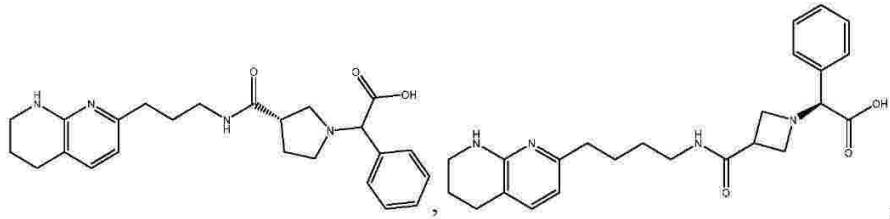
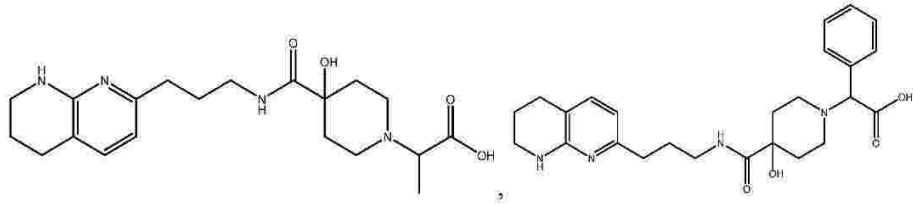
10

20

30

40

50



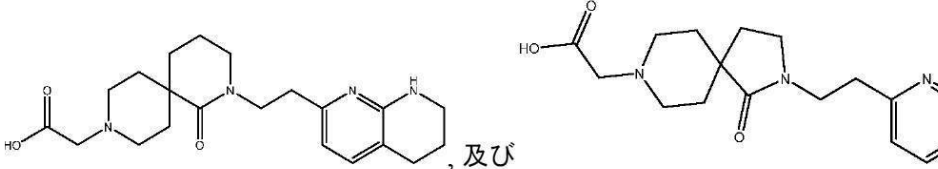
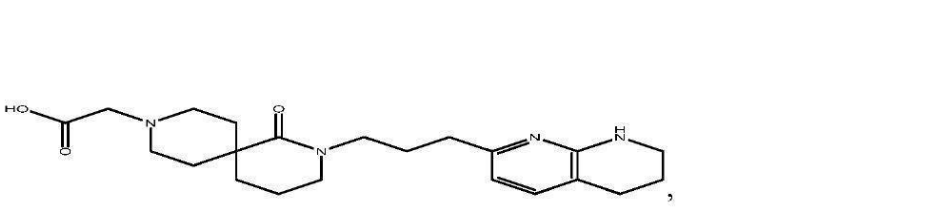
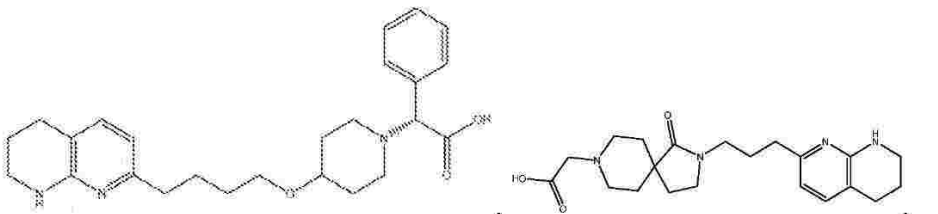
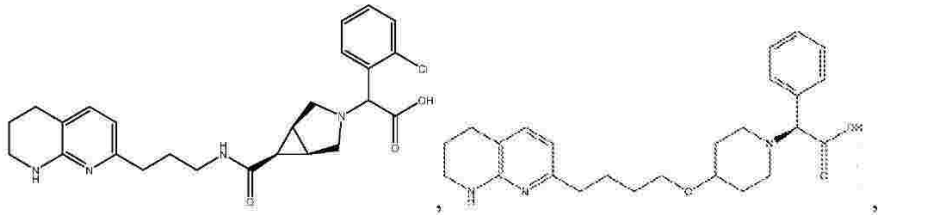
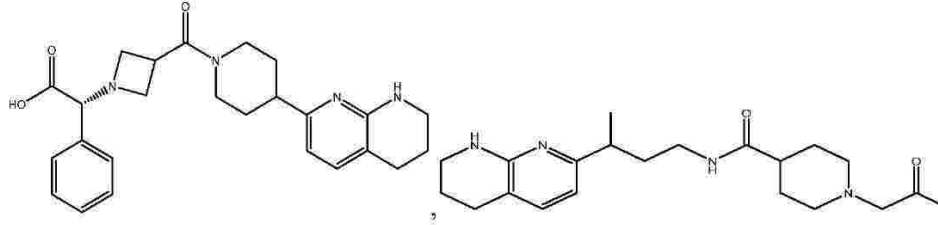
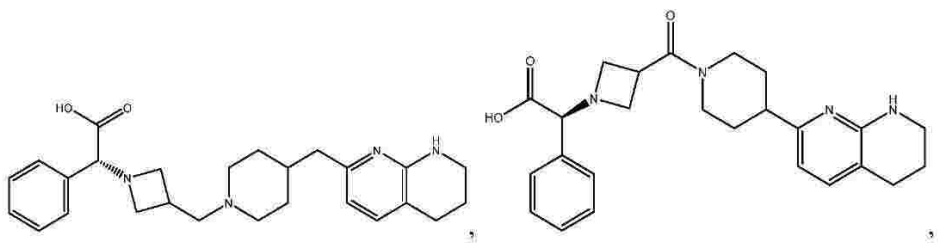
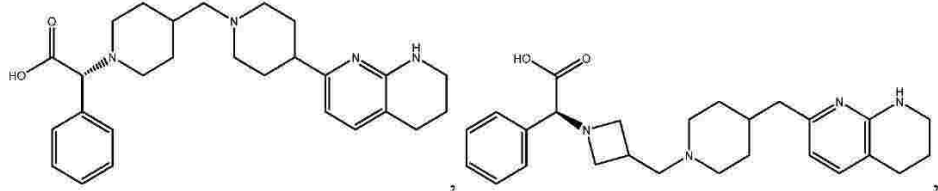
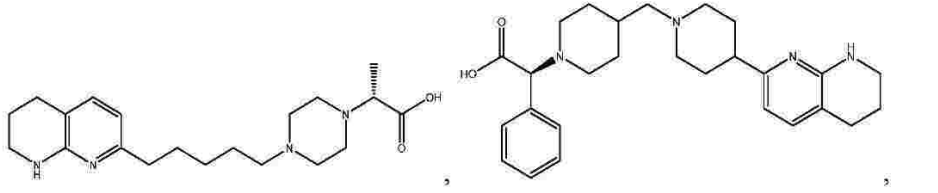
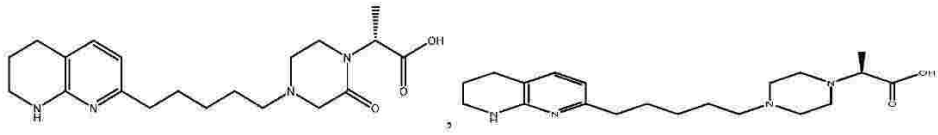
10

20

30

40

50



10

20

30

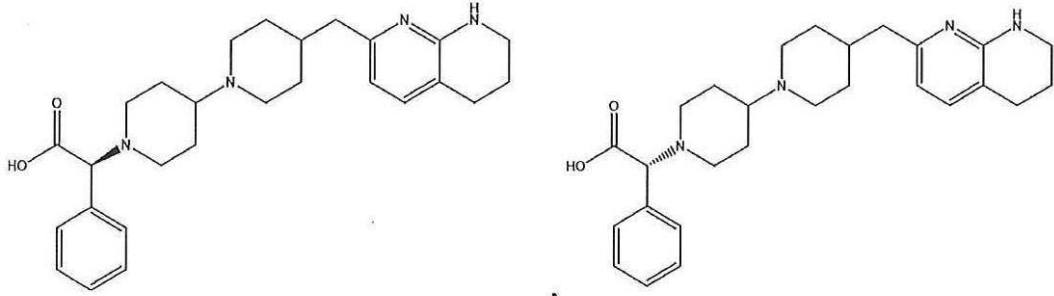
40

50

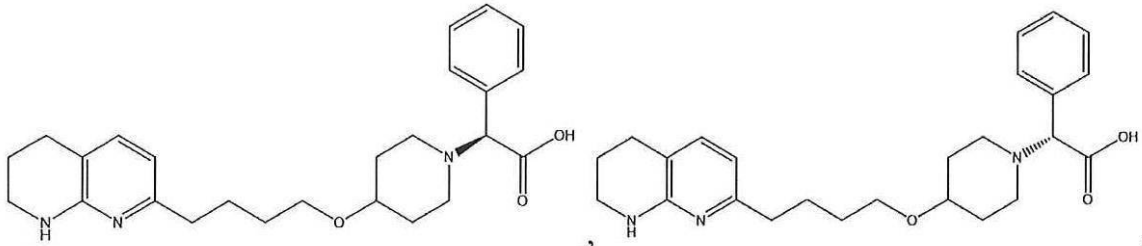
からなる群から選択される、(1)に記載の化合物。

(40)

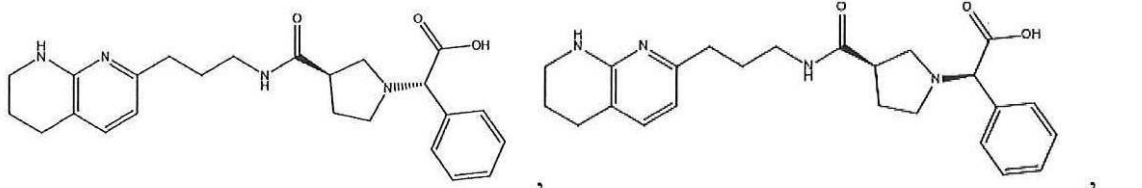
【化404】



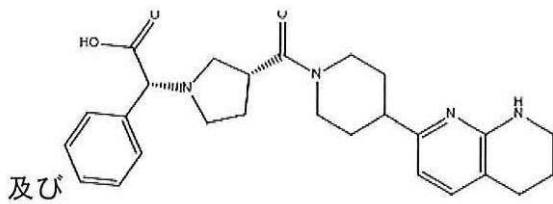
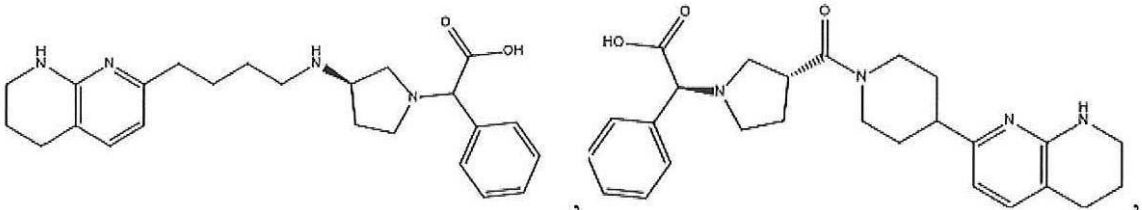
10



20



30



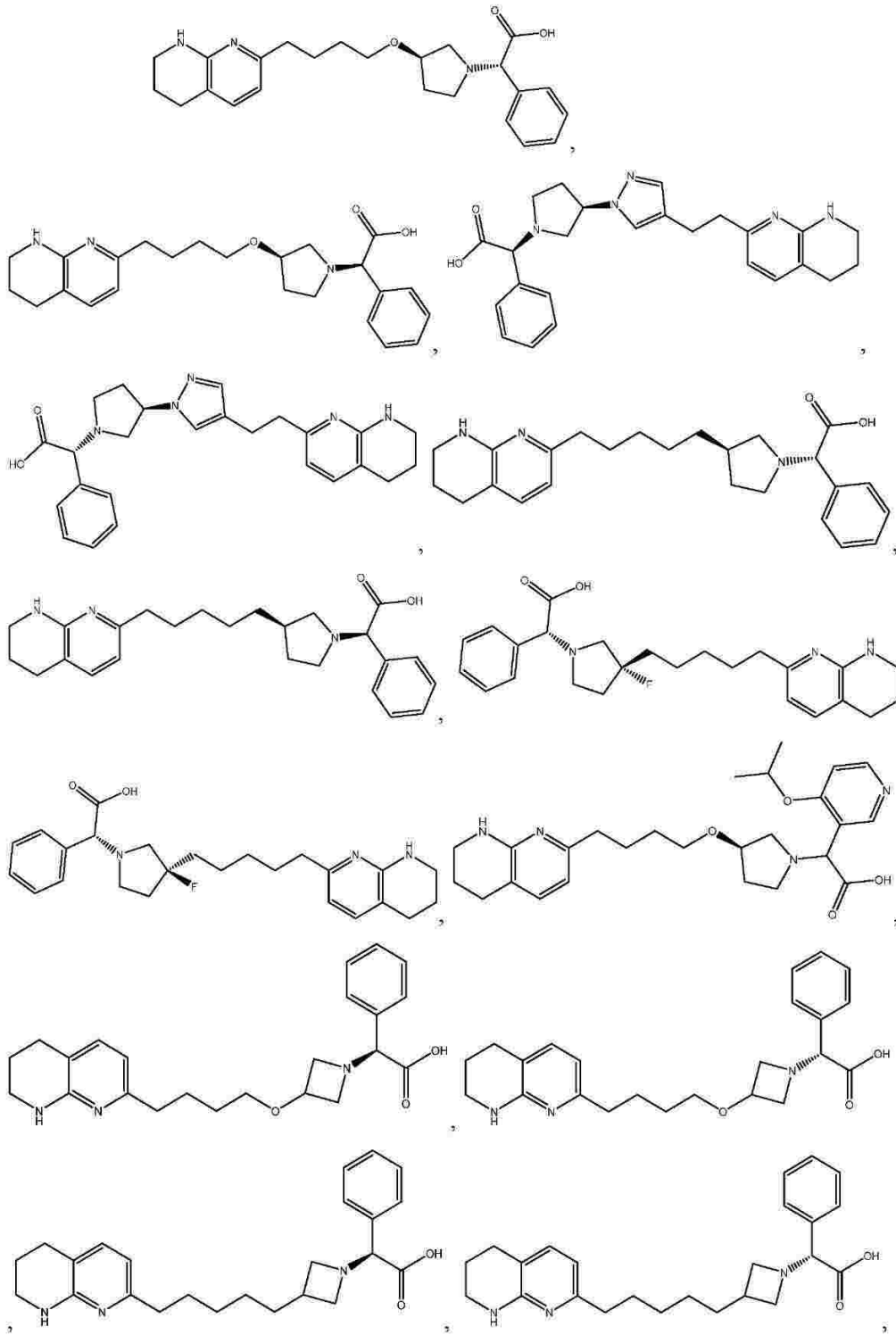
からなる群から選択される、(1)に記載の化合物。

(41)

40

50

【化 4 0 5】



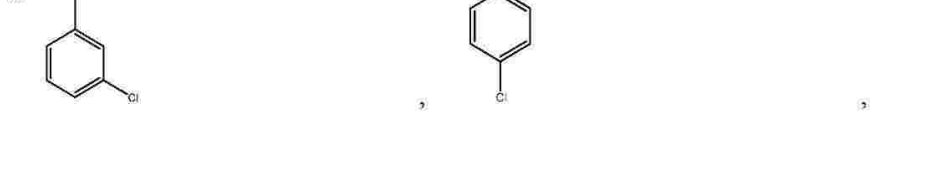
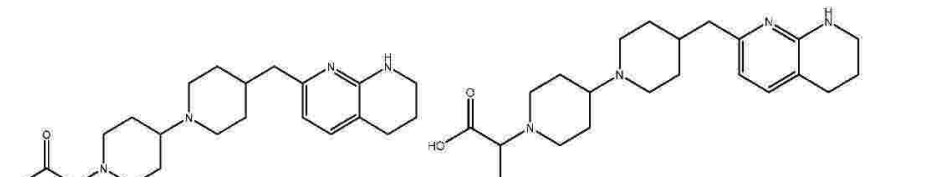
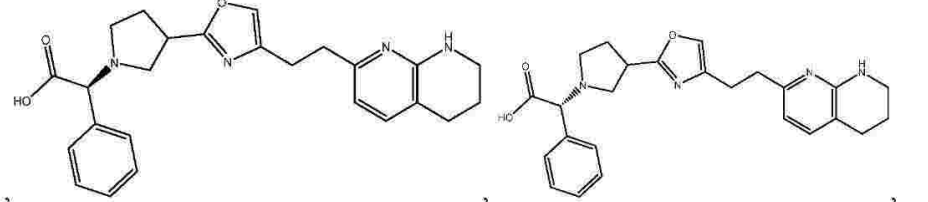
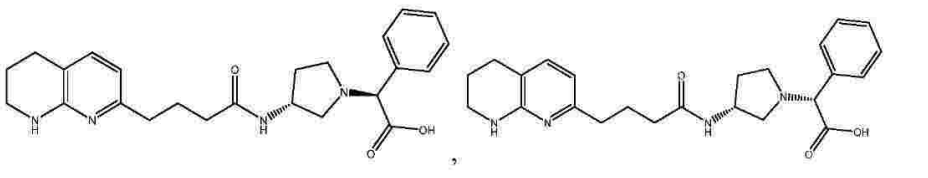
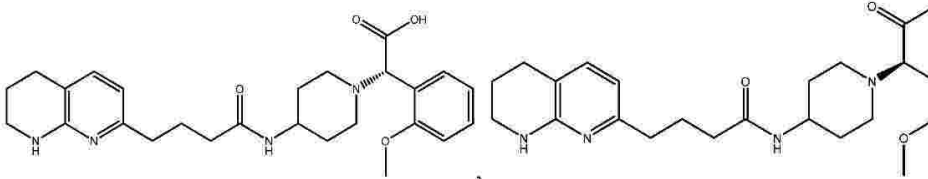
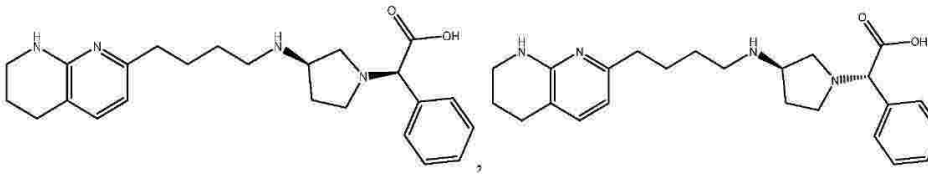
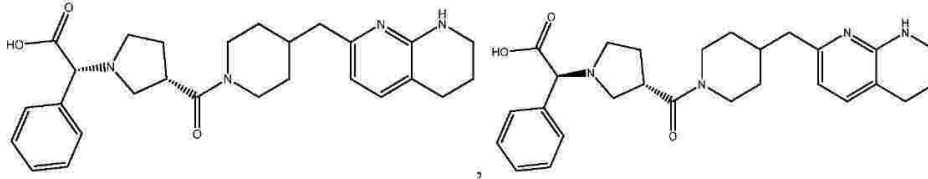
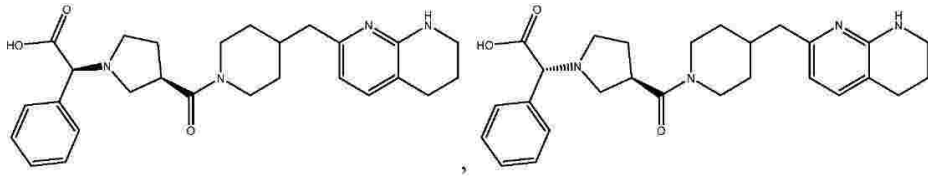
10

20

30

40

50



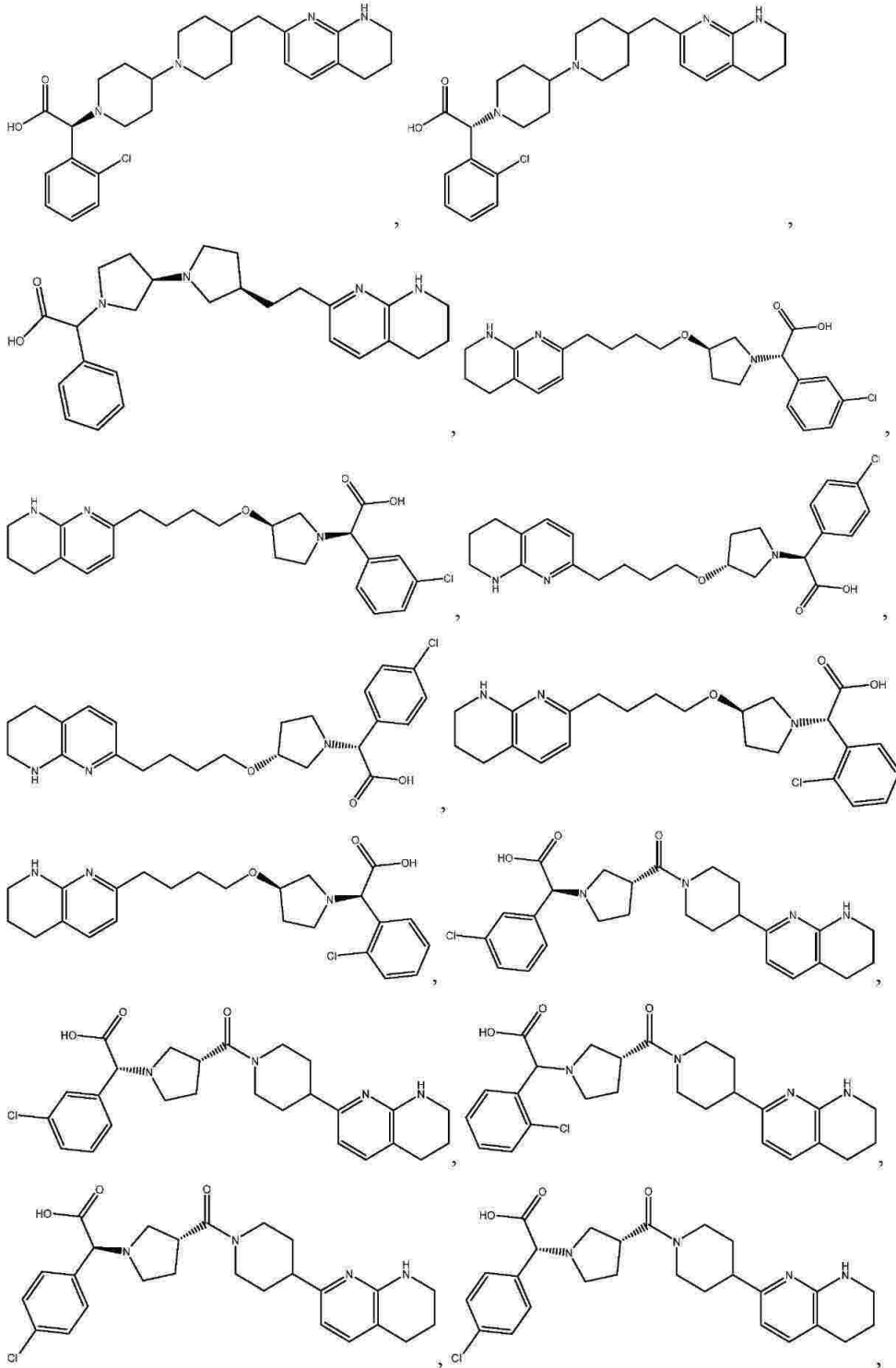
10

20

30

40

50



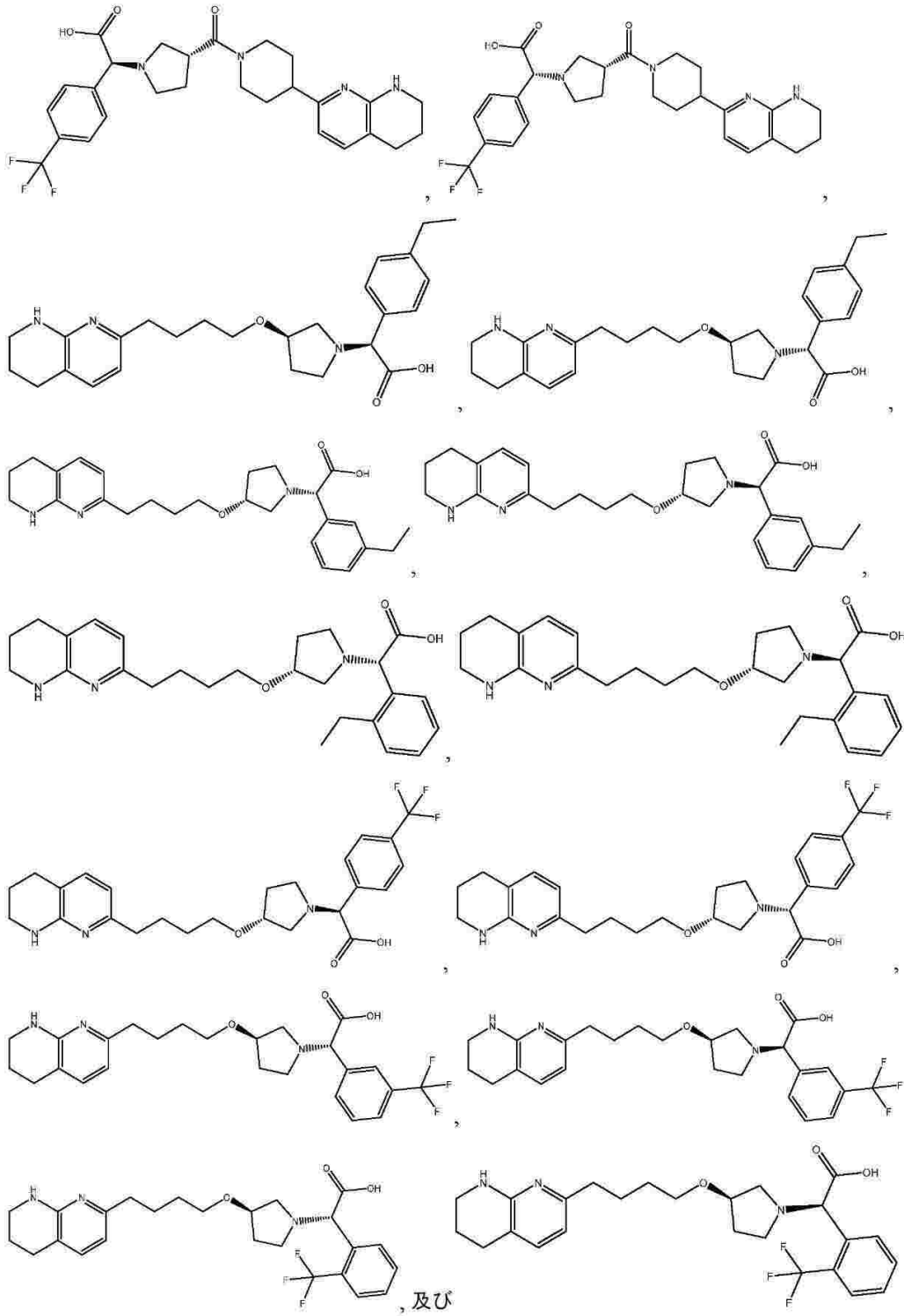
10

20

30

40

50



10

20

30

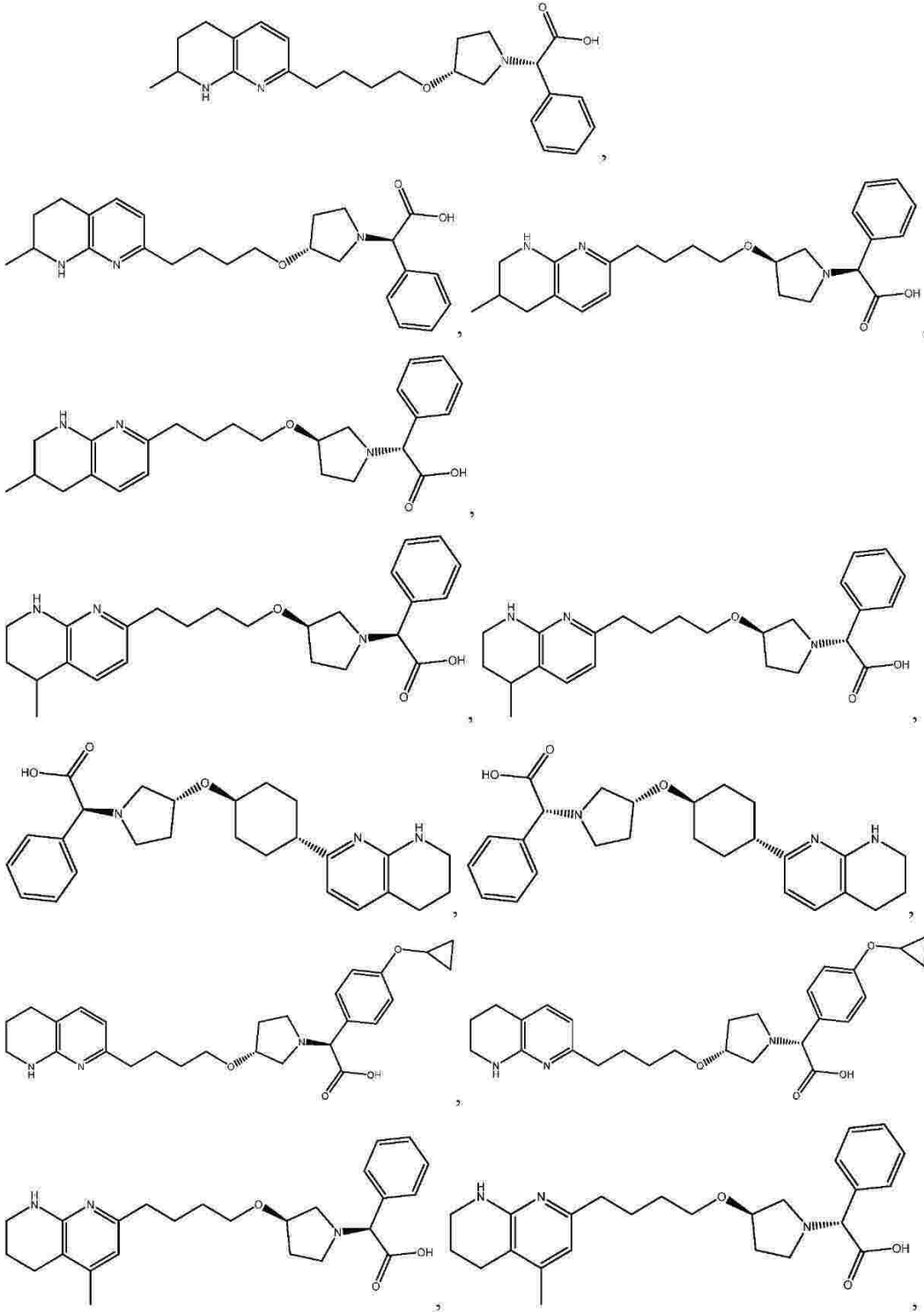
40

からなる群から選択される、(1)に記載の化合物。

(42)

50

【化 4 0 6】



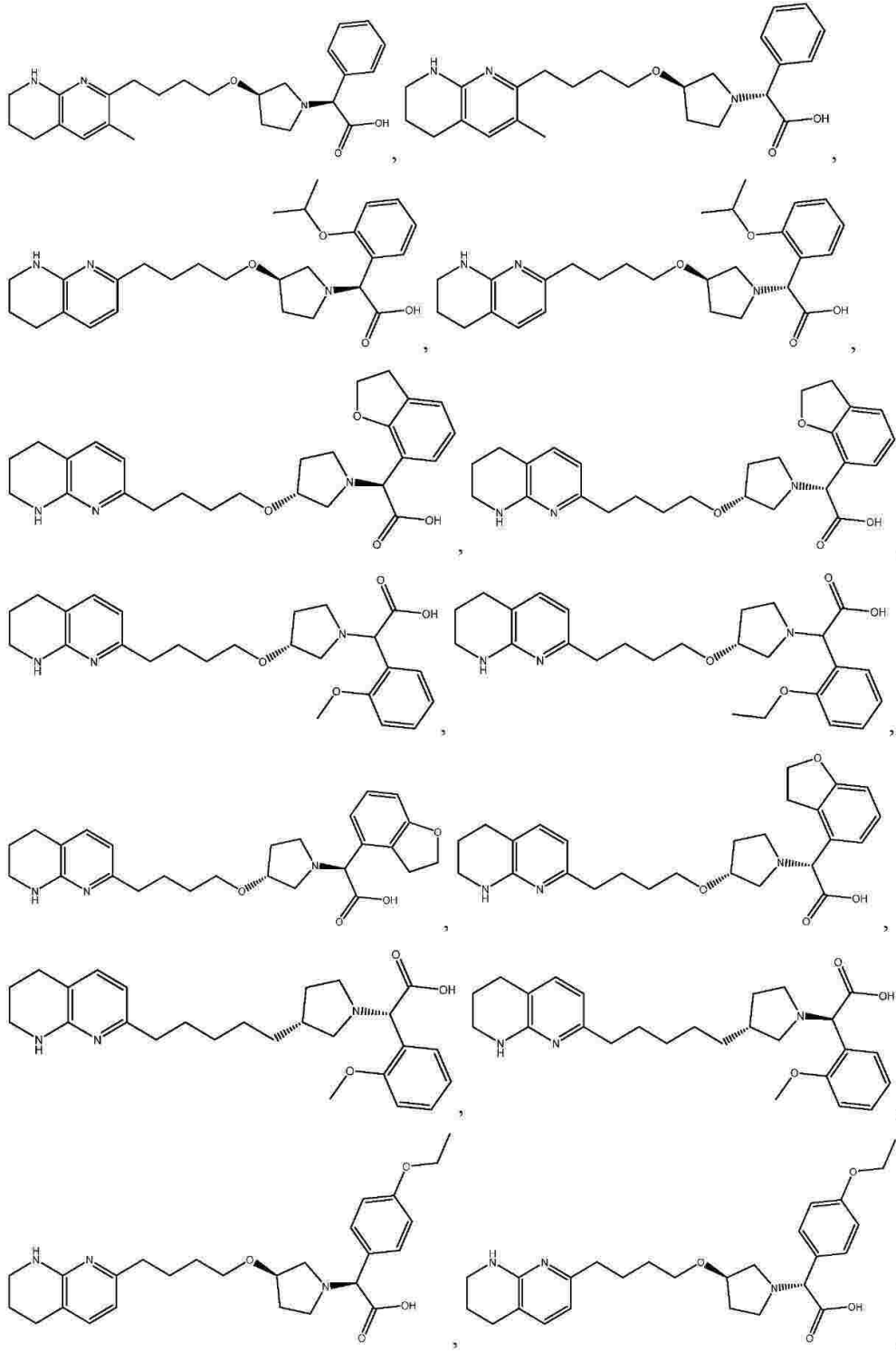
10

20

30

40

50



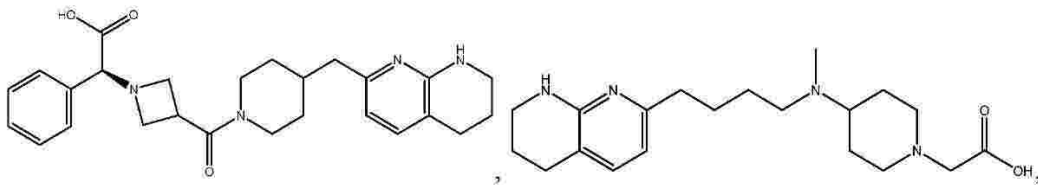
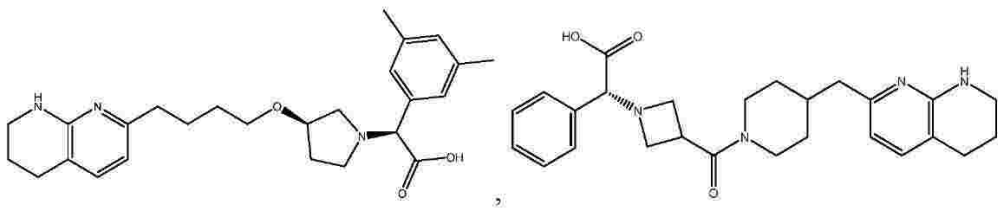
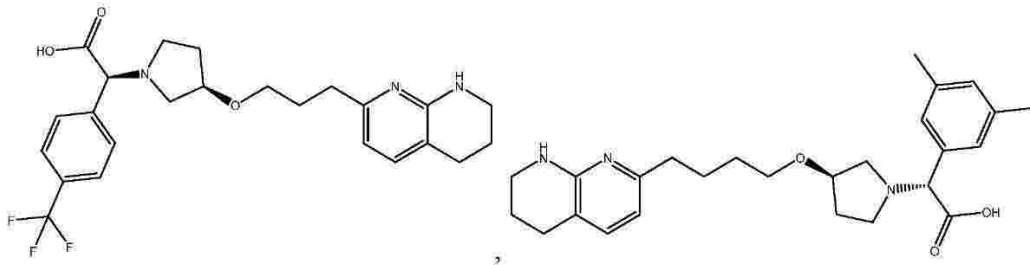
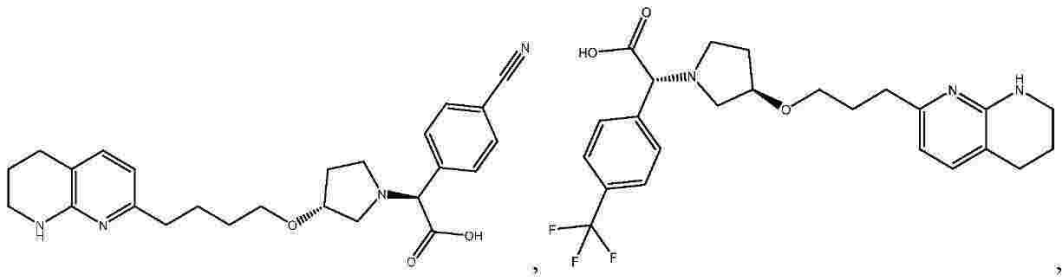
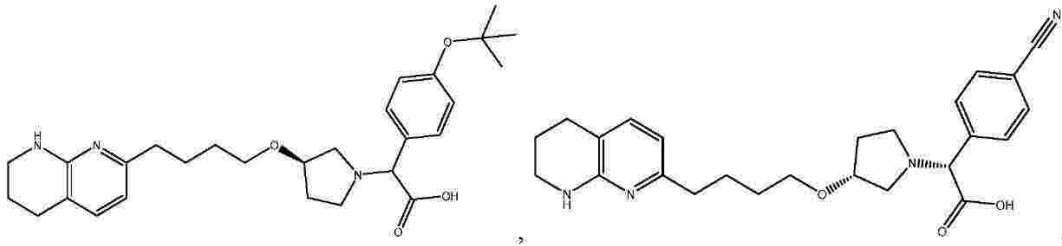
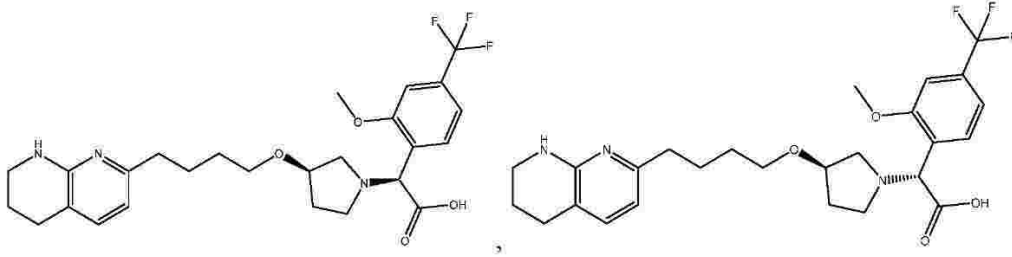
10

20

30

40

50



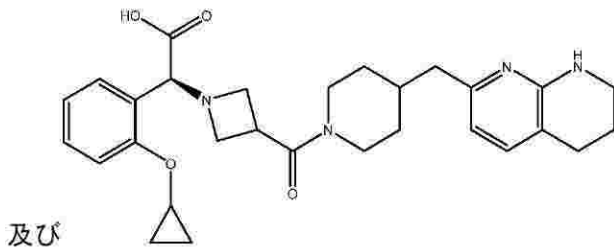
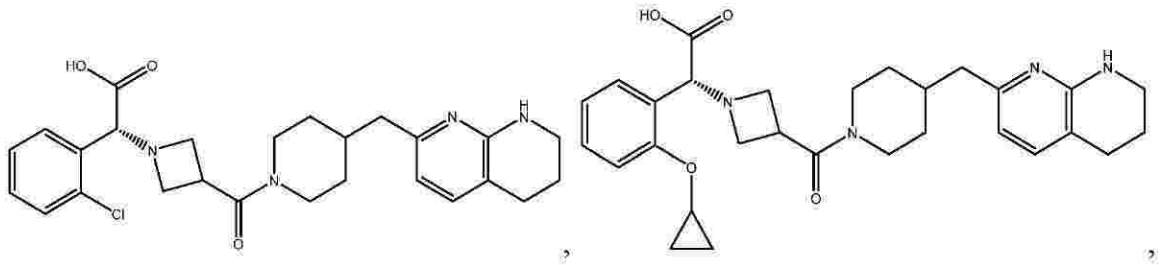
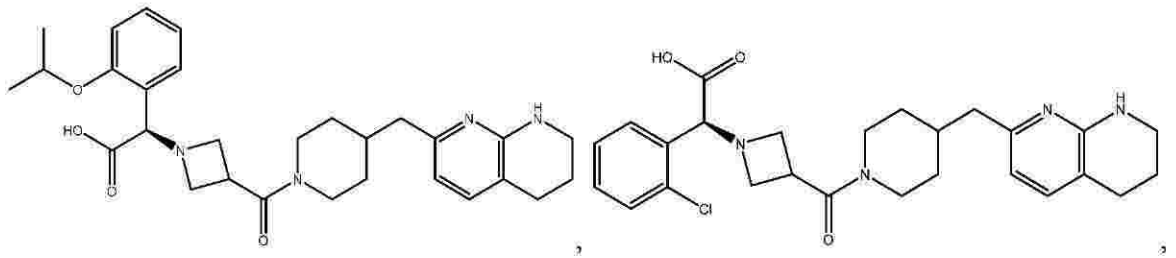
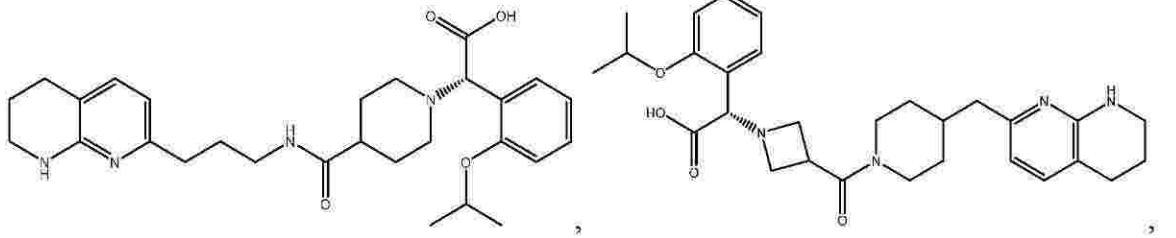
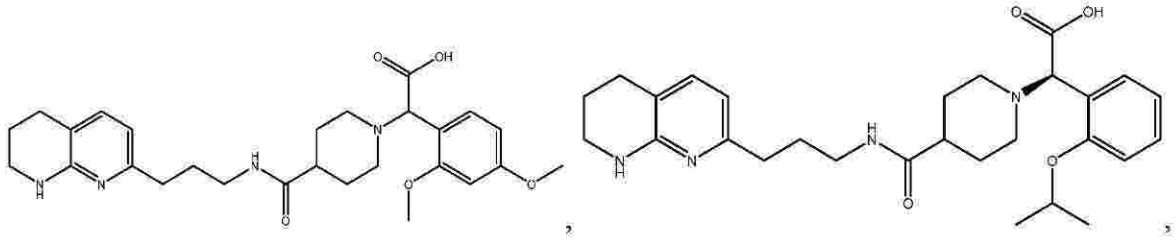
10

20

30

40

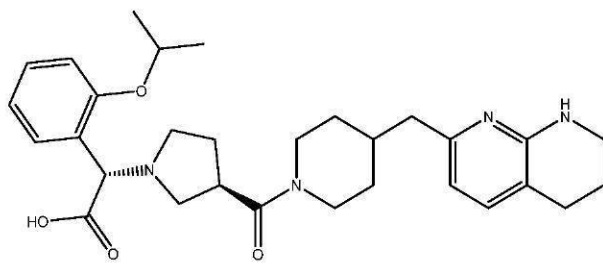
50



からなる群から選択される、(1)に記載の化合物。

(43)

【化407】



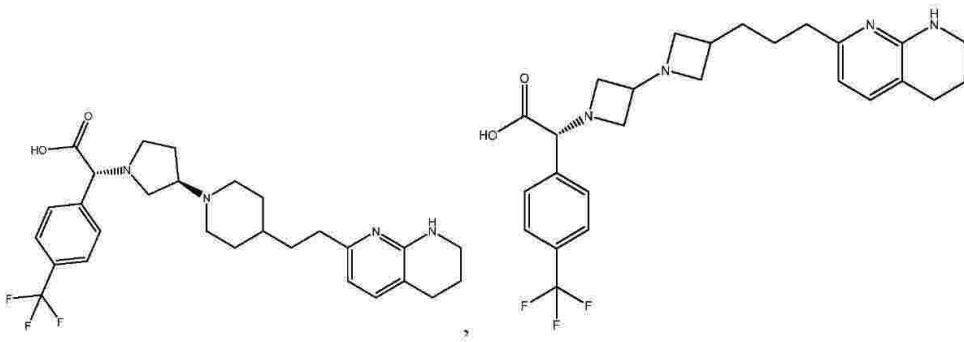
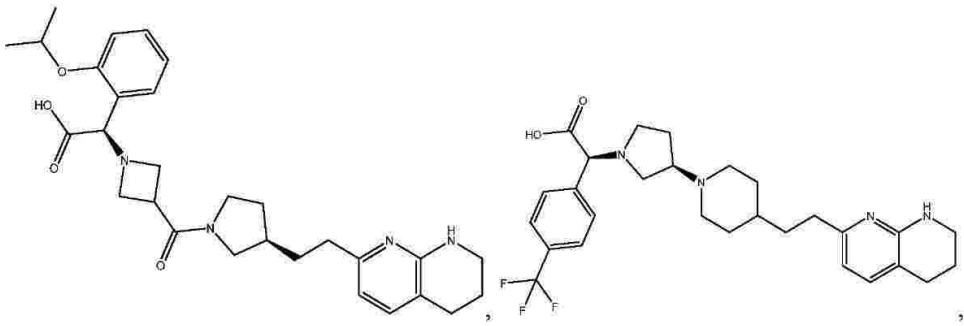
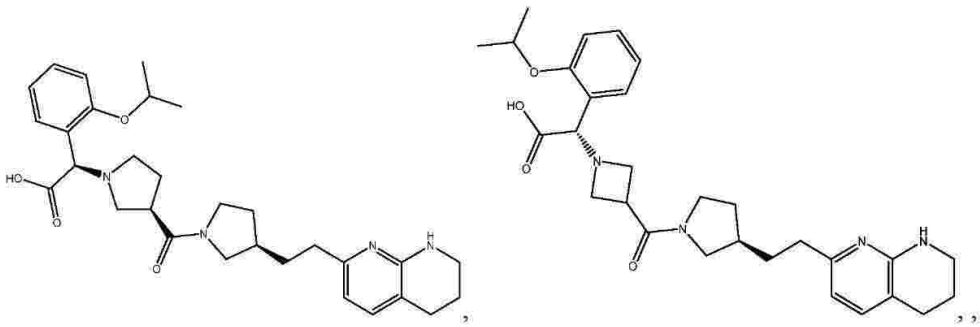
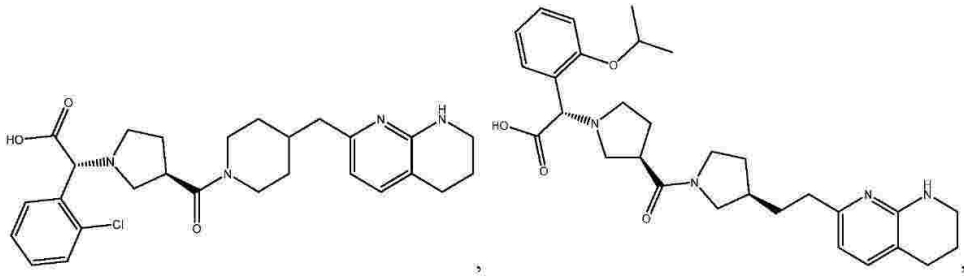
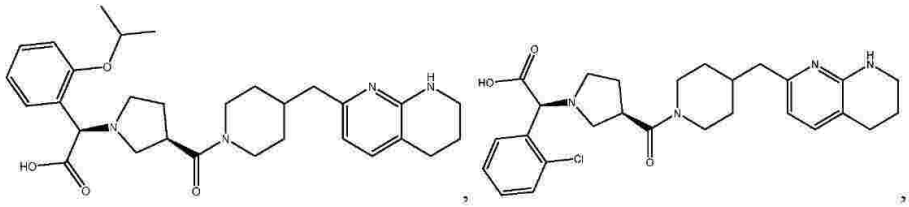
10

20

30

40

50



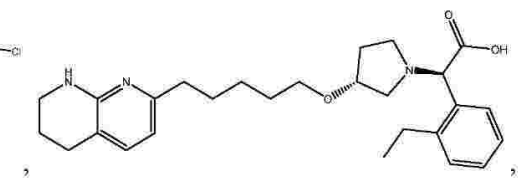
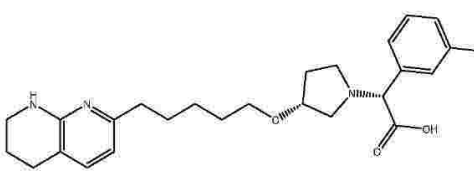
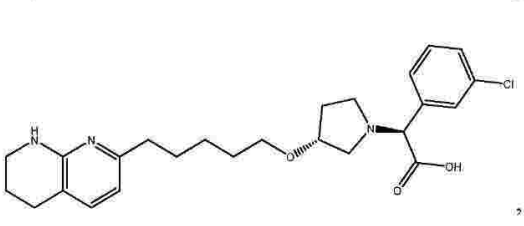
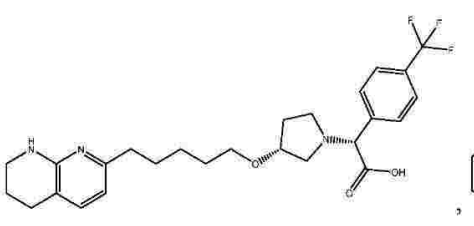
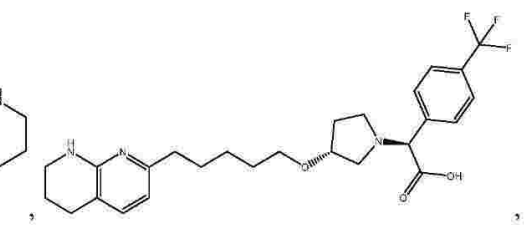
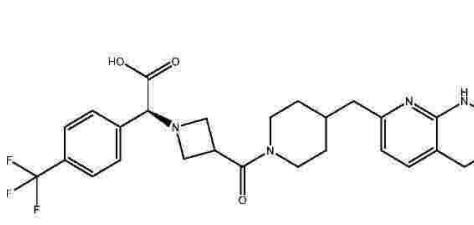
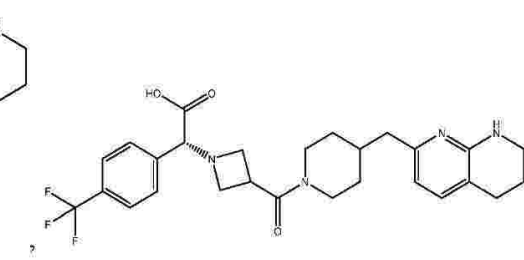
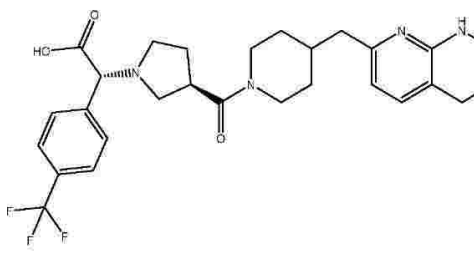
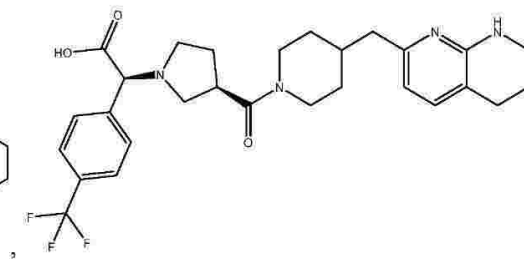
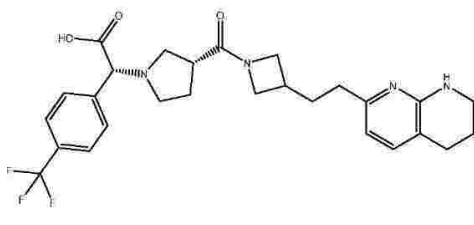
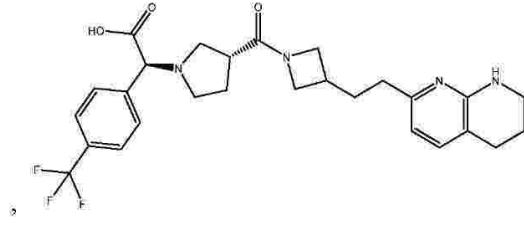
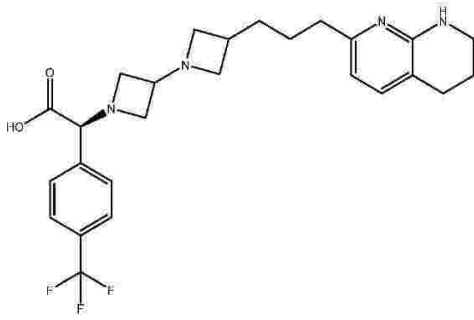
10

20

30

40

50



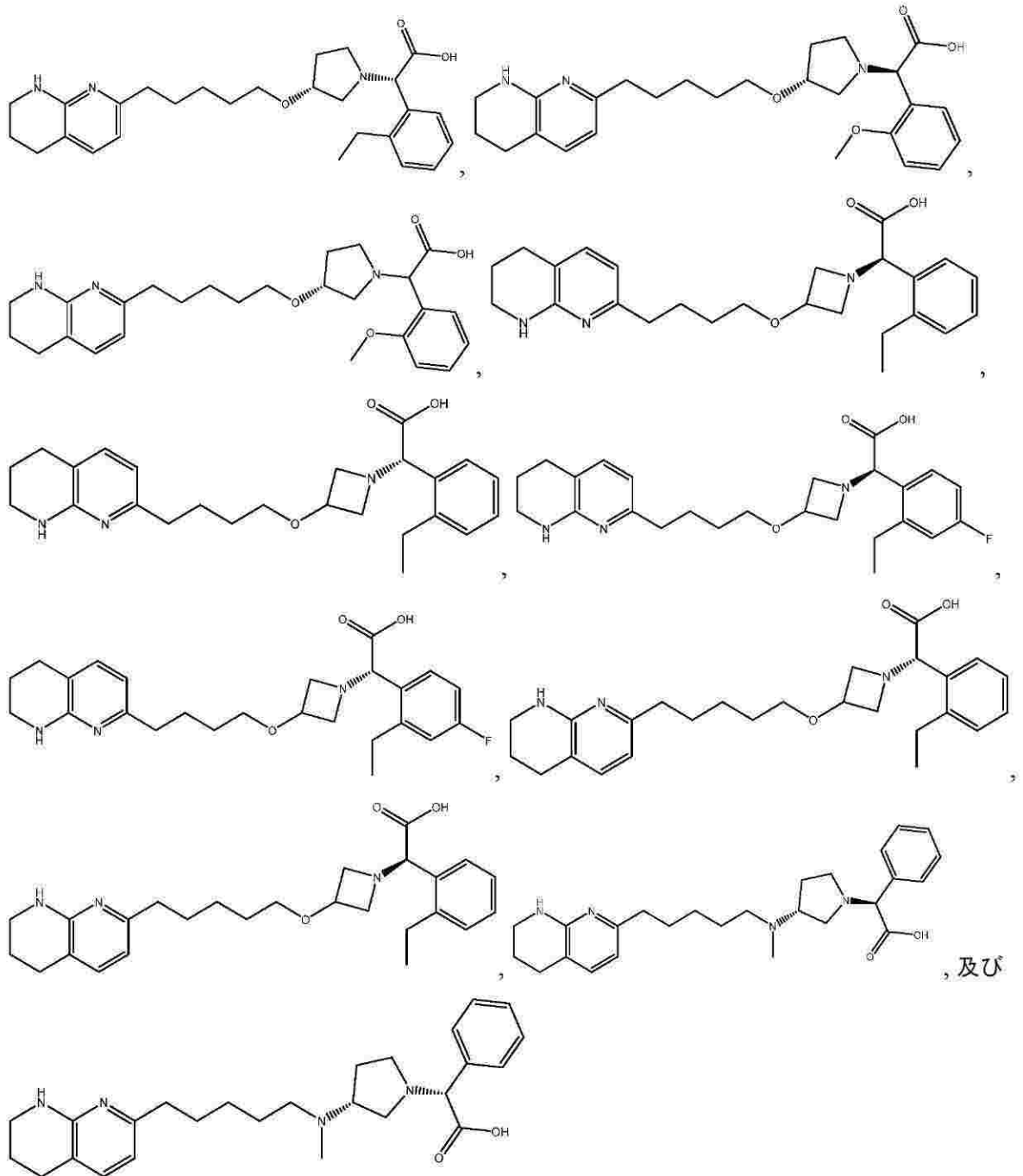
10

20

30

40

50



からなる群から選択される、(1)に記載の化合物。

(44)(1)から(43)のいずれかに記載の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

(45)特発性肺線維症、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、固形腫瘍、血液腫瘍、臓器移植、アルポート症候群、間質性肺疾患、放射線誘発性線維症、プレオマイシン誘発性線維症、アスベスト誘発性線維症、インフルエンザ誘発性線維症、凝固誘発性線維症、血管損傷誘発性線維症、大動脈狭窄、及び心臓線維症からなる群から選択される疾患又は状態を処置する方法であって、(1)から(43)のいずれかに記載の化合物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

(46)疾患又は状態が固形腫瘍である、(45)に記載の方法。

(47)固形腫瘍が、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、骨髄肉腫、軟骨肉腫、脂肪

肉腫、平滑筋肉腫、軟組織肉腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、気管支がん、前立腺がん、乳がん、膵臓がん、消化器がん、結腸がん、直腸がん、結腸癌、結腸直腸の腺腫、甲状腺がん、肝臓がん、肝内胆管がん、肝細胞がん、副腎がん、胃がん、胃のがん、グリア細胞腫(例えば、成人、小児脳幹、小児脳の星状細胞腫、小児視路及び視床下部)、神経膠芽細胞腫、子宮内膜がん、黒色腫、腎臓がん、腎盂がん、膀胱がん、子宮体部、子宮の子宮頸がん、膣がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、食道がん、脳がん(例えば、脳幹グリア細胞腫、小脳星状細胞腫、脳の星状細胞腫/悪性神経膠種、上衣細胞腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視路及び視床下部のグリア細胞腫)、唇及び口腔及び咽頭、喉頭、小腸、黒色腫、絨毛状結腸腺腫、新生物、上皮性質の新生物、リンパ腫(例えば、AIDSに関連するリンパ腫、バーキットリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、及び原発性中枢神経系リンパ腫)、乳房の癌、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線性角化上皮症、固形腫瘍を含む腫瘍疾患、頸部又は頭部の腫瘍、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄性化生を伴う骨髄線維症、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、副腎皮質癌、AIDSに関連するがん、小児小脳星状細胞腫、小児小脳星状細胞腫、基底細胞癌、肝外胆管がん、悪性線維性組織球腫骨がん、気管支腺腫/カルチノイド、カルチノイド腫瘍、消化管カルチノイド腫瘍、原発性中枢神経系、小脳星状細胞腫、小児がん、上衣細胞腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼内黒色腫の眼のがん、網膜芽腫の眼のがん、胆嚢がん、消化管カルチノイド腫瘍、胚細胞腫瘍(例えば、頭蓋外、性腺外、及び卵巣)、妊娠性絨毛腫瘍、肝細胞がん、下咽頭がん、視床下部及び視路のグリア細胞腫、島細胞癌(内分泌性膵臓)、喉頭がん、骨/骨肉腫の悪性線維性組織球腫、髄芽腫、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、糖尿病前症、多発性骨髄腫/形質細胞新生物、菌状息肉腫、鼻腔及び副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、口のがん、口腔咽頭がん、卵巣上皮がん、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、島細胞膵臓がん、副甲状腺がん、褐色細胞腫、松果体芽腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、尿管移行性細胞がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、セザリー症候群、非黒色腫皮膚がん、メルケル細胞癌、扁平上皮癌、精巣がん、胸腺腫、妊娠性絨毛腫瘍、及びウィルムス腫瘍からなる群から選択される、(46)に記載の方法。

10

(48) 疾患又は状態が血液腫瘍である、(45)に記載の方法。

(49) 血液腫瘍が、急性リンパ性白血病、急性の骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、及び多発性骨髄腫からなる群から選択される、(48)に記載の方法。

20

30

(50) 疾患又は状態が、特発性肺線維症、全身性硬化症に伴う間質性肺疾患、筋炎に伴う間質性肺疾患、全身性エリテマトーデスに伴う間質性肺疾患、関節リウマチ、及び関連する間質性肺疾患からなる群から選択される、(45)に記載の方法。

(51) 疾患又は状態が、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎臓疾患からなる群から選択される、(45)に記載の方法。

(52) 疾患又は状態が、非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、及び原発性硬化性胆管炎からなる群から選択される、(45)に記載の方法。

40

50

【 図面 】

【 図 1 - 1 】

化合物	$\alpha\gamma\beta 6$ IC ₅₀	化合物	$\alpha\gamma\beta 6$ IC ₅₀	化合物	$\alpha\gamma\beta 6$ IC ₅₀
3	A	43	B	72	C
4	B	44-E1	C	73	C
5	B	44-E2	C	74	C
6	C	45-E1	B	75	C
7-E2	C	45-E2	C	77	B
8-E1	B	46-E1	C	78	B
9	C	46-E2	C	79	C
10-E1	B	47	C	80	C
10-E2	C	48-E1	B	82	C
11-E1	A	50-E1	C	83	C
11-E2	C	50-E2	C	85	C
12-E1	B	51-E1	C	86	C
12-E2	C	51-E2	C	88	C
13-E1	B	52	B	90	C
13-E2	A	53-E2	C	91	B
14	A	54-E1	B	92	C
15	A	54-E2	B	93	C
16	B	55-E1	C	94	B
17	B	56-E1	C	95	B
18	B	56-E2	B	97	C
19	B	57	C	99	C
20	B	60	C	101	C
21	B	61	B	102	B
22	A	62-E1	B	103	C
23-E1	C	62-E2	B	107	C
23-E2	C	63	C	110	C
24-E1	B	64	C	111	B
24-E2	B	65	B	112	B
25	A	66	C	113	B
26	C	67	B	118	C
27	B	68	B	121	C
28	B	69	C	123	C
41	C	70	B	125	C
42	C	71	C		

$\alpha\gamma\beta 6$ IC₅₀'s: A: IC₅₀ < 0.1 μM ; B: 0.1 μM < IC₅₀ < 1 μM ; C: 1 μM < IC₅₀ < 10 μM .

【 図 1 - 2 】

化合物	$\alpha\gamma\beta 6$ IC ₅₀	化合物	$\alpha\gamma\beta 6$ IC ₅₀	化合物	$\alpha\gamma\beta 6$ IC ₅₀
129-E1	A	154-E1	A	178-E2	B
129-E2	C	154-E2	B	179	B
130-E2	B	155-E1	B	180	B
131-E1	A	155-E2	A	181-E1	B
131-E2	C	156-E1	A	181-E2	C
132-E1	B	156-E2	C	182-E1	A
132-E2	B	157-E1	A	182-E2	B
133	A	157-E2	C	183-E1	B
134-E1	C	158-E1	C	183-E2	A
134-E2	B	158-E2	B	184-E1	A
135-E1	A	159-E1	B	184-E2	A
135-E2	C	160-E1	A	185-E1	B
136-E1	A	160-E2	C	185-E2	A
136-E2	B	161-E1	C	186-E1	C
137-E1	A	161-E2	A	186-E2	A
137-E2	C	162-E1	C	187-E1	B
138-E1	A	162-E2	A	187-E2	A
138-E2	C	163-E1	C	188-E1	A
139-E1	B	163-E2	A	188-E2	B
139-E2	C	164-E1	B	189-E1	C
140-E1	B	164-E2	C	189-E2	A
140-E2	C	165-E1	A	190-E1	C
141-E1	C	165-E2	C	190-E2	B
141-E2	B	166-E1	B	191-E1	A
142	B	166-E2	A	191-E2	A
143	B	167-E1	A	192-E1	C
144-E1	C	167-E2	B	192-E2	B
144-E2	B	168	A	193-E1	B
145	A	169	A	193-E2	B
146-E1	A	170-E1	A	194-E1	A
146-E2	C	170-E2	A	194-E2	C
147-E1	A	171-E1	B	195-E1	A
147-E2	C	171-E2	A	195-E2	B
148-E1	C	172-E1	B	196-E1	A
148-E2	B	172-E2	A	196-E2	C
149-E1	A	173-E1	A	197-E1	A
149-E2	A	173-E2	C	197-E2	B
150	A	174	A	198-E1	C
151-E1	A	175-E1	C	198-E2	A
151-E2	B	175-E2	A	199-E1	C
152-E1	A	176-E2	B	199-E2	A
152-E2	B	177-E1	B	200-E2	B
153-E1	A	177-E2	A	201-E1	B
153-E2	C	178-E1	B	201-E2	C

$\alpha\gamma\beta 6$ IC₅₀'s: A: IC₅₀ < 0.1 μM ; B: 0.1 μM < IC₅₀ < 1 μM ; C: 1 μM < IC₅₀ < 10 μM .

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

		F I	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 K	31/438(2006.01)	C 0 7 D	519/00 3 1 1
		A 6 1 K	31/496
		A 6 1 K	31/438

1 7 2

- (72)発明者 ゲラシュト, アレクセイ, イゴレヴィッチ
アメリカ合衆国 0 8 8 2 2 ニュージャージー州, フレミントン, スカイライン ドライブ 2 0
- (72)発明者 ハーン, クリストファー, ニール
アメリカ合衆国 0 2 1 5 5 マサチューセッツ州, メドフォード, ウェブスター ストリート 3 2
- (72)発明者 ハリソン, ブライス, アルデン
アメリカ合衆国 0 1 7 0 1 マサチューセッツ州, フラミンガム, オールド ウッド ロード 7
- (72)発明者 コンゼ, カイル, デイヴィッド
アメリカ合衆国 1 0 0 2 1 ニューヨーク州, ニューヨーク, イースト 7 0 ストリート 2 2 4
, アpartment 6
- (72)発明者 リン, フー - ヤン
アメリカ合衆国 0 1 7 7 6 マサチューセッツ州, サドベリー, サクソニー ドライブ 4 4
- (72)発明者 リッパ, ブレイズ, スコット
アメリカ合衆国 0 1 7 4 2 マサチューセッツ州, コンコード, ポープ ロード 3 4 0
- (72)発明者 ルゴフスコイ, アレクセイ, アレクサンドロヴィッチ
アメリカ合衆国 0 2 4 7 8 マサチューセッツ州, ベルモント, オードリー ロード 3 5
- (72)発明者 ロジャース, ブルース, ニールセン
アメリカ合衆国 0 2 4 7 8 マサチューセッツ州, ベルモント, コモン ストリート 2 5 2
- (72)発明者 スベンソン, マッツ, オーケ
アメリカ合衆国 1 0 0 1 1 ニューヨーク州, ニューヨーク, ウェスト 2 4 ティーエイチ スト
リート 1 6 0, アpartment 1 9 シー
- (72)発明者 トロースト, ダウン, マリー
アメリカ合衆国 0 1 7 3 0 マサチューセッツ州, ベドフォード, スプリングス ロード 3 2 5

審査官 松澤 優子

- (56)参考文献 特表2003 - 502373 (JP, A)
特表2001 - 524079 (JP, A)
特表2002 - 511052 (JP, A)
国際公開第2015 / 150557 (WO, A1)
国際公開第98 / 046220 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)