

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6908536号
(P6908536)

(45) 発行日 令和3年7月28日(2021.7.28)

(24) 登録日 令和3年7月5日(2021.7.5)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 1 4 A
C07D 491/20	(2006.01)	C O 7 D 491/20	C S P
C07D 487/04	(2006.01)	C O 7 D 487/04	1 3 7
A61P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A61P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06	

請求項の数 26 (全 571 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-564437 (P2017-564437)	(73) 特許権者	514298139
(86) (22) 出願日	平成28年6月6日(2016.6.6)		バイエル・ファルマ・アクティエンゲゼル シャフト
(65) 公表番号	特表2018-516970 (P2018-516970A)		ドイツ・13353・ベルリン・ミュラー シュトラッセ・178
(43) 公表日	平成30年6月28日(2018.6.28)	(74) 代理人	100108453
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/062737		弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開番号	W02016/198342	(74) 代理人	100110364
(87) 国際公開日	平成28年12月15日(2016.12.15)		弁理士 実広 信哉
審査請求日	令和1年6月5日(2019.6.5)	(74) 代理人	100133400
(31) 優先権主張番号	15171127.2		弁理士 阿部 達彦
(32) 優先日	平成27年6月9日(2015.6.9)	(72) 発明者	ヘンリク・テラー
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		ドイツ・18258・シュヴァアン・アル テ・ヴァイデ・40アー
(31) 優先権主張番号	16156676.5		
(32) 優先日	平成28年2月22日(2016.2.22)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		最終頁に続く

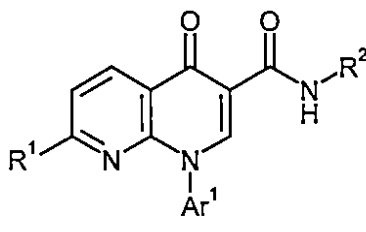
(54) 【発明の名称】 ムスカリンM2受容体の正のアロステリックモジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)

【化1】



(式中、

R¹はNR⁴R⁵

(式中、

R⁴は水素、メチル、(C₂~C₄)-アルキルまたは(C₃~C₆)-シクロアルキルであり、
(C₂~C₄)-アルキルはヒドロキシルによって置換されていてもよい、またはフッ素によって最大三置換されていてもよく、

R⁵は(C₁~C₆)-アルキル、(C₃~C₆)-シクロアルキル、3~6員飽和ヘテロシクリル
または(C₁~C₄)-アルキルスルホニルであり、

(C₁~C₆)-アルキル、(C₃~C₆)-シクロアルキルおよび3~6員飽和ヘテロシクリル

は、同一にまたは異なって、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ヒドロキシカルボニル、オキソ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシおよびシアノによって最大三置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大四置換されていてもよい、

あるいは

R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員としてN、O、S、SOおよび/または SO_2 の群の1個または2個のさらなる同一のまたは異なるヘテロ原子を含有してもよい飽和または部分的不飽和の3~6員単環式または6~10員二環式複素環を形成し、

3~6員単環式および6~10員二環式複素環はそれぞれ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、オキソ、 $(C_1 \sim C_3)$ -アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_3)$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ- $(C_1 \sim C_3)$ -アルキルアミノカルボニルオキシ、 $-NHC(=O)R^{22A}$ および $-CH_2NHC(=O)R^{22B}$ の群から独立に選択される1~5個の置換基によって置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大四置換されていてもよく、

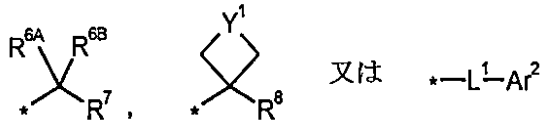
R^{22A} および R^{22B} は、独立に、 $(C_1 \sim C_3)$ -アルキルまたはシクロプロピルを表し、

$(C_1 \sim C_4)$ -アルキルは、同一にまたは異なって、ヒドロキシルおよび $(C_1 \sim C_3)$ -アルコキシによって一置換または二置換されていてもよく、フッ素によって最大四置換されていてもよい)

であり、

R^2 は式

【化2】



(式中、

*はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

R^{6A} は水素または $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルであり、

R^{6B} は水素、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、メトキシメチルまたはトリフルオロメトキシメチルであり、

R^7 は $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、シクロプロピルまたはシクロブチルであり、

フッ素によって、シクロプロピルおよびシクロブチルは、最大四置換されていてもよく、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルは、最大五置換されていてもよく、

Y^1 は $-(CH_2)_k-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ または $-CH_2-O-CH_2-$ であり、 k は0、1、2または3であり、

R^8 は最大五フッ素置換 $(C_1 \sim C_2)$ -アルキルまたはトリフルオロメトキシメチルであり、

L^1 は結合または式 $-C(R^{9A}R^{9B})-(C(R^{10A}R^{10B}))_m-$ の基であり、

m は0または1を表し、

R^{9A} は水素またはメチルを表し、

R^{9B} は水素、メチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたはトリフルオロメトキシメチルを表し、

R^{10A} および R^{10B} は、独立に、水素またはメチルを表し、

Ar^2 はフェニルであり、

フェニルは同一にまたは異なって、フッ素、塩素、 $(C_1 \sim C_3)$ -アルキル、ジフルオロメトキシメチル、トリフルオロメトキシメチルおよび/またはトリフルオロメチルによって一~三置換されていてもよい)

の基である、

10

20

30

40

50

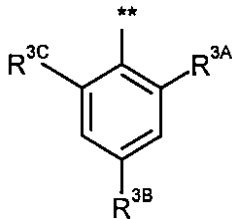
あるいは

5～10員二環式または三環式炭素環であり、

5～10員二環式または三環式炭素環は同一にまたは異なって、(C₁～C₃)-アルキルおよびトリフルオロメチルによって最大三置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大四置換されていてもよく、

Ar¹は式

【化3】



10

(式中、

**は窒素原子との結合部位を示し、

R^{3A}はフッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり、

R^{3B}は水素またはフッ素であり、

R^{3C}は水素、フッ素または塩素である)

の基である)

20

の化合物、およびそのN-オキシド、塩、溶媒和物、N-オキシドの塩およびN-オキシドまたは塩の溶媒和物。

【請求項2】

R¹がNR⁴R⁵

(式中、

R⁴は水素またはメチルであり、

R⁵は(C₁～C₄)-アルキルまたはメチルスルホニルであり、

(C₁～C₄)-アルキルはヒドロキシルによって最大二置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大三置換されていてもよい、

あるいは

30

R⁴およびR⁵は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員としてN、O、S、SOおよびSO₂の群の1個または2個のさらなるヘテロ原子を含有してもよい飽和または部分的不飽和の4～6員単環式または6～10員二環式複素環を形成し、

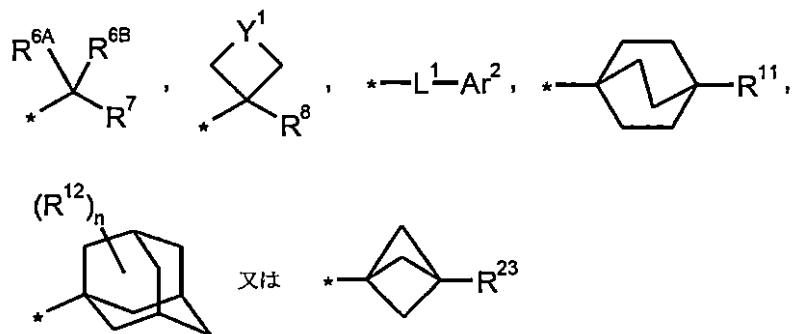
4～6員単環式および6～10員二環式複素環はそれぞれ、(C₁～C₃)-アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシル、オキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、シアノ、メトキシカルボニル、アミノカルボニルおよびモノメチルアミノカルボニルオキシの群から独立に選択される1～5個の置換基によって置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大四置換されていてもよい)

であり、

40

R²が式

【化4】



(式中、

* はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

 R^{6A} は水素またはメチルであり、 R^{6B} は水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シクロプロピル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルであり、 R^7 は $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シクロプロピルまたはシクロブチルであり、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルはフッ素によって最大五置換されていてもよく、 Y^1 は $-(CH_2)_k-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ または $-CH_2-O-CH_2-$ であり、 k は0、1、2または3であり、 R^8 はメチル、トリフルオロメチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルであり、 L^1 は結合または式 $-CR^{9A}R^{9B}-$ の基であり、 R^{9A} は水素またはメチルを表し、 R^{9B} は水素、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルを表し、 Ar^2 はフェニルであり、

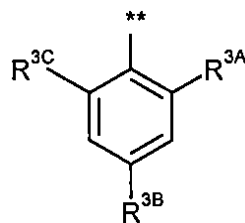
同一にまたは異なって、フッ素、塩素、メチルおよび/またはトリフルオロメチルによって一置換または二置換されていてもよく、

 R^{11} 、 R^{12} および R^{23} はそれぞれ独立に、水素、フッ素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり、 n は数字1または2であり、置換基 R^{11} 、 R^{12} または R^{23} の1つが各場合で2回生じる場合、その定義は独立に、同じであっても異なってもよい)

の基であり、

 Ar^1 が式

【化5】



(式中、

* * は窒素原子との結合部位を示し、

 R^{3A} はフッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり、 R^{3B} は水素またはフッ素であり、 R^{3C} は水素、フッ素または塩素である)

の基である、

請求項1に記載の式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

【請求項3】

 R^1 が NR^4R^5

(式中、

10

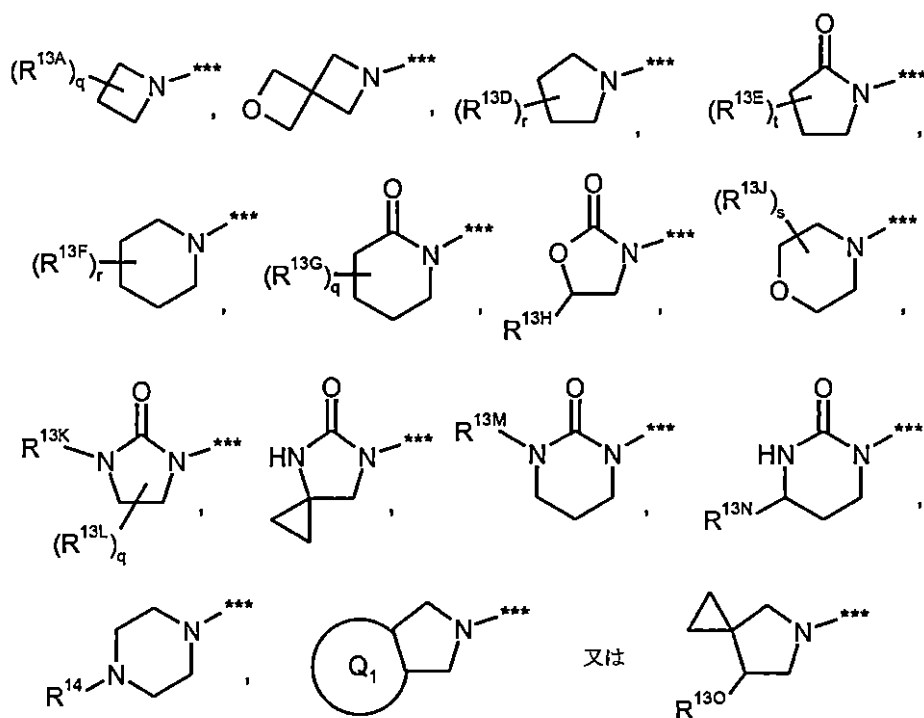
20

30

40

50

R⁴は水素またはメチルであり、
 R⁵はメチル、イソプロピル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、
 2-ヒドロキシエチルまたは2-ヒドロキシプロピルである)
 である、
 あるいは
 窒素原子を介して結合した4~6員単環式または6~8員二環式複素環であり、式
 【化6】



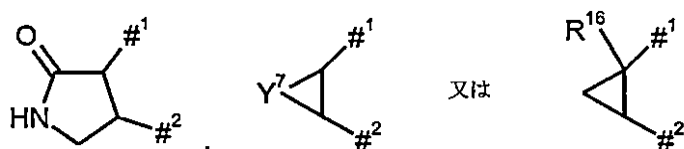
10

20

(式中、
 * * * はピリジン環の炭素原子との結合部位を示し、
 環Q₁は式

30

【化7】



(式中、
 #¹および#²はピロリジン環の炭素原子との結合部位を示し、
 Y⁷は -CF₂- または -CHR¹⁵- であり、
 R¹⁵はメトキシメチルを表し、
 R¹⁶はヒドロキシルである)

40

の基であり、
 R^{13A}はフッ素、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メチル、トリフルオロメチルまたは
 メトキシであり、

R^{13D}は水素、フッ素、メチル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシまたはジフ
 ルオロメトキシであり、

R^{13E}は水素、フッ素、メチル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチルまたはメトキシであり

R^{13F}はフッ素、メチル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチルまたはシアノであり、

R^{13G}はフッ素またはヒドロキシルであり、

50

R^{13H} は水素、メチル、ヒドロキシメチル、アミノカルボニルまたはメトキシカルボニルであり、

R^{13J} は、オキソ、ヒドロキシメチルまたはジフルオロメチルであり、

R^{13K} は水素、メチルまたは2-ヒドロキシエチルであり、

R^{13L} は水素またはメチルであり、

R^{13M} はエチル、2-ヒドロキシエチルまたはシアノであり、

R^{13N} は水素またはエチルであり、

R^{13O} は水素またはヒドロキシルであり、

R^{14} は、メチル、メトキシカルボニルまたはアミノカルボニルであり、

qは数字0、1または2であり、

rは数字0、1、2または3であり、

sは数字0または1であり、

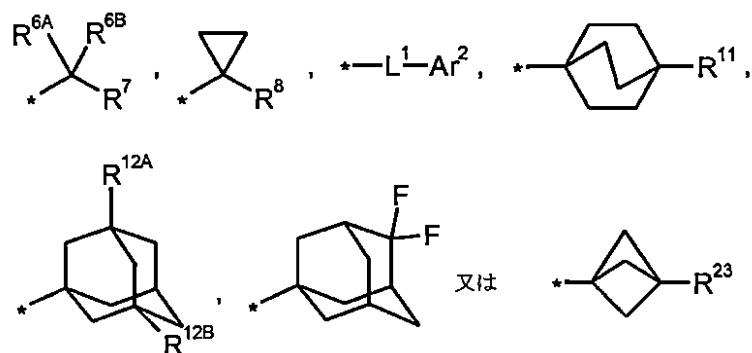
tは数字0、1、2、3または4であり、

置換基 R^{13A} 、 R^{13D} 、 R^{13E} 、 R^{13F} 、 R^{13G} 、 R^{13J} および R^{13L} が2回以上生じる場合、その定義はそれぞれ同じであっても異なってもよい)

のものであり、

R^2 が式

【化8】



(式中、

*はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

R^{6A} は水素またはメチルであり、

R^{6B} はメチル、エチル、シクロプロピル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルであり、

R^7 はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、2-メチルプロパ-1-イル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチルまたはシクロプロピルであり、

R^8 は2,2,2-トリフルオロエチルであり、

L^1 は結合または式 $-CR^{9A}R^{9B}-$ の基であり、

R^{9A} は水素またはメチルを表し、

R^{9B} は水素、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルを表し、

Ar^2 はフェニルであり、

同一にまたは異なって、フッ素、塩素、メチルおよび/またはトリフルオロメチルによって一置換または二置換されていてもよく、

R^{11} は水素、フッ素またはメチルであり、

R^{12A} は水素、フッ素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり、

R^{12B} は水素またはフッ素であり、

R^{23} は水素、フッ素またはトリフルオロメチルである)

の基であり、

Ar^1 が式

10

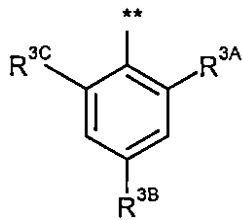
20

30

40

50

【化9】



(式中、

* * は窒素原子との結合部位を示し、

R^{3A}はフッ素または塩素であり、R^{3B}は水素またはフッ素であり、R^{3C}は水素、フッ素または塩素である)

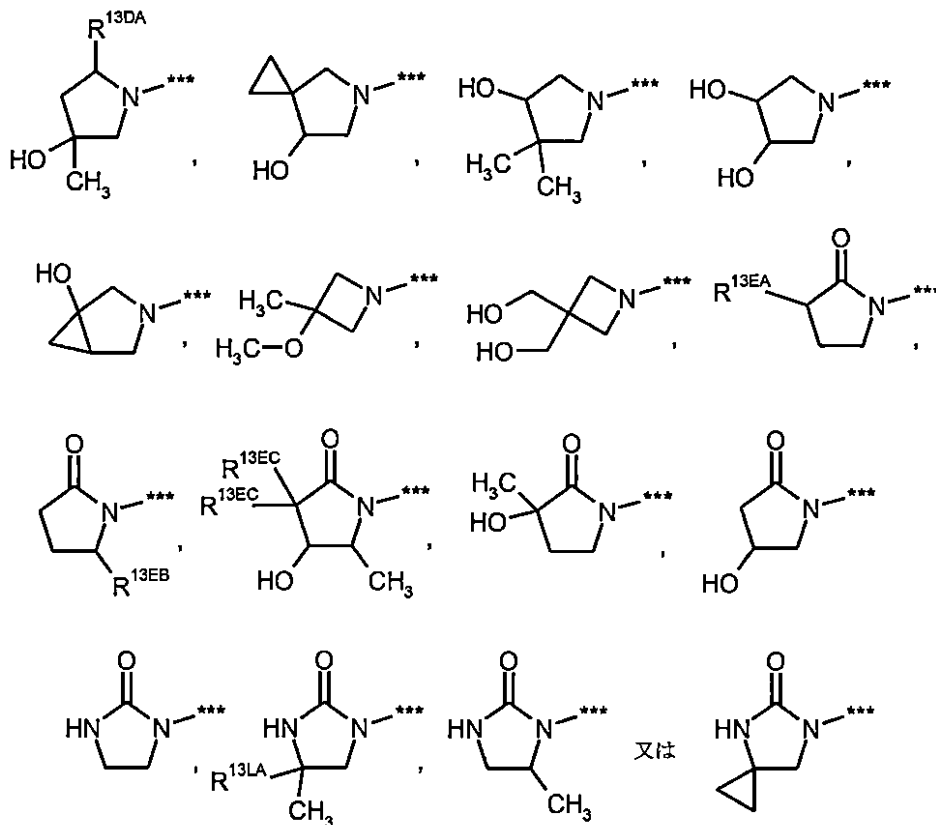
の基である、

請求項1または2に記載の式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

【請求項4】

R¹が式

【化10】



(式中、

* * * はピリジン環の炭素原子との結合部位を示し、

R^{13DA}は水素またはメチルであり、R^{13EA}はヒドロキシルまたはヒドロキシメチルであり、R^{13EB}はメチルまたはヒドロキシメチルであり、R^{13EC}は水素またはメチルであり、R^{13LA}は水素またはメチルである)

の基であり、

R²が式

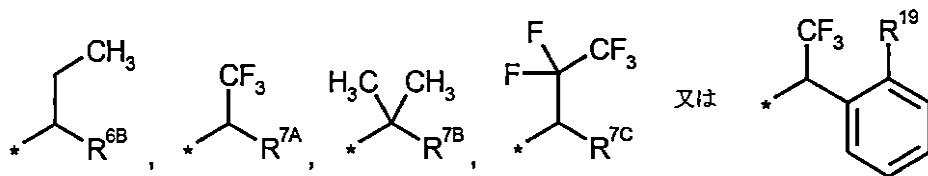
10

20

30

40

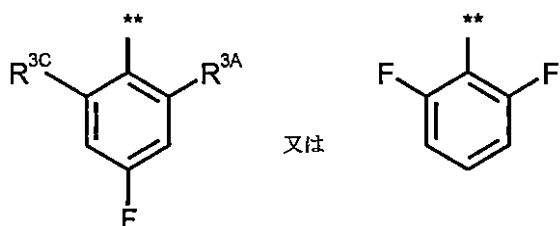
【化 1 1】



(式中、
 * はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、
 R^{6B} はトリフルオロメトキシメチルであり、
 R^{7A} はメチル、エチル、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルであり、
 R^{7B} はトリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルであ
 り、
 R^{7C} はメチルまたはエチルであり、
 R^{19} は塩素である)
 の基であり、
 Ar^1 が式

10

【化 1 2】



20

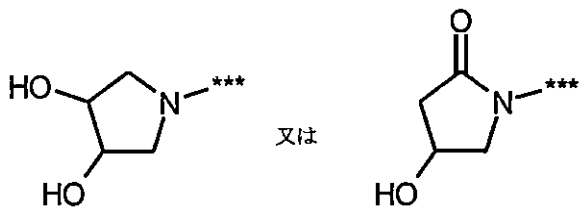
(式中、
 * * は窒素原子との結合部位を示し、
 R^{3A} はフッ素または塩素であり、
 R^{3C} は水素またはフッ素である)
 の基である、
 請求項1から3のいずれか一項に記載の式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物およ
 び塩の溶媒和物。

30

【請求項 5】

R^1 が式

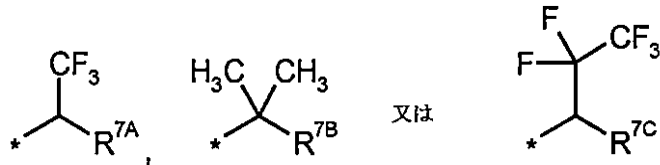
【化 1 3】



40

(式中、
 * * * はピリジン環の炭素原子との結合部位を示す)
 の基であり、
 R^2 が式

【化14】



(式中、

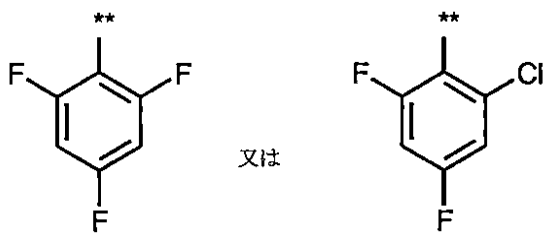
* はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

R^{7A}はエチル、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルであり、R^{7B}はトリフルオロメチルであり、R^{7C}はメチルまたはエチルである)

の基であり、

Ar¹が式

【化15】



(式中、

* * は窒素原子との結合部位を示す)

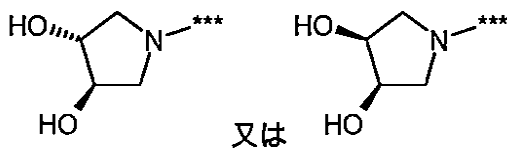
の基である、

請求項1から4のいずれか一項に記載の式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

【請求項6】

R¹が式

【化16】



(式中、

* * * はピリジン環の炭素原子との結合部位を示す)

の基である、

請求項1又は2に記載の式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物

【請求項7】

下式

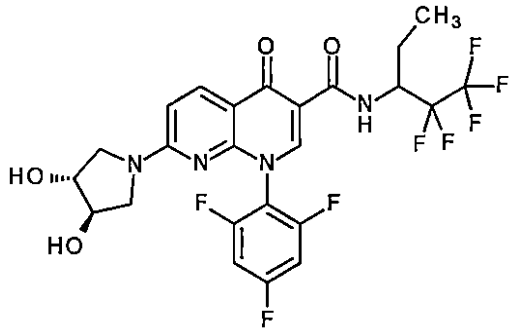
10

20

30

40

【化 17】



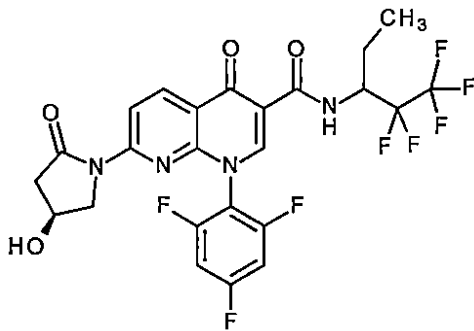
10

である、請求項1に記載の式(1)の化合物。

【請求項 8】

下式

【化 18】



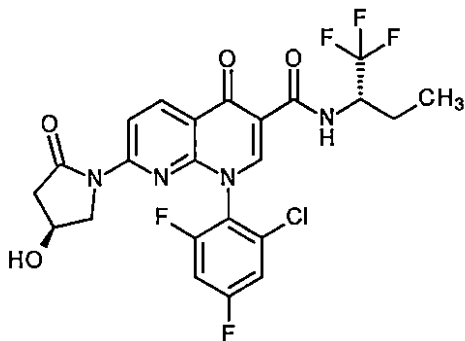
20

である、請求項1に記載の式(1)の化合物。

【請求項 9】

下式

【化 19】



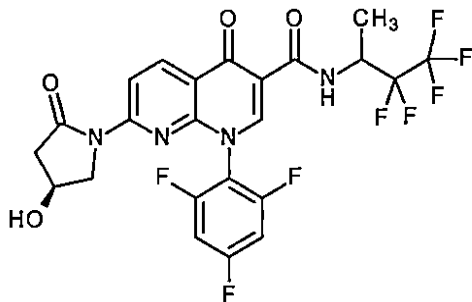
30

である、請求項1に記載の式(1)の化合物。

【請求項 10】

下式

【化 20】



40

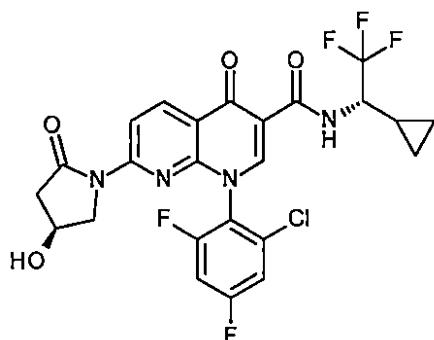
である、請求項1に記載の式(1)の化合物。

50

【請求項 1 1】

下式

【化 2 1】



10

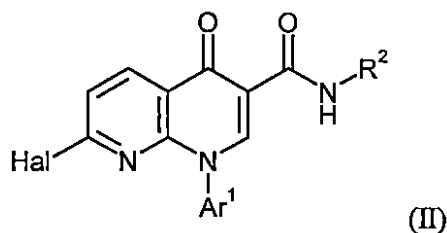
である、請求項1に記載の式(1)の化合物。

【請求項 1 2】

請求項1から11のいずれか一項に記載の式(1)の化合物を調製する方法であって、

[A] 式(II)

【化 2 2】

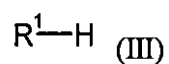


20

(式中、 R^2 および Ar^1 は請求項1から6のいずれかに規定された定義を有し、
Halはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素である)

の化合物を、式(III)

【化 2 3】

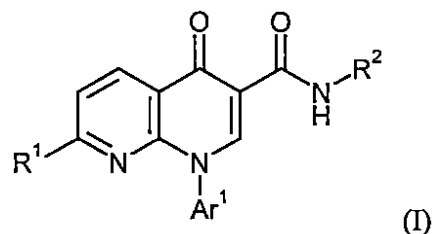


30

(式中、 R^1 は請求項1から6のいずれかに規定された定義を有する)

の化合物と反応させて、式(1)

【化 2 4】



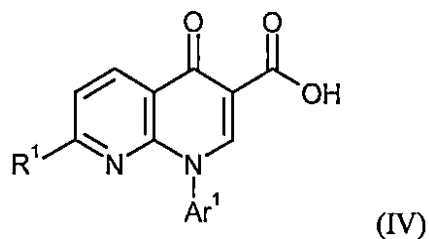
40

(式中、 R^1 、 R^2 および Ar^1 は請求項1から6のいずれかに規定された定義を有する)
のカルボキサミドを得る、

または

[B] 式(IV)

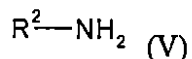
【化25】



(式中、 R^1 および Ar^1 は請求項1から6のいずれかに規定された定義を有する)
の化合物を式(V)

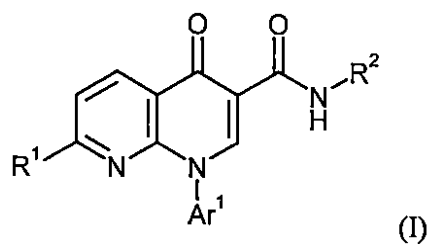
10

【化26】



(式中、 R^2 は請求項1から6のいずれかに規定された定義を有する)
の化合物と反応させて、式(I)

【化27】



20

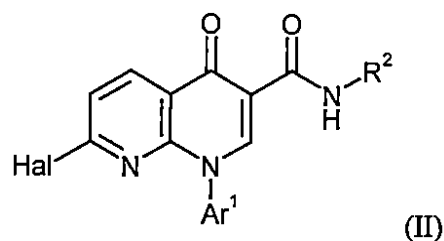
(式中、 R^1 、 R^2 および Ar^1 は請求項1から6のいずれかに規定された定義を有する)
の本発明のカルボキサミドを得て、
適宜、このようにして得られた式(I)の化合物をそれらのエナンチオマーおよび/ま
たはジアステレオマーに分離する、ならびに/あるいは適切な(i)溶媒および/または
(ii)塩基もしくは酸でそれらの溶媒和物、塩および/または塩の溶媒和物に変換する
ことを特徴とする方法。

【請求項13】

30

式(II)

【化28】

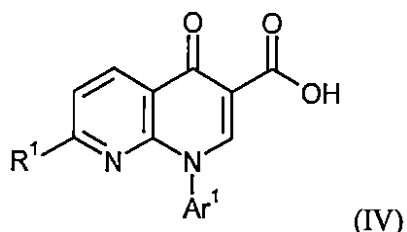


(式中、 R^2 および Ar^1 は、式(I)の化合物について請求項1から6のいずれかに規定され
た定義を有し、
Halはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素である)
の化合物。

【請求項14】

式(IV)

【化29】



(式中、 R^1 および Ar^1 は、式(1)の化合物について請求項1から6のいずれかに規定された定義を有する)

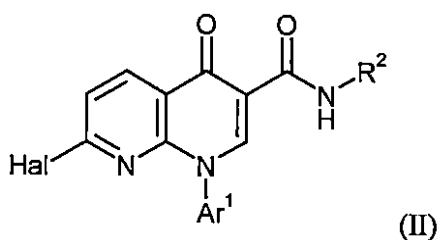
の化合物。

【請求項15】

請求項1から11のいずれか一項に記載の式(1)の化合物を調製するための、

式(11)

【化30】



(式中、 R^2 および Ar^1 は、式(1)の化合物について請求項1から6のいずれかに規定された定義を有し、

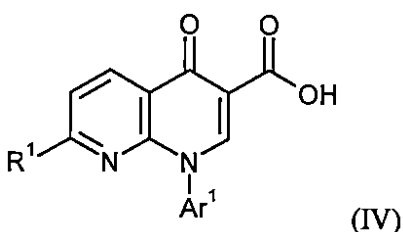
Hal はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素である)

の化合物

または

式(IV)

【化31】



(式中、 R^1 および Ar^1 は、式(1)の化合物について請求項1から6のいずれかに規定された定義を有する)

の化合物の使用。

【請求項16】

疾患の治療および/または予防に使用するための請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

心不全、冠動脈心疾患、心房性および心室性不整脈、腎不全および腎症を治療および/または予防する方法に使用するための請求項1から11のいずれか一項に記載の式(1)の化合物。

【請求項18】

活性降圧成分、活性抗不整脈成分、バソプレシン受容体拮抗薬、PDE5阻害剤、血小板凝集阻害剤、sGC活性化剤およびsGC刺激剤からなる群から選択される1種または複数のさらなる有効成分と組み合わせた請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

不活性で、非毒性の薬学的に適した賦形剤と組み合わせて請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬。

【請求項 20】

心不全、冠動脈心疾患、心房性および心室性不整脈、腎不全および腎症の治療および/または予防に使用するための請求項18または19に記載の医薬。

【請求項 21】

疾患の治療および/または予防に使用するためのムスカリンM2受容体の正のアロステリックモジュレーターであって、請求項1から11のいずれか一項に記載の式(1)の化合物であるモジュレーター。

10

【請求項 22】

心血管疾患および/または腎障害の治療および/または予防に使用するためのムスカリンM2受容体の正のアロステリックモジュレーターであって、請求項1から11のいずれか一項に記載の式(1)の化合物であるモジュレーター。

【請求項 23】

正のアロステリック効果について、種々のムスカリン性アセチルコリン受容体に対してM2受容体についてのサブタイプ選択性を有することを特徴とする、

請求項21および22のいずれかに記載の疾患の治療および/または予防に使用するためのムスカリンM2受容体の正のアロステリックモジュレーター。

【請求項 24】

1 μM ~ 10 μM の濃度範囲内で、ムスカリンM4受容体と比較して、ムスカリンM2受容体に対する同一のまたはより高い選択性を有することを特徴とし、

前記選択性は、ここでは、M4受容体に対する、M2受容体のACh用量 - 反応曲線のEC₅₀値におけるそれぞれのモジュレーター関連アロステリックシフトの割合として決定される、

請求項21から23のいずれか一項に記載の疾患の治療および/または予防に使用するためのムスカリンM2受容体の正のアロステリックモジュレーター。

20

【請求項 25】

5 μM ~ 20 μM の濃度範囲内で、ムスカリンM1受容体と比較して、ムスカリンM2受容体に対する少なくとも4倍高い選択性を有することを特徴とし、

前記選択性は、ここでは、M1受容体に対する、M2受容体のACh用量 - 反応曲線のEC₅₀値におけるそれぞれのモジュレーター関連アロステリックシフトの割合として決定される、

請求項21から24のいずれか一項に記載の疾患の治療および/または予防に使用するためのムスカリンM2受容体の正のアロステリックモジュレーター。

30

【請求項 26】

1 - アリアルナフチリジン - 3 - カルボキサミド構造を有することを特徴とする、

請求項21から25のいずれか一項に記載の疾患の治療および/または予防に使用するためのムスカリンM2受容体の正のアロステリックモジュレーター。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、ムスカリンM2受容体の正のアロステリックモジュレーター(positive allosteric modulator)、特に新規な7 - 置換1 - アリアルナフチリジン - 3 - カルボキサミド、その調製法、疾患を治療および/または予防するための単独または組み合わせでのその使用、ならびに疾患を治療および/または予防するため、特に心血管障害および/または腎障害を治療および/または予防するための医薬を製造するためのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ムスカリン作動性受容体は、膜上に位置する受容体であり、内因性リガンドとしてのアセチルコリン(ACh)神経伝達物質に結合することができる(アセチルコリン受容体)が、ムスカリンによっても活性化され得る。ヒトの生体内のほぼ全ての種類の組織で発現す

40

50

るこれらのGタンパク質共役型受容体の5つのサブタイプ (M1~M5) が存在する。これらには、中枢神経系と末梢神経系の両方において、および自律神経系の多くの臓器において遭遇する。

【0003】

M2型 (M2R) は、主に心臓で発現される。細胞レベルでは、アセチルコリンアゴニストによるM2R刺激が、アデニルシクラーゼの阻害および内向き整流性カリウムチャネル (IKA Chチャネル、GIRK (Gタンパク質活性化内向き整流性K⁺チャネル; Kir3.xとも) の活性化を引き起こす。これはカリウム伝導性を増加させ、筋細胞の過分極につながる。したがって、細胞は脱分極がより困難になり、有害な変時性および変伝導性効果をもたらすので、心拍数が低下する。M2Rは、迷走神経によって制御される心機能の副交感神経制御の主なメディエーターである。右迷走神経は洞結節を介して心拍数を低下させ; 左迷走神経は房室結節 (AVノード) を介して房室伝導時間を主に増加させる。全体として、安静時の心拍数に対する迷走神経の影響は、交感神経と比較して優勢である。したがって、M2Rの刺激の効果は、 - アドレナリン刺激の効果と反対である。

10

【0004】

内因性アセチルコリンアゴニストによるだけでなく、カルバコール、オキソトレモリン-Mまたはイペロキソ (Schrageら、Biochem. Pharmacol. 2014、90 (3)、307~319) などの合成類似体によるM2受容体の活性化も、受容体のオルソステリック結合部位と呼ばれるものへのアゴニストの結合、および結果として受容体のコンフォメーション変化または活性受容体確認の安定化によって行われる。従来の天然ムスカリン受容体アゴニストには、内因性アセチルコリン (ACh) アゴニストと同様に、アレコリン、ムスカリンおよびピロカルピンなどの種々の植物アルカロイドが含まれる (Neubigら、Pharmacol Rev.、2003、55、597~606)。全てのムスカリン性アセチルコリン受容体のオルソステリック結合部位が高度に進化的に保存されており、種々のサブタイプ間で高い配列および構造的相同性を有する。そのため、既知のアゴニストの多くは、ムスカリン性アセチルコリン受容体の種々のサブタイプに関して選択的ではない (Kruseら、Mol Pharmacol.、2013、84 (4)、528~540)。M2Rは、オルソステリック結合部位と同様にアロステリック結合部位も有する (Gregoryら、Current Neuropharmacol.、2007、5 (3)、157~167)。最も古い既知のアロステリックモジュレーターはガラミンである (ClarkおよびMitchelson、Br. J. Pharmac.、1976、58、323~331)。

20

30

【0005】

アロステリックモジュレーターは、従来のオルソステリックリガンドとはっきりした相違を有する。アロステリックモジュレーター自体は、受容体活性化に直接的な影響を及ぼさない。代わりに、アロステリック結合は、オルソステリックアゴニストの結合親和性および/または有効性の調節をもたらす。したがって、アロステリックモジュレーターの効果は、内因性リガンドの存在下でのみ示され得る。これは、アロステリック効果における空間および時間の点での特異性をもたらす (Connら、Nat. Rev. Drug Disc.、2009、8、41~54; Connら、Nat. Rev. Drug. Disc.、2014、13、692~708)。さらに、アロステリックモジュレーターの効果は、それが高濃度でアゴニストの結合を安定化させる場合、自己限定的である。これが、原則として、受容体過活性化によって引き起こされる毒性効果が制限されるため、アゴニストと比較してより好ましい薬理学的安全性プロファイルをもたらす (Christopoulos、Mol. Pharmacol.、2014、86、463~478)。

40

【0006】

親和性および固有活性の点でのアロステリックおよびオルソステリックリガンドの相互影響 (協同作用と称される) は、両リガンドによって決定される。M2Rの正のアロステリックモジュレーターの場合、ACh (オルソステリックリガンド) の効果が増強される (正の協同作用)。オルソステリックリガンドの存在下で受容体コンフォメーションを調節する能力のために、アロステリックリガンドは、薬理学的効果の精密な調整をもたらすことができる (Wangら、J. Pharmacol. Exp. Therap.、2009、331、340~348)。M2Rの正のアロステリックモジュレーターの場合、これは、有利な効果プロファイル、副作用のリス

50

クが低いこと、および完全アゴニストと比較してより多くのサブタイプ選択的リガンドの開発の出発点を示唆している。

【 0 0 0 7 】

M2Rと複合体の正のアロステリックM4RおよびM2RリガンドであるLY2119620 (3 - アミノ - 5 - クロロ - N - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエトキシ]チエノ[2,3-b]ピリジン - 2 - カルボキサミド)の結晶構造が公開されている。M2Rのアロステリック結合部位は、オルソステリック結合部位に空間的に隣接するが、オルソステリック結合部位から明確に区切られており、他のムスカリン受容体サブタイプと比較して、より低い保存性を示す、すなわち配列におけるより大きな差異を有する (Kruseら、Nature、2013、504、101 ~ 106)。LY2119620は非選択的なM2R / M4R正のアロステリックモジュレーターとして記載された (Croyら、Molecular Pharmacology、2014年7月86、1、106 ~ 115 ; Schoberら、Molecular Pharmacology、2014年7月86、1、116 ~ 123)。

10

【 0 0 0 8 】

自律神経系の構成要素としてのM2Rは、心血管障害の病因および進行において重要な役割を果たす。迷走神経 (副交感神経) 弱体化および交感神経系の優性を特徴とする自律神経不均衡は、罹患率および死亡率の増加と密接に相関している。心不全 (HF)、心リズム障害、虚血 / 再灌流 (I/R)、高血圧を含む種々の心血管障害 (Heら、Br. J. Pharmacol. 2014、Epub) および慢性腎疾患 (Ranpuriaら、Nephrol Dial Transplant. 2008、23 (2)、444 ~ 4499) において、自律神経不均衡の臨床的および予後的な重要性が十分に立証されている。特に、糖尿病などの併存症を有する患者の場合、自律神経不均衡は、罹患率および死亡率の増加に寄与し得る (Vinikら、Diabet Med.、2011、28 (6)、643 ~ 651)。機能障害性自律神経系の徴候としての高血圧緊急症または高血圧の変動などの圧受容器反射機能不全は、しばしば虚血性または出血性脳卒中中の急性期に伴う (Sykoraら、Stroke、2009、40 (12)、678 ~ 682)。

20

【 0 0 0 9 】

心不全とうつ病との間などの心血管障害と心理学的障害との間の併存症の頻繁な観察は、おそらく自律神経の不均衡に伴う共通の病態機構に基づいている (Halarisら、Mod Trends Pharmacopsychiatri.、2013、28、144 ~ 161)。慢性的なストレスは、自律神経系の恒常状態をシフトさせる。迷走神経緊張の減少は、神経伝達物質調節、特にセロトニン作動性伝達の障害により、前炎症状態に寄与する。他の心理学的障害も、自律神経調節不全、例えば抑制の喪失、感情的自制の欠如、不注意および多動性を特徴とする注意欠陥 / 多動性障害 (ADHD) と関連付けられている (RashおよびAguirre - Camacho、Atten Defic Hyperact Disord.、2012、4 (4)、167 ~ 177)。

30

【 0 0 1 0 】

そのため、予想される抗炎症効果、一酸化窒素 (NO) の上昇、酸化還元状態の調節、ミトコンドリア機能およびカルシウム調節の改善を含む正のアロステリックモジュレーターによる副交感神経活動のブーストは、特に心血管障害の場合の新規な治療原則に寄与し得る。副交感神経活動の調節を慢性心不全の場合の潜在的な治療標的とみなすことができるという多数の示唆が存在する。心筋梗塞から回復したイヌにおける迷走神経刺激は、心臓突然死の発生率および慢性心不全を患うラットの死亡率を有意に低下させた (De Ferrari、J. Cardiovasc. Transl. Res.、2014、7 (3)、310 ~ 320)。心不全 (LVEF35%) および移植された迷走神経刺激装置を有するイヌモデルでは、偽群と比較した治療群において、左室駆出率 (LVEF) の有意な改善ならびに収縮終期容積および拡張終期容積 (LVESV、LVEDV) の減少が発生し、同様に3ヵ月以内に心拍数の有意な減少が発生することが示された。VNSの記載された効果は、遮断薬投与に付加的であった (De Ferrari、J. Cardiovasc. Transl. Res.、2014、7 (3)、310 ~ 320)。TNF - およびIL - 6の血漿レベルならびにその心筋タンパク質発現が、この動物モデルにおいて迷走神経刺激によって低下し、このことは副交感神経系のブーストならびにLVリモデリングへの効果もまた炎症性サイトカインにプラスの効果をもたらすことを示唆している。

40

50

【 0 0 1 1 】

実験的前臨床データに基づいて、慢性心不全を有する患者における迷走神経刺激に関する最初の臨床試験が、癲癇およびうつ病の治療において既に確立されているように現在行われている。直接的な迷走神経刺激（VNS）を介した副交感神経系のブーストの効果が、左室（LV）収縮機能不全を有する32人の患者での非無作為化観察試験で評価され、その結果は、迷走神経刺激が生活の質、スタミナおよびLVリモデリングに対する好ましい効果を有することを示唆している（De Ferrari GMら、*Eur. Heart J.*、2011、32、847～855）。多施設オープン実行可能性試験ANTHEM-HFで、標準治療に加えて、駆出率低下を伴う慢性安定性症候性心不全（HF_rEF）を有する患者における迷走神経刺激の安全性、適合性および有効性が試験された（Premchand RKら *J. Card. Fail.*、2014、20（11）、808～816）。この試験で使用された連続的迷走神経刺激は、駆出率、心拍数の変動性、NYHAクラスおよび生活の質の改善をもたらした。対照的に、最初のプラセボ対照臨床試験であるNECTAR-HFは、6ヵ月後にHF患者の心機能に対する迷走神経刺激の有意な効果を示さなかった（Zannadら、*Eur. Heart J.*、2015、36（7）、425～433）。唯一の改善は生活の質であった。650人のHF患者を用いたINOVATE-HF試験は、死亡率および入院に関してこの治療の効果を示すことができなかった。（Goldら、*J Am Coll Cardiol.*、2016年3月29日、pii：S0735～1097（16）32404-4。doi：10.1016/j.jacc.2016.03.525）。生活の質および歩行距離が有意に改善された。

10

【 0 0 1 2 】

感染リスクおよび外科的介入の潜在的リスクと同様に、迷走神経の電気刺激による治療は、発声障害、咳および口腔咽頭痛などの副作用によって制限される（Premchand RKら、*J. Card. Fail.*、2014、20（11）、808～816）。M2Rに対する直接的効果による副交感神経系の薬物支援ブーストは、新規な療法選択肢を構成することができるだろう。

20

【 0 0 1 3 】

心房細動は最も一般的な持続性心リズム障害であり、その有病率は年齢とともに増加する（Chenら、*Circ. Res.*、2014、114（9）、1500～1515）。心房細動および心不全は、しばしば互いに有益な関係で生じる。したがって、心房細動の有病率は、心不全の臨床的重症度とともに増加する（MaiselおよびStevenson、*Am. J. Cardiol.*、2003、91、（補遺）2D～8D）。臨床データは、心不全が心房細動を伴う患者は予後不良であることを示唆している。この患者群では、致死率（総致死率、突然死およびポンプ不全）と罹患率（入院）の両方が有意に増加することが分かった。

30

【 0 0 1 4 】

心房細動の治療には、2つの異なる治療戦略が存在する：いわゆる、調整、可能であれば、心室周波数の正規化による拍数制御、およびいわゆる、正弦波リズムを確立または維持することを意図した措置を含むリズムコントロール。有効な治療は、非薬物支援と薬物支援または介入措置の組み合わせからなる（Levalter T、*Fortbildungsprogramm Pharmazie*、2011、5、106～127）。

【 0 0 1 5 】

心臓除細動後の薬物支援リズム制御では、遮断薬、クラスIおよびクラスIII抗不整脈薬が、根底にある心障害および左心室ポンプ機能障害の程度にしたがって使用される。持続的な心房細動を有する患者および持続性または発作性の心房細動を有する症状の乏しい（しばしば高齢の）患者では、心房細動の保持および許容を伴う単純な拍数制御がしばしば選択療法となる。主に、AVノードの不応期または伝導能力に影響を及ぼす医薬が使用される。原則として、この効果は、例えば正のアロステリックモジュレーターの助けを借りて、この時点で重要な生理学的役割を果たすM2Rの刺激によって達成することができる。現在利用可能な薬物は、遮断薬、ジギタリス、カルシウム拮抗薬、および個々の場合で、ライフスタイル、根底にある心障害および二次的障害を考慮して使用されるアミオダロンである。しかしながら、特に左心室ポンプ機能低下および重度の心不全を有する患者では、薬物支援療法の選択肢が不十分である。この患者群では、カルシウム拮抗薬は禁忌である。最近の研究で示されているように、ジゴキシンによる治療は、心房細動を有する患

40

50

者の死亡率を増加させる (Leong - SitおよびTang, Curr . Opin . Cardiol . , 2015、Epub)。遮断薬については、心房細動および心不全を有する患者における有効性の欠如が、メタアナリシスで示された (Leong - Sit and Tang, Curr . Opin . Cardiol . , 2015、Epub)。対応して、拍数制御のための新規な効率的で安全な治療に対する医学的要求も高い。これは、M2Rの投薬支援刺激によって達成され得る。

【 0 0 1 6 】

本発明により対処される課題は、ムスカリンM2受容体の強力な正のアロステリックモジュレーターを構成し、よって、特に心血管障害および/または腎障害の治療および/または予防に適した新規な物質を同定および提供するというものである。

【 0 0 1 7 】

1 - ベンジル置換4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸は、アルツハイマー病および統合失調症などの神経変性疾患を治療するためのM1ムスカリン受容体のアロステリックモジュレーターとして記載されている (Scammellsら、ACS Chem . Neurosci . , 2013、4 (7)、1026 ~ 1048 ; Mistryら、J . Med . Chem . 2013、56、5151 ~ 5172)。数ある文献の中でも、欧州特許第0945435号明細書は、抗細菌活性を有するピリドンカルボン酸誘導体を開示している。国際公開第2002 / 085886号パンフレット、国際公開第2003 / 050107号パンフレットおよび国際公開第2005 / 026145号パンフレットは、7 - ピペリジノ置換キノロンカルボン酸誘導体を請求しており、国際公開第2005 / 026165号パンフレットおよび国際公開第2005 / 049602号パンフレットは種々の7 - ピロリジノ置換キノロンカルボン酸誘導体を請求しており、欧州特許第1650192号明細書は抗微生物 / 抗細菌活性を有する特異的7 - アゼチジニルキノロンカルボン酸誘導体を請求している。国際公開第2005 / 009971号パンフレットおよびJP2005012561は、血小板凝集阻害剤として使用することができるキノロン誘導体を開示している。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 8 】

【 特許文献 1 】 欧州特許第0945435号明細書

【 特許文献 2 】 国際公開第2002 / 085886号パンフレット

【 特許文献 3 】 国際公開第2003 / 050107号パンフレット

【 特許文献 4 】 国際公開第2005 / 026145号パンフレット

【 特許文献 5 】 国際公開第2005 / 026165号パンフレット

【 特許文献 6 】 国際公開第2005 / 049602号パンフレットは

【 特許文献 7 】 欧州特許第1650192号明細書

【 特許文献 8 】 国際公開第2005 / 009971号パンフレット

【 特許文献 9 】 JP2005012561

【 非特許文献 】

【 0 0 1 9 】

【 非特許文献 1 】 Schrageら、Biochem . Pharmacol . 2014、90 (3)、307 ~ 319

【 非特許文献 2 】 Neubigら、Pharmacol Rev .、2003、55、597 ~ 606

【 非特許文献 3 】 Kruseら、Mol Pharmacol .、2013、84 (4)、528 ~ 540

【 非特許文献 4 】 Gregoryら、Current Neuropharmacol、2007、5 (3)、157 ~ 167

【 非特許文献 5 】 ClarkおよびMitchelson、Br . J . Pharmac .、1976、58、323 ~ 331)

【 非特許文献 6 】 Connら、Nat . Rev . Drug Disc .、2009、8、41 ~ 54

【 非特許文献 7 】 Connら、Nat . Rev . Drug . Disc .、2014、13、692 ~ 708

【 非特許文献 8 】 Christopoulos、Mol . Pharmacol .、2014、86、463 ~ 478

【 非特許文献 9 】 Wangら、J . Pharmacol . Exp . Therap .、2009、331、340 ~ 348

【 非特許文献 1 0 】 Kruseら、Nature、2013、504、101 ~ 106

【 非特許文献 1 1 】 Croyら、Molecular Pharmacology、2014年7月 86、1、106 ~ 115

【 非特許文献 1 2 】 Schoberら、Molecular Pharmacology、2014年7月 86、1、116 ~ 123

10

20

30

40

50

- 【非特許文献13】Heら、Br. J. Pharmacol. 2014、Epub
- 【非特許文献14】Ranpuriaら、Nephrol Dial Transplant. 2008、23(2)、444~4499
- 【非特許文献15】Vinikら、Diabet Med.、2011、28(6)、643~651
- 【非特許文献16】Sykoraら、Stroke、2009、40(12)、678~682
- 【非特許文献17】Halarisら、Mod Trends Pharmacopsychiatri.、2013、28、144~161
- 【非特許文献18】RashおよびAguirre - Camacho、Atten Defic Hyperact Disord.、2012、4(4)、167~177
- 【非特許文献19】De Ferrari、J. Cardiovasc. Transl. Res.、2014、7(3)、310~320
- 【非特許文献20】De Ferrari GMら、Eur. Heart J.、2011、32、847~855 10
- 【非特許文献21】Premchand RKら J. Card. Fail.、2014、20(11)、808~816
- 【非特許文献22】Zannadら、Eur. Heart J.、2015、36(7)、425~433
- 【非特許文献23】Goldら、J Am Coll Cardiol.、2016年3月29日、pii: S0735~1097(16) 32404 - 4. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.525
- 【非特許文献24】Chenら、Circ. Res.、2014、114(9)、1500~1515
- 【非特許文献25】MaiselおよびStevenson、Am. J. Cardiol.、2003、91、(補遺)2D~8D
- 【非特許文献26】Levalter T、Fortbildungsprogramm Pharmazie、2011、5、106~127
- 【非特許文献27】Leong - SitおよびTang、Curr. Opin. Cardiol.、2015、Epub
- 【非特許文献28】Scammellsら、ACS Chem. Neurosci.、2013、4(7)、1026~1048 20
- 【非特許文献29】Mistryら、J. Med. Chem. 2013、56、5151~5172
- 【発明の概要】
- 【0020】
- 本発明は、障害、特に心血管障害および/または腎障害の治療および/または予防に使用するためのムスカリンM2受容体の正のアロステリックモジュレーターに関する。
- 【0021】
- 本発明者らは、驚くべきことに、ムスカリンM2受容体の正のアロステリック調節が、好ましくは上記の適応症リストによる心血管障害の治療に特に適していることを見出した。
- 【0022】
- 正のアロステリックM4RおよびM2RリガンドLY2119620は、主として神経および心理学的障害と関連している(Croyら、Molecular Pharmacology、2014年7月、86、1、106~115)。したがって、LY2119620に対応するまたは類似のプロファイルを有する分子は、ムスカリンM2受容体の選択されたアロステリック修飾、したがって低レベルの副作用での上記の適応症リストによる心血管障害の治療には不相当である。 30
- 【0023】
- 本発明の有利な実施形態では、ムスカリンM2受容体の本発明の正のアロステリックモジュレーターが、正のアロステリック効果に関してM2受容体に対するサブタイプ選択性を有する。
- 【0024】
- 特定の実施形態では、これらが、1 μ M~10 μ Mの濃度範囲内で、ムスカリンM4受容体に対するよりもムスカリンM2受容体に対する同一のまたは高い選択性を有する。アロステリックモジュレーターのムスカリンM2受容体に対する選択性が、ムスカリンM4受容体に対する選択性よりも少なくとも1.1倍、1.2倍、1.3倍、またはより好ましくは1.4倍高いことがさらに好ましい。 40
- 【0025】
- さらなる特定の実施形態では、これらが、5 μ M~20 μ Mの濃度範囲内で、ムスカリンM1受容体に対するよりもムスカリンM2受容体に対して少なくとも4倍高い選択性を有する。アロステリックモジュレーターのムスカリンM2受容体に対する選択性が、ムスカリン性M1受容体に対するよりも少なくとも4.2倍、4.3倍、4.4倍、4.5倍、4.6倍、4.7倍、4.8倍、4.9倍、5倍、5.1倍、5.2倍、5.3倍、5.4倍、5.5倍、5.6倍、5.7倍、また 50

はより好ましくは5.8倍高いことが好ましい。

【0026】

選択性は、ここでは、それぞれの他のMx受容体型に対する、M2受容体のACh用量 - 反応曲線のEC₅₀値におけるそれぞれのモジュレーター関連アロステリックシフトの割合として決定される。前記商を決定するために、まず、特定の受容体について、ACh用量 - 反応曲線のEC₅₀値を決定する（「EC₅₀ ACh」）。その後、試験すべきアロステリックモジュレーター1 μMまたは10 μMの投与後に、AChのEC₅₀値におけるアロステリックシフト（「シフトEC₅₀」）を決定する。この目的に特に適しているのは、610~612頁、B-3節に記載されているEurofin機能的Ca²⁺放出試験のプロトコルである。（GPCRProfiler（登録商標）「Services in agonistic and allosteric mode for Mx Receptors」）。最後に、それぞれの

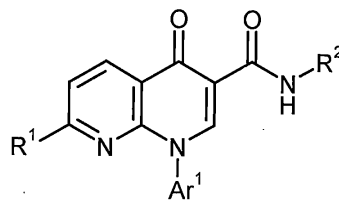
10

【課題を解決するための手段】

【0027】

本発明は、特に、一般式(1)

【化1】



(I)

20

(式中、

R¹はNR⁴R⁵

(式中、

R⁴は水素、メチル、(C₂~C₄)-アルキルまたは(C₃~C₆)-シクロアルキルであり、(C₂~C₄)-アルキルはヒドロキシルによって置換されていてもよい、またはフッ素によって最大三置換されていてもよく、

R⁵は(C₁~C₆)-アルキル、(C₃~C₆)-シクロアルキル、3~6員飽和ヘテロシクリルまたは(C₁~C₄)-アルキルスルホニルであり、

30

(C₁~C₆)-アルキル、(C₃~C₆)-シクロアルキルおよび3~6員飽和ヘテロシクリルは、同一にまたは異なって、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ヒドロキシカルボニル、オキソ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシおよびシアノによって最大三置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大四置換されていてもよい、

あるいは

R⁴およびR⁵は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員としてN、O、S、SOおよび/またはSO₂の群の1個または2個のさらなる同一のまたは異なるヘテロ原子を含有してもよい飽和または部分的不飽和の3~6員単環式または6~10員二環式複素環を形成し

40

、3~6員単環式および6~10員二環式複素環はそれぞれ、(C₁~C₄)-アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、オキソ、(C₁~C₃)-アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、シアノ、(C₁~C₃)-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-(C₁~C₃)-アルキルアミノカルボニルオキシ、-NHC(=O)R^{2A}および-CH₂NHC(=O)R^{2B}の群から独立に選択される1~5個の置換基によって置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大四置換されていてもよく、

R^{2A}およびR^{2B}は、独立に、(C₁~C₃)-アルキルまたはシクロプロピルを表し、

(C₁~C₄)-アルキルは、同一にまたは異なって、ヒドロキシルおよび(C₁~C₃)-ア

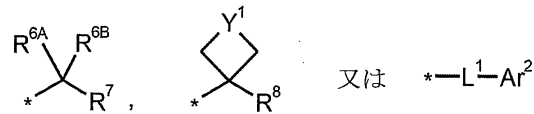
50

ルコキシによって一置換または二置換されていてもよく、フッ素によって最大四置換されていてもよい)

であり、

R²は式

【化2】



(式中、

*はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

R^{6A}は水素または(C₁~C₄)-アルキルであり、

R^{6B}は水素、(C₁~C₄)-アルキル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、メトキシメチルまたはトリフルオロメトキシメチルであり、

R⁷は(C₁~C₄)-アルキル、シクロプロピルまたはシクロブチルであり、

フッ素によって、シクロプロピルおよびシクロブチルは、最大四置換されていてもよく、(C₁~C₄)-アルキルは、最大五置換されていてもよく、

Y¹は-(CH₂)_k-、-CF₂-、-O-CH₂-、-CH₂-O-または-CH₂-O-CH₂-であり、kは0、1、2または3であり、

R⁸は最大五フッ素置換(C₁~C₂)-アルキルまたはトリフルオロメトキシメチルであり

L¹は結合または式-C(R^{9A}R^{9B})-(C(R^{10A}R^{10B}))_m-の基であり、

mは0または1を表し、

R^{9A}は水素またはメチルを表し、

R^{9B}は水素、メチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたはトリフルオロメトキシメチルを表し、

R^{10A}およびR^{10B}は、独立に、水素またはメチルを表し、

Ar²はフェニルであり、

フェニルは同一にまたは異なって、フッ素、塩素、(C₁~C₃)-アルキル、ジフルオロメトキシメチル、トリフルオロメトキシメチルおよび/またはトリフルオロメチルによっ

て一~三置換されていてもよい)

の基である、

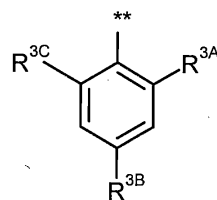
あるいは

5~10員二環式または三環式炭素環であり、

5~10員二環式または三環式炭素環は同一にまたは異なって、(C₁~C₃)-アルキルおよびトリフルオロメチルによって最大三置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大四置換されていてもよく、

Ar¹は式

【化3】



(式中、

**は窒素原子との結合部位を示し、

R^{3A}はフッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり、

R^{3B}は水素またはフッ素であり、

10

20

30

40

50

R^{3C}は水素、フッ素または塩素である)
の基である)

の化合物、およびそのN - オキシド、塩、溶媒和物、N - オキシドの塩およびN - オキシドまたは塩の溶媒和物に関する。

【0028】

本発明による化合物は、式(1)に含まれ、以下に言及される化合物が既に塩、溶媒和物および塩の溶媒和物でない場合、式(1)の化合物およびその塩、溶媒和物と塩の溶媒和物、式(1)に含まれ、以下に言及される式の化合物およびその塩、溶媒和物と塩の溶媒和物、ならびに式(1)に含まれ、実施形態として以下に言及される化合物およびその塩、溶媒和物と塩の溶媒和物である。

10

【0029】

本発明による化合物は、同様に、式(1)の化合物のN - オキシドおよび塩、溶媒和物、ならびにその塩の溶媒和物である。

【0030】

本発明の文脈において好ましい塩は、本発明による化合物の生理学的に許容される塩である。それ自体が製薬用途に適していないが、例えば、本発明による化合物を単離、精製または貯蔵するために使用することができる塩も包含される。

【0031】

本発明による化合物の生理学的に許容される塩には、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩が含まれる。

20

【0032】

本発明による化合物の生理学的に許容される塩には、従来の塩基の塩、例としておよび好ましくは、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウムおよびカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩)、亜鉛塩およびアンモニアまたは1~16個の炭素原子を有する有機アミンに由来するアンモニウム塩、例としておよび好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、DIPEA、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、コリン、プロカイン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N - メチルモルホリン、N - メチルピペリジン、アルギニン、リジンおよび1,2 - エチレンジアミンも含まれる。

30

【0033】

本発明の文脈における溶媒和物は、溶媒分子による配位によって固体または液体状態で錯体を形成する本発明による化合物の形態として記載される。水和物は、配位が水によるものである溶媒和物の特別な形態である。水和物が本発明の文脈において好まれる溶媒和物である。

【0034】

本発明による化合物は、その構造に応じて異なる立体異性型で、すなわち、配置異性体の形態でまたは適当な場合には、配座異性体(アトロプ異性体の場合を含む、エナンチオマーおよび/またはジアステレオマー)として存在し得る。そのため、本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマーならびにこれらのそれぞれの混合物を包含する。立体異性体的に均質な成分を、このようなエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物から公知の方法で単離することが可能である。この目的のためにクロマトグラフィー法、特にアキラルまたはキラル分離相でのHPLCクロマトグラフィーを使用することが好ましい。中間体または最終生成物としてのカルボン酸の場合、代わりにキラルアミン塩基を使用してジアステレオマー塩を介して分離することも可能である。

40

【0035】

本発明の文脈において、「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、キラル中心の絶

50

対配置に関して当の化合物が95%超、好ましくは98%超のエナンチオマー過剰率で存在する効果と理解される。エナンチオマー過剰率eeは、以下の式を使用して、キラル相上のHPLC分析クロマトグラムを評価することによってここで計算される：

【数1】

$$ee = \left| \frac{\text{エナンチオマー1 (面積パーセント)} - \text{エナンチオマー2 (面積パーセント)}}{\text{エナンチオマー1 (面積パーセント)} + \text{エナンチオマー2 (面積パーセント)}} \right| \times 100\%.$$

【0036】

本発明による化合物が互変異性型で生じ得る場合、本発明は全ての互変異性型を包含する。

10

【0037】

本発明はまた、本発明による化合物の全ての適当な同位体変種も包含する。本発明による化合物の同位体変種は、ここでは、本発明による化合物中の少なくとも1個の原子が同じ原子番号であるが通常または主に自然に生じる原子質量とは異なる原子質量を有する別の原子（「不自然な分画」）と交換された化合物を意味すると理解される。「不自然な分画」という表現は、その固有振動数よりも高いこのような同位体の分画を意味すると理解される。この点について使用される同位体の固有振動数は、「Isotopic Compositions of the Elements 1997」、Pure Appl. Chem.、70(1)、217~235、1998に見出すことができる。本発明による化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体、例えば、²H（重水素）、³H（トリチウム）、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁹Iおよび¹³¹Iがある。本発明による化合物の特定の同位体変種、特に1種または複数の放射性同位元素が組み込まれたものは、例えば、体内での作用機構または薬物分布の調査に有益となり得、比較的容易な調製性および検出性のために、特に³Hまたは¹⁴Cで標識された化合物がこの目的に適している。さらに、同位体、例えば、重水素の組込みにより、化合物のより大きな代謝安定性の結果としての特定の治療上の利益、例えば、体内での半減期の延長または要求される活性剤用量の減少がもたらされ得るので、本発明による化合物のこのような修飾も、おそらく、本発明の好ましい実施形態を構成し得る。ここで指定される障害の治療および/または予防に関して、一般式(1)の化合物の1または複数の同位体変異体は、好ましくは重水素を含む（「一般式(1)の重水素含有化合物」）。1または複数の放射性同位元素、例えば、³Hまたは¹⁴Cが組み込まれている一般式(1)の化合物の同位体変異体は、例えば医薬および/または基質組織分布研究に有益である。これらの同位体は、その組込みの容易さおよび検出性のために特に好ましい。一般式(1)の化合物に、¹⁸Fまたは¹¹Cなどの陽電子放出同位元素を組み込むことが可能である。一般式(1)の化合物のこれらの同位体変異体は、インビボイメージング用途への使用に適している。一般式(1)の重水素含有および¹³C含有化合物は、質量分析において前臨床または臨床研究の範囲内で使用され得る（H. J. Leisら、Curr. Org. Chem.、1998、2、131）。本発明による化合物の同位体変種は、当業者に既知の一般的に使用される方法、例えば、以下にさらに記載される方法および実施例に記載の手順によって、それぞれの試薬および/または出発化合物の対応する同位体修飾を用いることにより調製することができる。

20

30

40

【0038】

一般式(1)の化合物の同位体変異体は、試薬を試薬の同位体変異体、好ましくは重水素含有試薬に置き換えることによって、ここに記載されるスキームおよび/または実施例に記載されるように当業者に公知の方法により調製することができる。所望の重水素化部位により、いくつかの場合、D₂Oからの重水素を、前記化合物の合成に使用することができる化合物または試薬に直接組み込むことが可能である（Esakiら、Tetrahedron、2006、62、10954；Esakiら、Chem. Eur. J.、2007、13、4052）。重水素を分子に組み込むための別の有用な試薬は重水素ガスである。重水素を組み込むための速い経路は、オレフィン

50

結合の接触重水素化 (H. J. Leisら, *Curr. Org. Chem.*, 1998, 2, 131; J. R. Morandiら, *J. Org. Chem.*, 1969, 34 (6), 1889) およびアセチレン結合 (N. H. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekharら, *Tetrahedron*, 2011, 52, 3865) である。官能基を含む炭化水素において水素を重水素に直接交換するために、重水素ガスの存在下で金属触媒 (すなわち、Pd、PtおよびRh) を使用することも可能である (J. G. Atkinsonら、米国特許第3966781号明細書)。種々の重水素化試薬および合成単位が、例えばC/D/N Isotopes (カナダケベック州); Cambridge Isotope Laboratories Inc. (米国マサチューセッツ州アンドーバー); およびCombiPhos Catalysts, Inc. (米国ニュージャージー州プリンストン) などの会社から市販されている。重水素 - 水素交換に関する先行技術に関するさらなる情報は、例えばHanzlikら、*J. Org. Chem.*、1990、5 10
5、3992~3997; R. P. Hanzlikら、*Biochem. Biophys. Res. Commun.*、1989、160、844
; P. J. Reiderら、*J. Org. Chem.*、1987、52、3326~3334; M. Jarmanら、*Carcinogenesis*、1993、16 (4)、683~688; J. Atzrodtら、*Angew. Chem., Int. Ed.* 2007、46、77
44; K. Matoishiら、2000、*J. Chem. Soc., Chem. Commun.*、1519~1520; K. Kassahunら、国際公開第2012/112363号パンフレットに見出すことができる。

【0039】

「一般式(1)の重水素含有化合物」という用語は、1個または複数の水素原子が1個または複数の重水素原子によって置き換えられていて、一般式(1)の化合物中の全ての重水素化された位置での重水素の出現頻度が、約0.015%である重水素の自然出現頻度よりも高い、一般式(1)の化合物として定義される。より具体的には、一般式(1)の重水素含有化合物において、一般式(1)の化合物中の全ての重水素化された位置での重水素の出現頻度は、この位置またはこれらの位置で10%、20%、30%、40%、50%、60%、70% または80%よりも高い、好ましくは90%、95%、96%または97%よりも高い、さらにより好ましくは98%または99%よりも高い。全ての重水素化された位置における重水素の出現頻度は、他の重水素化された位置における重水素の出現頻度とは無関係であることは明らかであろう。 20

【0040】

1個または複数の重水素原子を一般式(1)の化合物に選択的に組み込むことは、分子の物理化学的性質 (例えば、酸度 [A. Streitwieserら, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2759; C. L. Perrinら, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4490]、塩基性度 [C. L. Perrinら, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 15008; C. L. Perrin in *Advances in Physical Organic Chemistry*, 44, 144; C. L. Perrinら, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641]、親油性 [B. Testaら, *Int. J. Pharm.*, 1984, 19 (3), 271]) および/または代謝プロファイルを変えることがあり、親化合物と代謝産物の比、または生じる代謝産物の量に変化をもたらすことがある。このような変化は、特定の治療上の利益をもたらすので、特定の状況下では好ましいものとなり得る。代謝産物の比率が変化している、代謝および代謝切り替えの割合の低下は報告されている (D. J. Kushnerら, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79; A. E. Mutlibら, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102)。親薬物および代謝産物への曝露におけるこれらの変化は、一般式(1)の重水素含有化合物の薬動学、忍容性および効力に関して重要な結果を有し得る。一部の例では、重水素置換は、望ましくないかまたは有毒な代謝産物の形成を減らすかまたは無くし、望ましい代謝産物の形成を強化する (例えばNevirapine: A. M. Sharmaら, *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Uetrechtら, *Chemical Research in Toxicology*, 2008, 21, 9, 1862; Efavirenz: A. E. Mutlibら, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102)。その他の例では、重水素化の主な効果は、全身クリアランスの比率を低下させることである。結果として、化合物の生物学的半減期は増加する。有望な臨床上の利益には、ピーク値の低下およびトラフ値の増加を伴う、同様の全身曝露を維持する能力が含まれるであろう。これは、特定の化合物の薬物動態/薬力学の関係に応じて、副作用の低下および効力の増強という結果をもたらす。インディプロン (A. J. Moralesら, *Abstract* 285、第15回国際薬物動態学会北米会議 (The 15th North American Meeting of the Inte 40 50

rnational Society of Xenobiotics)、カリフォルニア州サンディエゴ、2008年10月12～16日)、ML-337(C. J. Wenthurら, J. Med. Chem., 2013, 56, 5208)、およびオダナカチブ(K. Kassahunら, 国際公開第2012/112363号)は、この重水素の効果の例である。代謝の比率の低下の結果、全身クリアランスの比率を変えずに薬物の露出を増加させた、さらにその他のケースが報告された(例えばロフェコキシブ:F. Schneiderら, *Arzneim. Forsch. Drug. Res.*, 2006, 56, 295; テラプレビル:F. Maltaisら, *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993)。この効果を示す重水素化薬物は、投薬の要件の減少(例えば望ましい効果を実現するための用量数を低下または投薬量の低下)を減らすことができ、かつ/あるいは、代謝産物量の低下を生じることがある。

【0041】

10

一般式(1)の化合物は、代謝を攻撃する、複数の可能性のある場所を有することができる。物理化学的性質および代謝プロファイルに対する上記の効果を最適化するため、ある特定のパターンの1個または複数の重水素-水素交換を有する、一般式(1)の重水素含有化合物を選択することができる。特に、一般式(1)の1個または複数の重水素含有化合物の1個または複数の重水素原子は、炭素原子と結合して、かつ/または、例えばシトクロムP₄₅₀などの酵素を代謝するための攻撃の場所である、一般式(1)の化合物の位置に位置している。

【0042】

本発明の文脈において、特に指定しない限り、置換基は以下の通り定義される。

【0043】

20

アルキル自体ならびにアルコキシ、アルキルスルホニル、アルキルアミノカルボニルオキシおよびアルコキシカルボニル中の「Alk」および「アルキル」は、一般的に1～6個、好ましくは1～4個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル基であり、例としておよび好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、イソブチル(2-メチルプロパ-1-イル)、n-ペンチルおよびn-ヘキシルである。

【0044】

アルコキシは、例としておよび好ましくは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシおよびn-ヘキソキシである。

【0045】

アルキルアミノカルボニルオキシは、1個または2個の(独立に選択される)アルキル置換基を有するアルキルアミノカルボニルオキシ基である。(C₁～C₃)-アルキルアミノカルボニルオキシは、例えば、1～3個の炭素原子を有するモノアルキルアミノカルボニルオキシ基または各アルキル置換基に1～3個の炭素原子を有するジアルキルアミノカルボニルオキシ基である。好ましい例としては、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、n-プロピルアミノカルボニルオキシ、イソプロピルアミノカルボニルオキシ、tert-ブチルアミノカルボニルオキシ、n-ペンチルアミノカルボニルオキシ、n-ヘキシルアミノカルボニルオキシ、N,N-ジメチルアミノカルボニルオキシ、N,N-ジエチルアミノカルボニルオキシ、N-エチル-N-メチルアミノカルボニルオキシ、N-メチル-N-n-プロピルアミノカルボニルオキシ、N-イソプロピル-N-n-プロピルアミノカルボニルオキシ、N-tert-ブチル-N-メチルアミノカルボニル、N-エチル-N-n-ペンチルアミノ-カルボニルおよびN-n-ヘキシル-N-メチルアミノカルボニルオキシが挙げられる。

30

40

【0046】

本発明の文脈におけるアルキルスルホニルは、1～4個の炭素原子を有しスルホニル基を介して結合している直鎖または分岐アルキル基である。好ましい例としては以下が挙げられる:メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニルおよびtert-ブチルスルホニル。

【0047】

アルコキシカルボニルは、例としておよび好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカ

50

ルボニル、n - ペントキシカルボニルおよびn - ヘキソキシカルボニルである。

【0048】

本発明の文脈における炭素環は、合計3~10個の環原子および最大2個の二重結合を有する、単環式、二環式、三環式またはスピロ環式の飽和または部分不飽和炭素環である。単環式飽和炭素環は、シクロアルキルと同義的に呼ばれる。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、スピロ[2.3]ヘキシル、スピロ[2.4]ヘプチル、スピロ[2.5]オクチル、ビスシクロ[1.1.1]ペンチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デシルが挙げられる。3~6個の炭素原子を有する単環式シクロアルキルおよび7~10個の炭素原子を有する二環式または三環式飽和カルボシクリルが好まれる。好ましい例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロ[1.1.1]ペンチル、スピロ[2.5]オクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デシルが挙げられる。

10

【0049】

本発明の文脈におけるシクロアルキルは、一般的に3~8個、好ましくは3~6個の炭素原子を有する単環式飽和シクロアルキル基であり；好ましい例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。

【0050】

ヘテロシクリルは、一般的に3~10個の環原子と、最大3個、好ましくは最大2個のN、O、S、SO、SO₂の群のヘテロ原子および/またはヘテロ基とを有する単環式、多環式またはスピロ環式の、好ましくは単環式、二環式またはスピロ環式の非芳香族複素環式基である。ヘテロシクリル基は飽和であっても部分不飽和であってもよい。1個の窒素原子を有する4~6員単環式飽和ヘテロシクリル基、ならびにN、O、S、SOおよびSO₂の群の1個のさらなるヘテロ原子を有するもの、ならびに1個の窒素原子を有する6~10員二環式飽和ヘテロシクリル基、ならびにN、O、S、SOおよびSO₂の群の1個のさらなるヘテロ原子を有するものが好ましい。好ましい例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、チアジアゾリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-2-イリデン、モルホリニル、アザスピロ[2.4]ヘプチル、アザスピロ[3.3]ヘプチル、アザビスシクロ[3.1.0]ヘキシル、アザビスシクロ[3.2.1]オクチル、ペルヒドロピロロ[3,4-c]ピロリルが挙げられる。

20

30

【0051】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。

【0052】

R²、Ar¹またはQが表し得る式の基において、#¹、#²、#²；*、**および***が付けられた線の端点は炭素原子でもCH₂基でもなく、R²、Ar¹；Ar²またはQが結合しているそれぞれの原子との結合の一部である。

【0053】

本発明による化合物中の基が置換されている場合、特に指定しない限り、この基は、一置換されていても多置換されていてもよい。本発明の文脈において、2回以上生じる全ての基は互いに独立に定義される。本発明による化合物中の基が置換されている場合、特に指定しない限り、この基は、一置換されていても多置換されていてもよい。1個の置換基または2個の同一のもしくは異なる置換基による置換が好ましい。

40

【0054】

本発明の文脈において、「治療」または「治療すること」という用語は、疾患、状態、障害、傷害または健康問題の、このような状態および/またはこのような状態の症状の発達、経過または進行の阻害、遅延、検査、軽減、減弱、制限、減少、抑制、忌避または治療を含む。ここでは、「療法」は「治療」という用語と同義であると理解される。

【0055】

50

「防止」、「予防」および「妨害」という用語は本発明の文脈において同義的に使用され、疾患、状態、障害、傷害または健康問題に、あるいはこのような状態および/またはこのような状態の症状の発達または進行に罹患する、を経験する、を患うまたはこれらに有するリスクの回避または減少を指す。

【0056】

疾患、状態、障害、傷害または健康問題の治療または予防は、部分的であっても完全であってもよい。

【0057】

本発明の文脈においては、

R^1 が NR^4R^5

10

(式中、

R^4 は水素、メチル、最大三フッ素置換された($C_2 \sim C_4$)-アルキルまたは($C_3 \sim C_6$)-シクロアルキルであり、

R^5 は($C_1 \sim C_6$)-アルキル、($C_3 \sim C_6$)-シクロアルキル、3~6員飽和ヘテロシクリルまたは($C_1 \sim C_4$)-アルキルスルホニルであり、

($C_1 \sim C_6$)-アルキル、($C_3 \sim C_6$)-シクロアルキルおよび3~6員飽和ヘテロシクリルは、同一にまたは異なって、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、オキソ、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシによって最大三置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大四置換されていてもよい、

あるいは

20

R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒に、環員としてN、O、S、SOおよび/または SO_2 の群の1個または2個のさらなる同一のまたは異なるヘテロ原子を含有してもよい飽和または部分的不飽和の3~6員単環式または6~10員二環式複素環を形成し

、3~6員単環式および6~10員二環式複素環はそれぞれ、($C_1 \sim C_4$)-アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、オキソ、($C_1 \sim C_3$)-アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、シアノ、($C_1 \sim C_3$)-アルコキシカルボニル、アミノカルボニルおよびモノ-($C_1 \sim C_3$)-アルキルアミノカルボニルオキシの群から独立に選択される1~5個の置換基によって置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大四置換されていてもよく、

30

($C_1 \sim C_4$)-アルキルは、同一にまたは異なって、ヒドロキシルおよび($C_1 \sim C_3$)-アルコキシによって一置換または二置換されていてもよく、フッ素によって最大四置換されていてもよい)

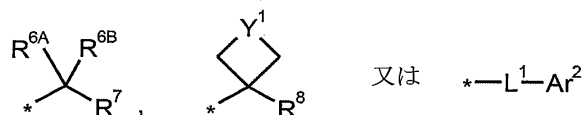
であり、

R^2 がtert-ブチル、2-メチルブチルである、

または

式

【化4】



40

(式中、

*はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

R^{6A} は水素または($C_1 \sim C_4$)-アルキルであり、

R^{6B} は水素、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルであり、

R^7 は($C_1 \sim C_4$)-アルキルまたはシクロプロピルであり、

フッ素によって、シクロプロピルは、最大四置換されていてもよく($C_1 \sim C_4$)-アルキルは、最大五置換されていてもよく、

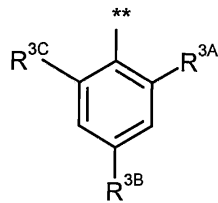
Y^1 は-(CH_2)_k-、-O- CH_2 -、- CH_2 -O-または- CH_2 -O- CH_2 -であり、

50

kは1、2または3であり、
 R^8 は最大五フッ素置換 ($C_1 \sim C_2$) - アルキルであり、
 L^1 は結合または式 $-CR^{9A}R^{9B} - (CR^{10A}R^{10B})_m -$ の基であり、
 mは0または1を表し、
 R^{9A} は水素またはメチルを表し、
 R^{9B} は水素、メチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたはトリフルオロメトキシメチルを表し、
 R^{10A} および R^{10B} は、独立に、水素またはメチルを表し、
 Ar^2 はフェニルであり、
 フェニルは同一にまたは異なって、フッ素、塩素、($C_1 \sim C_3$) - アルキル、ジフルオロメトキシメチル、トリフルオロメトキシメチルおよび/またはトリフルオロメチルによって一~三置換されていてもよい)の基である、
 あるいは
 7~10員二環式または三環式炭素環であり、
 7~10員二環式または三環式炭素環が同一にまたは異なって、($C_1 \sim C_3$) - アルキルおよびトリフルオロメチルによって最大三置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大四置換されていてもよく、
 Ar^1 が式
 【化5】

10

20



(式中、
 * * は窒素原子との結合部位を示し、
 R^{3A} はフッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり、
 R^{3B} は水素またはフッ素であり、
 R^{3C} は水素、フッ素または塩素である)の基である、
 式(1)の化合物、およびそのN - オキシド、塩、溶媒和物、N - オキシドの塩およびN - オキシドまたは塩の溶媒和物が好まれる。

30

【0058】

本発明の文脈においては、
 R^1 が NR^4R^5
 (式中、
 R^4 は水素またはメチルであり、
 R^5 は($C_1 \sim C_4$) - アルキルまたはメチルスルホニルであり、
 ($C_1 \sim C_4$) - アルキルはヒドロキシルによって最大二置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大三置換されていてもよい、
 あるいは
 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒に、環員としてN、O、S、S OおよびSO₂の群の1個または2個のさらなるヘテロ原子を含有してもよい飽和または部分的不飽和の4~6員単環式または6~10員二環式複素環を形成し、
 4~6員単環式および6~10員二環式複素環はそれぞれ、($C_1 \sim C_3$) - アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシル、オキソ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、シ

40

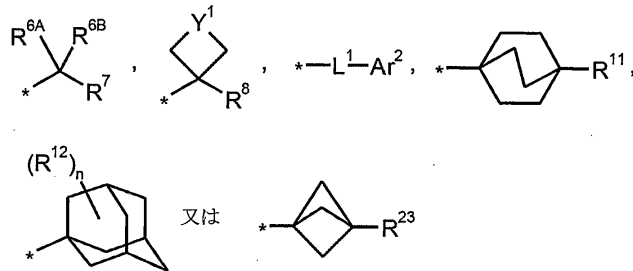
50

アノ、メトキシカルボニル、アミノカルボニルおよびモノメチルアミノカルボニルオキシの群から独立に選択される1~5個の置換基によって置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大四置換されていてもよい)

であり、

R^2 が式

【化6】



10

(式中、

*はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

R^{6A} は水素またはメチルであり、

R^{6B} は水素、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、シクロプロピル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルであり、

R^7 は $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、シクロプロピルまたはシクロブチルであり、

$(C_1 \sim C_4)$ -アルキルはフッ素によって最大五置換されていてもよく、

Y^1 は $-(CH_2)_k-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ または $-CH_2-O-CH_2-$ であり、
kは0、1、2または3であり、

R^8 はメチル、トリフルオロメチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルであり、

L^1 は結合または式 $-CR^{9A}R^{9B}-$ の基であり、

R^{9A} は水素またはメチルを表し、

R^{9B} は水素、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルを表し、

Ar^2 はフェニルであり、

同一にまたは異なって、フッ素、塩素、メチルおよび/またはトリフルオロメチルによって一置換または二置換されていてもよく、

R^{11} 、 R^{12} および R^{23} はそれぞれ独立に、水素、フッ素、メチル、エチルまたはトリフルオロエチルであり、

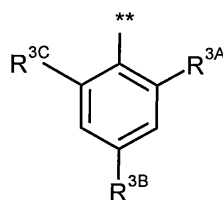
nは数字1または2であり、

置換基 R^{11} 、 R^{12} または R^{23} の1つが各場合で2回生じる場合、その定義は独立に、同じであっても異なってもよい)

の基であり、

Ar^1 が式

【化7】



40

(式中、

**は窒素原子との結合部位を示し、

R^{3A} はフッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり、

R^{3B} は水素またはフッ素であり、

R^{3C} は水素、フッ素または塩素である)

50

の基である、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物が好まれる。

【0059】

本発明の文脈においては、

R^1 が NR^4R^5

(式中、

R^4 は水素またはメチルであり、

R^5 は($C_1 \sim C_4$)-アルキルまたはメチルスルホニルであり、

($C_1 \sim C_4$)-アルキルはヒドロキシルによって置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大三置換されていてもよい、

あるいは

R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、環員としてN、O、S、SOおよび SO_2 の群の1個のさらなるヘテロ原子を含有してもよい飽和の4~6員単環式または6~10員二環式複素環を形成し、

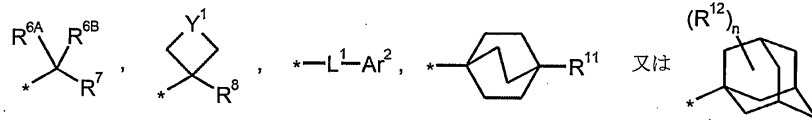
4~6員単環式および6~10員二環式複素環はそれぞれ、($C_1 \sim C_3$)-アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシル、オキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、シアノ、メトキシカルボニル、アミノカルボニルおよびモノメチルアミノカルボニルオキシの群から独立に選択される1~4個の置換基によって置換されていてもよく、さらにフッ素によって最大四置換されていてもよい)

であり、

R^2 がtert-ブチルである、

または式

【化8】



(式中、

*はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

R^{6A} は水素またはメチルであり、

R^{6B} は水素、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルであり、

R^7 は($C_1 \sim C_4$)-アルキルまたはシクロプロピルであり、

($C_1 \sim C_4$)-アルキルはフッ素によって最大五置換されていてもよく、

Y^1 は $-(CH_2)_k-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ または $-CH_2-O-CH_2-$ であり、

k は1、2または3であり、

R^8 はメチルまたはトリフルオロメチルであり、

L^1 は結合または式 $-CR^{9A}R^{9B}-$ の基であり、

R^{9A} は水素またはメチルを表し、

R^{9B} は水素、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルを表し、

Ar^2 はフェニルであり、

同一にまたは異なって、フッ素、塩素、メチルおよび/またはトリフルオロメチルによって一置換または二置換されていてもよく、

R^{11} および R^{12} は独立に、水素、フッ素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり、

n は数字1または2であり、

置換基 R^{12} が2回生じる場合、その定義は同じであっても異なってもよい)

の基であり、

Ar^1 が式

10

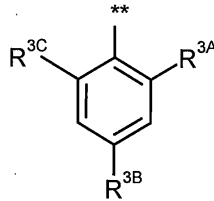
20

30

40

50

【化9】



(式中、

$**$ は窒素原子との結合部位を示し、

R^{3A} はフッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり、

R^{3B} は水素またはフッ素であり、

R^{3C} は水素、フッ素または塩素である)

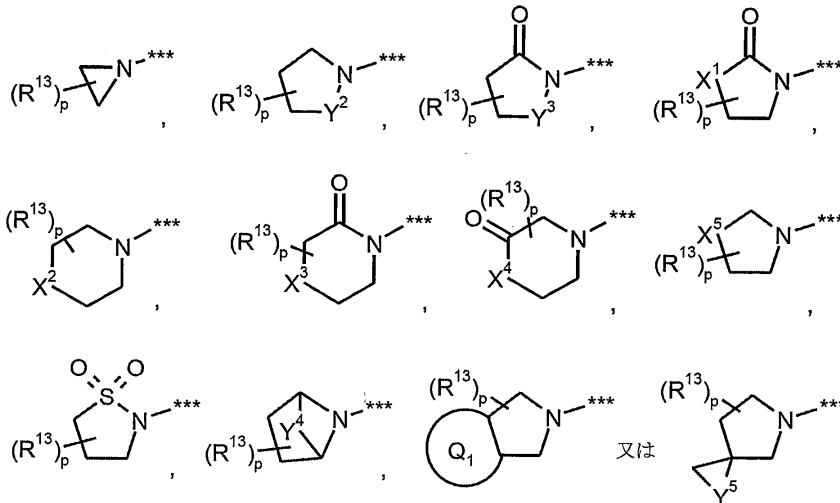
の基である、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物が好まれる。

【0060】

本発明の特定の実施形態は、 R^1 が式

【化10】



(式中、

$***$ はピリジン環の炭素原子との結合部位を示し、

Y^2 および Y^3 は独立に、結合、 $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ であり、

Y^4 は $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ または $-CH_2-O-CH_2-$ であり、

Y^5 は $-CF_2-$ であり、

X^1 、 X^3 および X^4 は独立に、 $-O-$ または $-NH-$ であり、

X^2 は $-O-$ または $-NR^{14}-$ であり、

R^{14} は水素、 $(C_1 \sim C_3)$ -アルコキシカルボニルまたはアミノカルボニルであり、

X^5 は $S(O)_t$ であり、

t は0、1または2であり、

環 Q_1 は、それが結合している原子と一緒に、3員飽和炭素環を形成し、

3員飽和炭素環はヒドロキシルまたはヒドロキシメチルによって一置換されていてもよく、またはフッ素で最大二置換されていてもよい、

または式

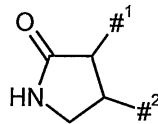
10

20

30

40

【化 1 1】



(式中、

#¹および#²はピロリジン環の炭素原子との結合部位を示す)

の基であり、

R¹³はフッ素、(C₁~C₃)-アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、シアノ、メトキシカルボニルまたはモノメチルアミノカルボニルオキシであり、

pは数字0、1、2、3または4であり、

置換基R^{13D}、R^{13E}およびR^{13F}が2回以上生じる場合、その定義はそれぞれ同じであっても異なってもよい)

の基である、式(1)の化合物を包含する。

【0061】

本発明の文脈においては、

R¹がNR⁴R⁵

(式中、

R⁴は水素またはメチルであり、

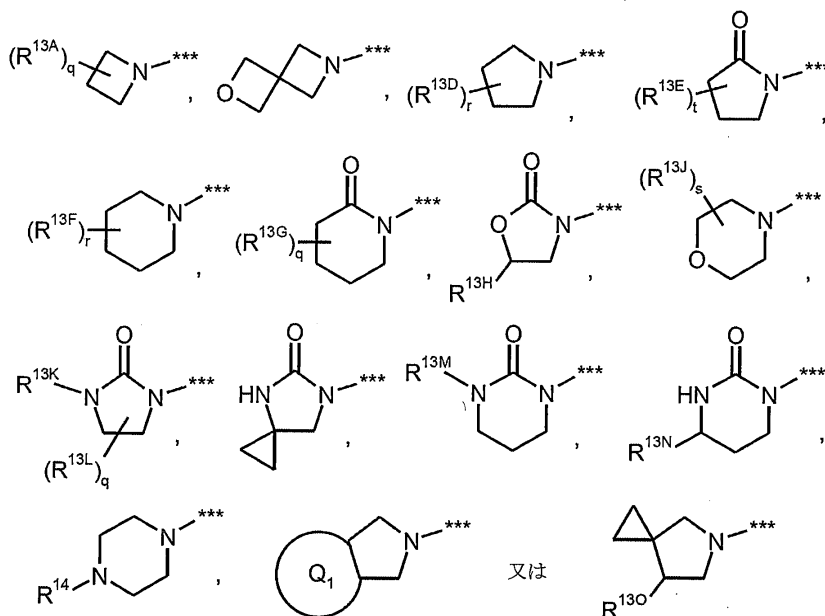
R⁵はメチル、イソプロピル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-ヒドロキシエチルまたは2-ヒドロキシプロピルである)

である、

あるいは

窒素原子を介して結合した4~6員単環式または6~8員二環式複素環であり、式

【化 1 2】



(式中、

***はピロリジン環の炭素原子との結合部位を示し、

環Q₁は式

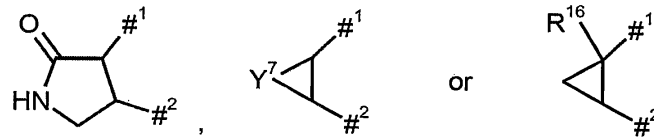
10

20

30

40

【化13】



(式中、

#¹および#²はピロリジン環の炭素原子との結合部位を示し、

Y⁷は -CF₂ - または -CHR¹⁵ - であり、

R¹⁵はメトキシメチルを表し、

R¹⁶はヒドロキシルである)

の基であり、

R^{13A}はフッ素、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メチル、トリフルオロメチルまたはメトキシであり、

R^{13D}は水素、フッ素、メチル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシまたはジフルオロメトキシであり、

R^{13E}は水素、フッ素、メチル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチルまたはメトキシであり、

R^{13F}はフッ素、メチル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチルまたはシアノであり、

R^{13G}はフッ素またはヒドロキシルであり、

R^{13H}は水素、メチル、ヒドロキシメチル、アミノカルボニルまたはメトキシカルボニルであり、

R^{13J}は、オキソ、ヒドロキシメチルまたはジフルオロメチルであり、

R^{13K}は水素、メチルまたは2-ヒドロキシエチルであり、

R^{13L}は水素またはメチルであり、

R^{13M}はエチル、2-ヒドロキシエチルまたはシアノであり、

R^{13N}は水素またはエチルであり、

R^{13O}は水素またはヒドロキシルであり、

R¹⁴は、メチル、メトキシカルボニルまたはアミノカルボニルであり、

qは数字0、1または2であり、

rは数字0、1、2または3であり、

sは数字0または1であり、

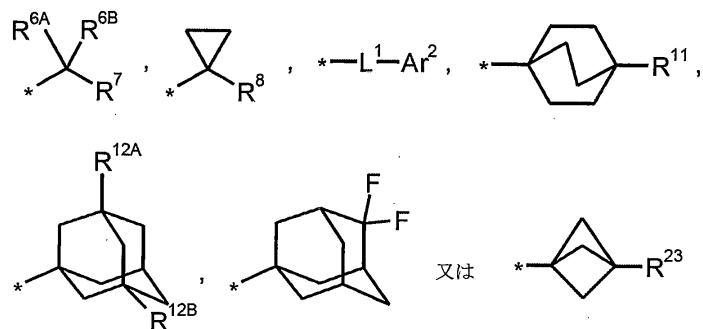
tは数字0、1、2、3または4であり、

置換基R^{13A}、R^{13D}、R^{13E}、R^{13F}、R^{13G}、R^{13J}およびR^{13L}が2回以上生じる場合、その定義はそれぞれ同じであっても異なってもよい)

のものであり、

R²が式

【化14】



(式中、

*はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

10

20

30

40

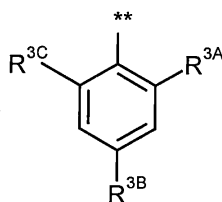
50

R^{6A} は水素またはメチルであり、
 R^{6B} はメチル、エチル、シクロプロピル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルであり、
 R^7 はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、2-メチルプロパ-1-イル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチルまたはシクロプロピルであり、
 R^8 は2,2,2-トリフルオロエチルであり、
 L^1 は結合または式 $-CR^{9A}R^{9B}-$ の基であり、
 R^{9A} は水素またはメチルを表し、
 R^{9B} は水素、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルを表し、
 Ar^2 はフェニルであり、
 同一にまたは異なって、フッ素、塩素、メチルおよび/またはトリフルオロメチルによって一置換または二置換されていてもよく、
 R^{11} は水素、フッ素またはメチルであり、
 R^4 は水素、フッ素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり、
 R^{12B} は水素またはフッ素であり、
 R^{23} は水素、フッ素またはトリフルオロメチルである)
 の基であり、
 Ar^1 が式

10

【化15】

20



(式中、

* * は窒素原子との結合部位を示し、

 R^{3A} はフッ素または塩素であり、 R^{3B} は水素またはフッ素であり、 R^{3C} は水素、フッ素または塩素である)

の基である、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物が好まれる。

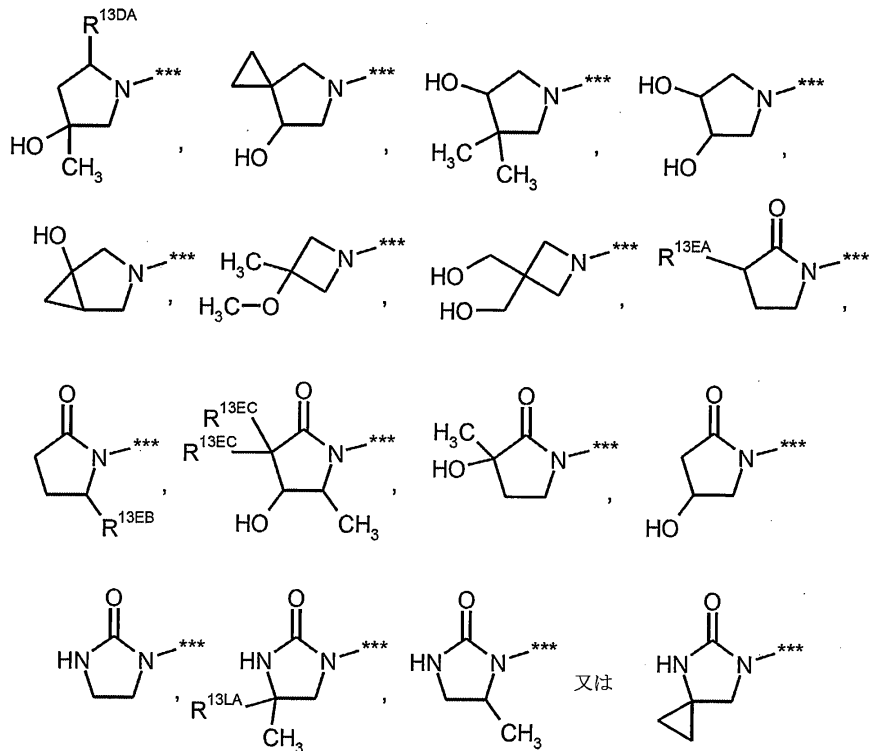
【0062】

本発明の文脈においては、

 R^1 が式

30

【化 1 6】



10

20

(式中、

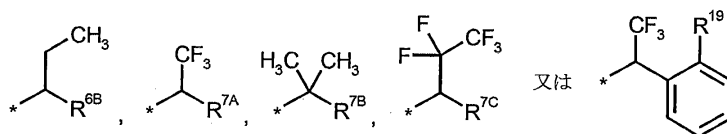
*** はピリジン環の炭素原子との結合部位を示し、

R^{13DA} は水素またはメチルであり、R^{13EA} はヒドロキシルまたはヒドロキシメチルであり、R^{13EB} はメチルまたはヒドロキシメチルであり、R^{13EC} は水素またはメチルであり、R^{13LA} は水素またはメチルである)

の基であり、

R² が式

【化 1 7】



(式中、

* はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

R^{6B} はトリフルオロメチルであり、R^{7A} はメチル、エチル、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルであり、R^{7B} はトリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルであり、R^{7C} はメチルまたはエチルであり、R¹⁹ は塩素である)

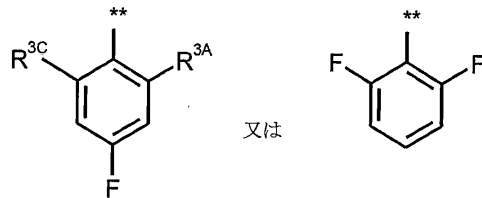
の基であり、

Ar¹ が式

30

40

【化 1 8】



(式中、

** は窒素原子との結合部位を示し、

R^{3A}はフッ素または塩素であり、

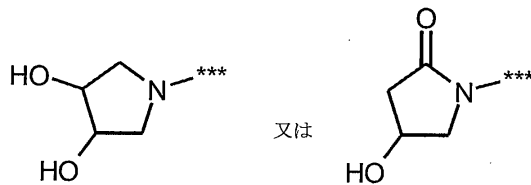
R^{3C}は水素またはフッ素である)

の基である、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物が特に好まれる。本発明の文脈においては、

R¹が式

【化 1 9】



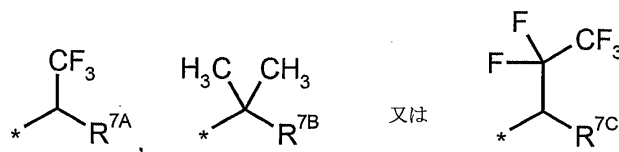
(式中、

*** はピリジン環の炭素原子との結合部位を示す)

の基であり、

R²が式

【化 2 0】



(式中、

* はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

R^{7A}はエチル、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルであり、

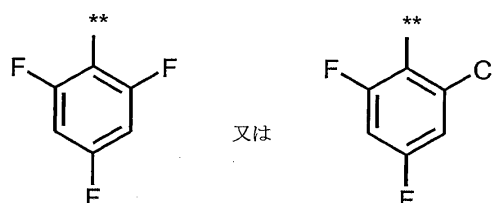
R^{7B}はトリフルオロメチルであり、

R^{7C}はメチルまたはエチルである)

の基であり、

Ar¹が式

【化 2 1】



10

20

30

40

50

(式中、

**は窒素原子との結合部位を示す)

の基である、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物が極めて特に好まれる

【0063】

本発明の文脈においては、

R^1 が NR^4R^5

(式中、

R^4 は水素またはメチルであり、

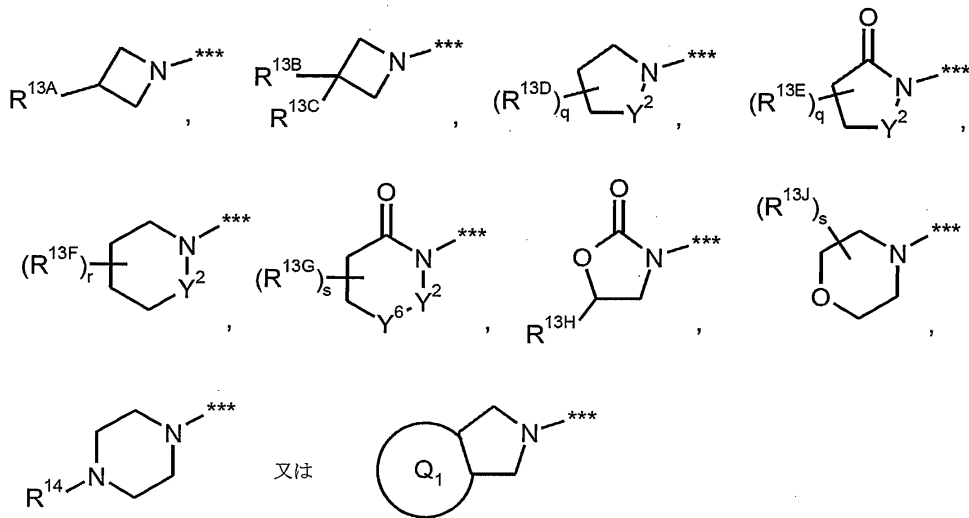
R^5 はメチル、イソプロピル、2,2-ジフルオロエチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルである)

である、

あるいは

窒素原子を介して結合した4~6員単環式または6~8員二環式複素環であり、式

【化22】



(式中、

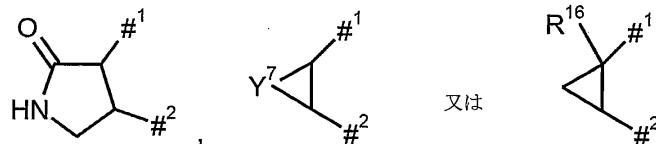
***はピリジン環の炭素原子との結合部位を示し、

Y^2 は $-CH_2-$ であり、

Y^6 は $-CH_2-$ または $-CF_2-$ であり、

環 Q_1 は式

【化23】



(式中、

#¹および#²はピロリジン環の炭素原子との結合部位を示し、

Y^7 は $-CH_2-$ または $-CHR^{15}-$ であり、

R^{15} はメトキシメチルを表し、

R^{16} はヒドロキシルである)

の基であり、

R^{13A} はフッ素、ヒドロキシルまたはヒドロキシメチルであり、

R^{13B} はヒドロキシルであり、

10

20

30

40

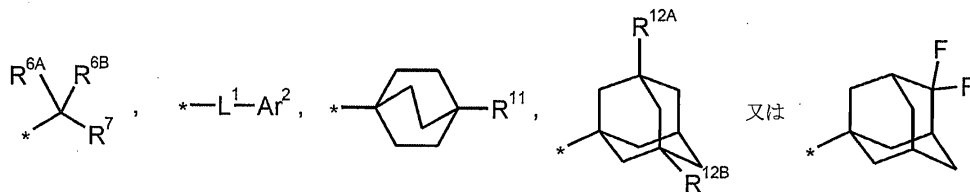
50

R^{13C} はトリフルオロメチルであり、
 R^{13D} はフッ素、メチル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシまたはジフルオロメトキシであり、
 R^{13E} はフッ素、メチル、ヒドロキシルまたはメトキシであり、
 R^{13F} はフッ素、メチル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチルまたはシアノであり、
 R^{13G} はヒドロキシルであり、
 R^{13H} は水素、メチル、ヒドロキシメチルまたはメトキシカルボニルであり、
 R^{13J} はヒドロキシメチルまたはジフルオロメチルであり、
 R^{14} はメトキシカルボニルまたはアミノカルボニルであり、
 q は数字0、1または2であり、
 r は数字0、1、2または3であり、
 s は数字0または1であり、
 置換基 R^{13D} 、 R^{13E} および R^{13F} が2回以上生じる場合、その定義はそれぞれ同じであっても異なってもよい)

10

のものであり、
 R^2 がtert-ブチルである、
 または

式
 【化24】



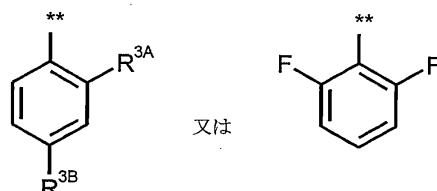
20

(式中、
 $*$ はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、
 R^{6A} は水素またはメチルであり、
 R^{6B} はトリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルであり、
 R^7 はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、2-メチルプロパ-
 1-イル、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルであり、
 L^1 は結合または式 $-CR^9AR^9B-$ の基であり、
 R^9A は水素またはメチルを表し、
 R^9B は水素、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルを表し、
 Ar^2 はフェニルであり、
 同一にまたは異なって、フッ素、塩素、メチルおよび/またはトリフルオロメチルによ
 って一置換または二置換されていてもよく、
 R^{11} は水素、フッ素またはメチルであり、
 R^{12A} は水素、フッ素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり、
 R^{12B} は水素またはフッ素である)

30

40

の基であり、
 Ar^1 が式
 【化25】



50

(式中、

** は窒素原子との結合部位を示し、

R^{3A} はフッ素または塩素であり、

R^{3B} は水素またはフッ素である)

の基である、

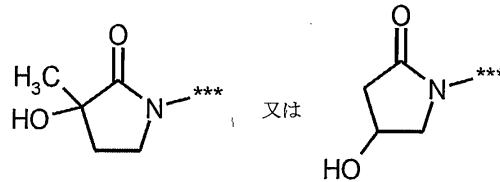
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物が好まれる。

【0064】

本発明の文脈においては、

R^1 が式

【化26】



10

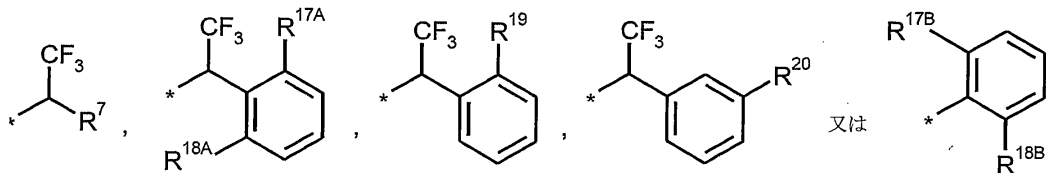
(式中、

*** はピリジン環の炭素原子との結合部位を示す)

の基であり、

R^2 が式

【化27】



20

(式中、

* はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

R^7 はエチルまたはシクロプロピルであり、

R^{17A} はフッ素または塩素であり、

R^{18A} はフッ素であり、

R^{17B} および R^{18B} はそれぞれ塩素であり、

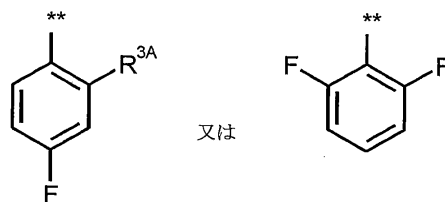
R^{19} はフッ素または塩素であり、

R^{20} はフッ素である)

の基であり、

Ar^1 が式

【化28】



40

(式中、

** は窒素原子との結合部位を示し、

R^{3A} はフッ素または塩素である)

の基である、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物が好まれる。本発明の

50

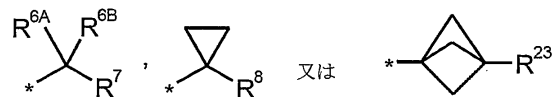
さらなる特定の実施形態は、
 R^2 がtert-ブチルである、
 または
 式
 【化29】



(式中、
 *はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、
 R^{6A} は水素またはメチルであり、
 R^{6B} はトリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルであり、
 R^7 はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、2-メチルプロパ-1-イル、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルであり、
 L^1 は結合または式 $-CR^{9A}R^{9B}-$ の基であり、
 R^{9A} は水素またはメチルを表し、
 R^{9B} は水素、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルを表し、
 Ar^2 はフェニルであり、
 同一にまたは異なって、フッ素、塩素、メチルおよび/またはトリフルオロメチルによ
 って一置換または二置換されていてもよい)
 の基である、
 式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0065】

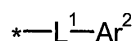
本発明のさらなる特定の実施形態は、
 R^2 が式
 【化30】



(式中、
 *はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、
 R^{6A} は水素またはメチルであり、
 R^{6B} はメチル、エチル、シクロプロピル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルであり、
 R^7 はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、2-メチルプロパ-1-イル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチルまたはシクロプロピルであり、
 R^8 は2,2,2-トリフルオロエチルであり、
 R^{23} は水素、フッ素またはトリフルオロメチルである)
 の基である、
 式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0066】

本発明のさらなる特定の実施形態は、
 R^2 が式
 【化31】



(式中、

10

20

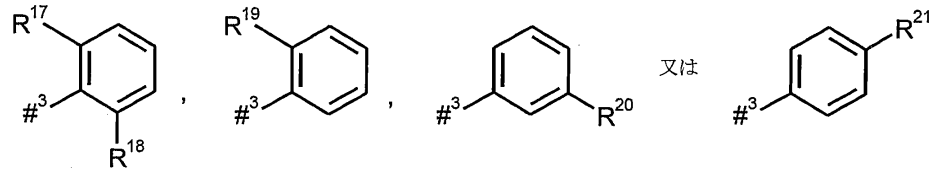
30

40

50

* はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、
 L^1 は結合または式 $-CR^{9A}R^{9B}-$ の基であり、
 R^{9A} は水素を表し、
 R^{9B} は水素、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルを表し、
 Ar^2 はフェニルである、
 あるいは
 式

【化 3 2】



10

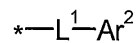
(式中、
 $\#^3$ は結合部位を示し、
 R^{17} および R^{19} は独立に、フッ素、塩素、メチルまたはトリフルオロメチルを表し、
 R^{18} 、 R^{20} および R^{21} は独立に、フッ素、塩素またはメチルを表す)
 の基である)
 の基である、
 式 (1) の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

20

【0067】

本発明のさらなる特定の実施形態は、
 R^2 が式

【化 3 3】



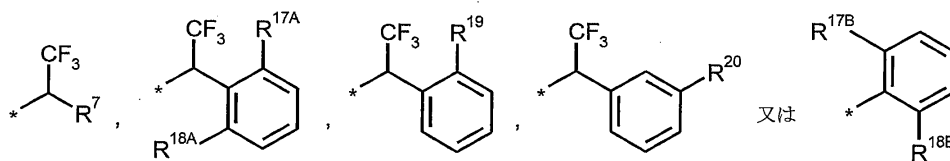
(式中、
 * はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、
 L^1 は結合または式 $-CR^{9A}R^{9B}-$ の基であり、
 R^{9A} は水素を表し、
 R^{9B} はメチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシメチルを表す)
 の基である、
 式 (1) の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

30

【0068】

本発明のさらなる特定の実施形態は、
 R^2 が式

【化 3 4】



40

(式中、
 * はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、
 R^7 はエチルまたはシクロプロピルであり、
 R^{17A} はフッ素または塩素であり、
 R^{18A} はフッ素であり、
 R^{17B} および R^{18B} はそれぞれ塩素であり、

50

R¹⁹はフッ素または塩素であり、
R²⁰はフッ素である)

の基である、

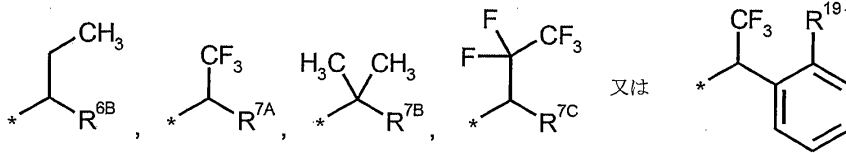
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0069】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

R²が式

【化35】



10

(式中、

*はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

R^{6B}はトリフルオロメトキシメチルであり、

R^{7A}はメチル、エチル、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルであり、

R^{7B}はトリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルであり、

20

R^{7C}はメチルまたはエチルであり、

R¹⁹は塩素である)

の基である、

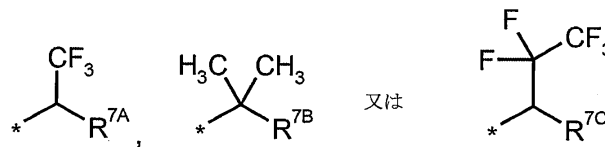
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0070】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

R²が式

【化36】



30

(式中、

*はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

R^{7A}はエチル、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルであり、

R^{7B}はトリフルオロメチルであり、

R^{7C}はメチルまたはエチルである)

の基である、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

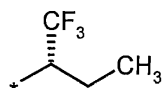
40

【0071】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

R²が式

【化37】



(式中、

*はアミド部分の窒素原子との結合部位を示す)

50

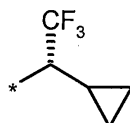
の(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イルである、
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0072】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

R²が式

【化38】



10

(式中、

*はアミド部分の窒素原子との結合部位を示す)

の(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチルである、
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0073】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

R²が1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イルである、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0074】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

R²が3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタン-2-イルである、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0075】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

R²が1,1,1,2,2-ペンタフルオロペンタン-3-イルである、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0076】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

R²が1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イルである、

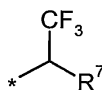
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0077】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

R²が式

【化39】



30

(式中、

*はアミド部分の窒素原子との結合部位を示し、

R⁷はエチルまたはシクロプロピルである)

の基である、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

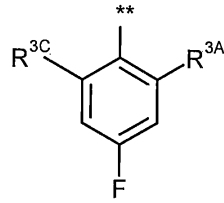
【0078】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

Ar¹が式

40

【化40】



(式中、

**は窒素原子との結合部位を示し、

R^{3A}はフッ素または塩素であり、

R^{3C}は水素またはフッ素である)

の基である、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

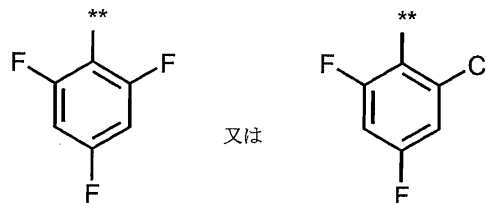
10

【0079】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

Ar¹が式

【化41】



20

(式中、

**は窒素原子との結合部位を示す)

の基である、

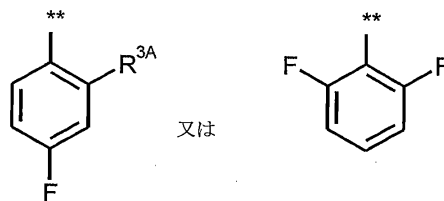
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0080】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

Ar¹が式

【化42】



40

(式中、

**は窒素原子との結合部位を示し、

R^{3A}はフッ素または塩素である)

の基である、

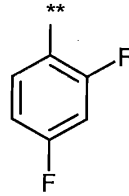
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0081】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

Ar¹が式

【化 4 3】



(式中、

** は窒素原子との結合部位を示す)

の基である、

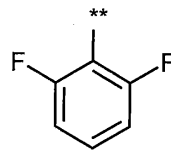
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0082】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

Ar¹が式

【化 4 4】



(式中、

** は窒素原子との結合部位を示す)

の基である、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0083】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

R¹がNR⁴R⁵

(式中、

R⁴は水素またはメチルであり、

R⁵はメチル、イソプロピル、2,2-ジフルオロエチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルである)

である、

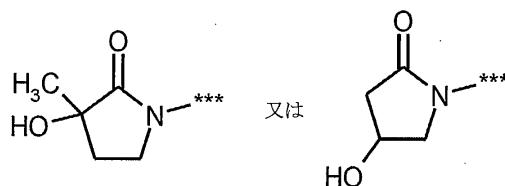
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0084】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

R¹が式

【化 4 5】



(式中、

*** はピリジン環の炭素原子との結合部位を示す)

の基である、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0085】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

10

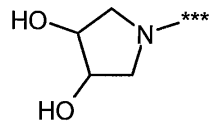
20

30

40

50

R¹が式
【化46】



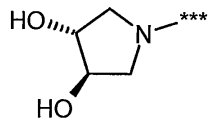
(式中、
***はピリジン環の炭素原子との結合部位を示す)
の基である、
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

10

【0086】

本発明のさらなる特定の実施形態は、
R¹が式

【化47】



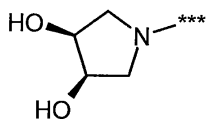
(式中、
***はピリジン環の炭素原子との結合部位を示す)
のトランス - (3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イルである、
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

20

【0087】

本発明のさらなる特定の実施形態は、
R¹が式

【化48】



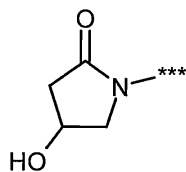
(式中、
***はピリジン環の炭素原子との結合部位を示す)
のシス - (R, S) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イルである、
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

30

【0088】

本発明のさらなる特定の実施形態は、
R¹が式

【化49】



(式中、
***はピリジン環の炭素原子との結合部位を示す)
の基である、

50

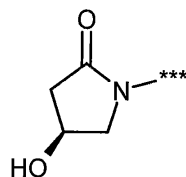
式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0089】

本発明のさらなる特定の実施形態は、

R¹が式

【化50】



10

(式中、

***はピリジン環の炭素原子との結合部位を示す)

の(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イルである、

式(1)の化合物、およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を包含する。

【0090】

指定されている基の特定の組み合わせにかかわらず、基の特定の組み合わせまたは好ましい組み合わせにおいて指定されている個々の基の定義はまた、他の組み合わせの基の定義によって所望のように置き換えられる。

【0091】

上記の好ましい範囲および実施形態の2つ以上の組み合わせが極めて特に好ましい。

【0092】

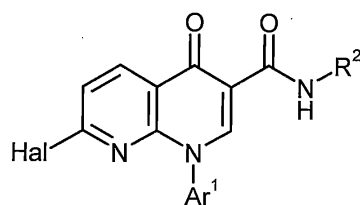
好ましい、特に好ましいおよび極めて特に好ましいとして指定される基の定義を共に式(1)の化合物および対応して全ての中間に適用する。

【0093】

本発明はさらに、本発明による式(1)の化合物を調製する方法であって、

[A]式(II)

【化51】



(II)

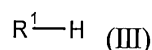
30

(式中、R²およびAr¹は上に示される定義を有し、

Halはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくは塩素である)

の化合物を、式(III)

【化52】

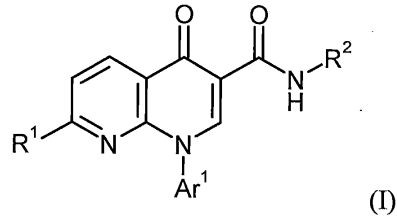


40

(式中、R¹は上に示される定義を有する)

の化合物と反応させて、式(1)

【化53】



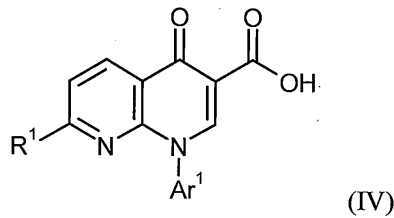
(式中、 R^1 、 R^2 および Ar^1 は上に示される定義を有する)
の本発明のカルボキサミドを得る、

10

または

【B】式(IV)

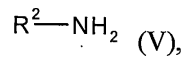
【化54】



(式中、 R^1 および Ar^1 は上に示される定義を有する)
の化合物を式(V)

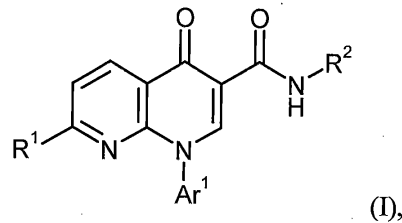
20

【化55】



(式中、 R^2 は上に示される定義を有する)
の化合物と反応させて、式(I)

【化56】



30

(式中、 R^1 、 R^2 および Ar^1 は上に示される定義を有する)
の本発明のカルボキサミドを得て、

適宜、このようにして得られた式(I)の化合物をそれらのエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーに分離する、ならびに/あるいは適切な(i)溶媒および/または(ii)塩基もしくは酸でそれらの溶媒和物、塩および/または塩の溶媒和物に変換することを特徴とする方法を提供する。

40

【0094】

反応(II)+(III) (I)は、求核置換反応または遷移金属媒介カップリング反応を介して行うことができる。

【0095】

求核置換反応は、好ましくは塩基の存在下で行う。プロセスステップ(II)+(III)

(I)に適した塩基は、慣用的無機または有機塩基である。これらには、好ましくはアルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩(炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸

50

カリウムまたは炭酸セシウムなど)、アルカリ金属アルコキシド(ナトリウムメトキシドもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドもしくはカリウムエトキシド、またはリチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシドもしくはカリウムtert-ブトキシドなど)、アルカリ金属水素化物(水素化ナトリウムまたは水素化カリウムなど)、アミド(ナトリウムアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドなど)、または有機アミン(N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)など)が含まれる。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)を使用することが好まれる。反応は、一般的に0 ~ +100 の温度範囲内で、好ましくは+23 ~ +80 で行う。

10

【0096】

プロセスステップ(II) (III) (I)のための不活性溶媒は、例えば、エーテル(ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテルなど)、炭化水素(ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉱油留分など)、八口炭化水素(ジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレンまたはクロロベンゼンなど)、または他の溶媒(アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)またはN-メチルピロリドン(NMP)など)である。言及する溶媒の混合物を使用することも同様に可能である。ジメチルホルムアミド(DMF)またはN-メチルピロリドン(NMP)を用いることが好まれる。

20

【0097】

好ましい実施形態では、プロセスステップ(II) + (III) (I)のための遷移金属媒介カップリング反応を、パラジウム触媒の存在下で行う。適切なパラジウム触媒は、例えば、場合により適切なホスフィン配位子、例えばトリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(X-Phos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシピフェニル(S-Phos)、1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン(Q-Phos)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(キサントホス)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフル(BINAP)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニルまたは2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニルと組み合わせた、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)クロリド、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)または[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロリドである。

30

【0098】

パラジウム触媒カップリング反応(II) + (III) (I)は、一般的に塩基の存在下で行う。適切な塩基は、特に、アルカリ金属炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなど)、アルカリ金属リン酸塩(リン酸ナトリウムまたはリン酸カリウムなど)、アルカリ金属フッ化物(フッ化カリウムまたは塩化セシウムなど)、またはアルカリ金属tert-ブトキシド(ナトリウムtert-ブトキシドまたはカリウムtert-ブトキシドなど)である。マイクロ波装置を用いた加熱が有利となり得る場合、+80 ~ +200、好ましくは+80 ~ +150 の温度範囲内で、不活性溶媒、例えば、トルエン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)またはその混合物中で反応を行う。

40

【0099】

50

このカップリング反応には、酢酸パラジウム(II)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサントゲン(キサントホス)および炭酸セシウムまたは炭酸カリウムからなる触媒配位子/塩基系および溶媒としての1,4-ジオキサンを使用することが好まれる。

【0100】

カップリング反応(II)+(III) (I)は、さらに好ましい実施態様では、酸化銅(I)、臭化銅(I)またはヨウ化銅(I)などの銅(I)触媒を用いて、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアミン、8-ヒドロキシキノリンまたは1,10-フェナントロリンなどの銅配位子、および炭酸カリウム、炭酸セシウムまたはビス(テトラエチルアンモニウム)カーボネートなどの無機または有機炭酸塩基の存在下で行うことができる。この反応に適した不活性溶媒は、特に、場合により水を添加した、トルエン、キシレン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)またはこれらの混合物である。ジメチルホルムアミド中ヨウ化銅(I)、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアミンおよび炭酸カリウムからなる系を使用することが好まれる。反応は、一般的に+50 ~ +200 の温度範囲内で、好ましくは+60 ~ +150 で行う。

10

【0101】

カップリング反応(IV)+(V) (I) [アミド形成]は、縮合剤もしくは活性化剤を用いて直接経路によって、または(IV)から得ることができるカルボニルクロリド、カルボン酸エステルもしくはカルボニルイミダゾリドの中間段階を介して行うことができる。

20

【0102】

適した縮合剤または活性化剤は、例えば、場合によりさらなる補助剤(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)またはN-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)など)、および塩基としてのアルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム)または四級アミン塩基(トリエチルアミン、N-メチルモルホリン(NMM)、N-メチルピペリジン(NMP)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、ピリジンもしくは4-N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP))と組み合わせた、カルボジイミド(N,N'-ジエチル-、N,N'-ジプロピル-、N,N'-ジイソプロピル-、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)もしくはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)など)、ホスゲン誘導体(N,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、クロロギ酸イソプロピルもしくはクロロギ酸イソブチルなど)、1,2-オキサゾリウム化合物(2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウム3-硫酸塩もしくは2-tert-ブチル-5-メチルイソオキサゾリウム過塩素酸塩など)、アシルアミノ化合物(2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリンなど)、クロレナミン(chloroenammine)(1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロパ-1-エン-1-アミンなど)、1,3,5-トリアジン誘導体(4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリドなど)、リン化合物(n-プロパンホスホン酸無水物(PPA)、ジエチルシアノホスホネート、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホリルクロリド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートもしくはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)など)、またはウロニウム化合物(O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、O-(1H-6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TCTU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)もしくは2-(2-オキソ-1-(2H)-ピリジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TPTU)など)である。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)と組み合わせたO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イ

30

40

50

ル) -N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) およびN - メチルモルホリン (NMM) と組み合わせたイソプロピルクロロホルレートおよびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) と組み合わせたベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) が好ましく使用される縮合剤または活性化剤である。

【0103】

式 (IV) から得ることができるカルボニルクロリドまたはカルボニルイミダゾリドを介した二段階反応の場合、アミン成分 (V) とのカップリングを、慣用的な塩基、例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム、トリエチルアミン、DIPEA、N - メチルモルホリン (NMM)、N - メチルピペリジン (NMP)、ピリジン、2, 6 - ジメチルピリジン、4 - N, N - ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、1, 5 - ジアザビシクロ [4.3.0] ノナ - 5 - エン (DBN)、ナトリウムメトキシドもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドもしくはカリウムエトキシド、ナトリウムtert - ブトキシドもしくはカリウムtert - ブトキシド、または水素化ナトリウムもしくは水素化カリウムの存在下で行う。

10

【0104】

カルボニルイミダゾリド自体は、(II) とN, N' - カルボニルジイミダゾール (CDI) の、対応する比較的高沸点の溶媒、例えばN, N - ジメチルホルムアミド (DMF) 中、高温 (+60 ~ +150) での反応によって既知の方法によって得ることができる。カルボニルクロリドの調製は、ジクロロメタンまたはTHFなどの不活性溶媒中、塩化チオニルまたは塩化オキサリルで(II) を処理することによって慣用的な方法で達成される。

20

【0105】

言及されるカップリング反応のための不活性溶媒は、使用される方法により、例えば、エーテル (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtert - ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタンもしくはビス (2 - メトキシエチル) エーテルなど)、炭化水素 (ベンゼン、トルエン、キシレン、ペンタン、ヘキサンもしくはシクロヘキサンなど)、ハロ炭化水素 (ジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン、トリクロロエチレンもしくはクロロベンゼンなど)、または極性非プロトン性溶媒 (アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、アセトニトリル、ブチロニトリル、ピリジン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N' - ジメチルプロピレン尿素 (DMPU) もしくはN - メチルピロリドン (NMP) など) である。このような溶媒の混合物を使用することも可能である。N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) を使用することが好まれる。カップリングは、一般的に0 ~ +130 の温度範囲内で、好ましくは+20 ~ +30 で行う。

30

【0106】

好ましいカップリング方法は、縮合または活性化剤を用いた(II) とアミン化合物 (II I) との直接反応である。

【0107】

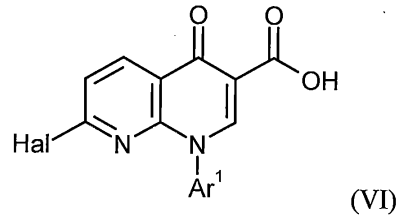
(IV) から得ることができるカルボン酸エステルを介した二段階反応レジームの場合、カップリングを活性化アミン成分 (V) を用いて行うことができる。アミン成分 (V) を、好ましくは、トリメチルアルミニウムとの反応によって活性化する (Tetrahedron Lett. 1977, 18, 4171 ~ 4174参照)。不活性溶媒としてジクロロメタン (DCM) を使用することが好まれる。カップリングは、一般的に0 ~ +130 の温度範囲内で、好ましくは室温で行う。

40

【0108】

式 (II) の化合物は、式 (VI)

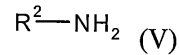
【化57】



(式中、HalおよびAr¹は上に示される定義を有する)
のカルボン酸化合物を式(V)

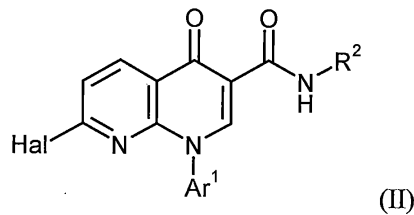
10

【化58】



(式中、R²は上に示される定義を有する)
の化合物と反応させて、式(II)

【化59】



20

(式中、Hal、R¹、R²およびAr¹は上に示される定義を有する)
の本発明のカルボキサミドを得ることによって調製することができる。カップリング反応(VI) + (V) (II) [アミド形成]は、縮合剤もしくは活性化剤を用いて直接経路によって、または反応(IV) + (V) (I)について既に記載される条件および試薬と同様に(VI)から得ることができるカルボニルクロリド、カルボン酸エステルもしくはカルボニルイミダゾリドの中間段階を介して行うことができる。

30

【0109】

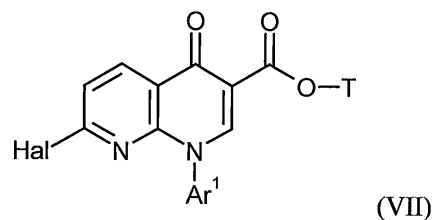
(II)を得るためのカップリング反応においてHATUを活性化剤として使用する場合、一般式(II)の個々の定義される生成物、または「HATU付加物」との混合物のいずれかを得ることが可能である。本発明の文脈における「HATU付加物」は、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールとも呼ばれる、一般式(II)中のHal置換基が3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール基によって置き換えられた擬ハライド化合物を指す。同様に、一般式(II)のハロゲン化合物と「HATU付加物」の混合物を、記載される反応と同様に、さらなる反応((I)または(VIII)の後)のための反応物質として使用することができる。

【0110】

そのそれぞれの置換パターンに応じて、

[C]式(VII)

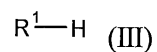
【化60】



50

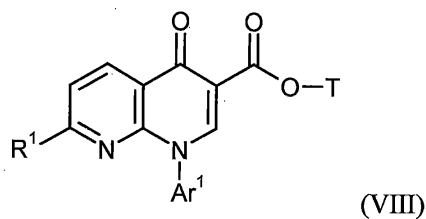
(式中、HalおよびAr¹は上に示される定義を有し、
Tは(C₁~C₄)-アルキルまたはベンジルである)
の化合物を、第1のステップで、式(III)

【化61】



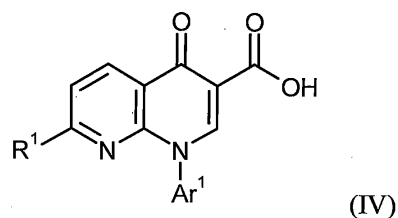
(式中、R¹は上に示される定義を有する)
の化合物と反応させて、式(VIII)

【化62】



(式中、T、R¹およびAr¹は上に示される定義を有する)
の化合物を得て、場合により、第2のステップで、エステル基Tを脱離して、式(IV)

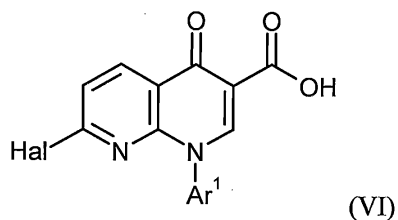
【化63】



(式中、R¹およびAr¹は上に示される定義を有する)
の本発明のカルボン酸を得る、
または

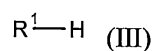
[D]式(VI)

【化64】



(式中、HalおよびAr¹は上に示される定義を有する)
の化合物を式(III)

【化65】



(式中、R¹は上に示される定義を有する)
の化合物と反応させて、式(IV)

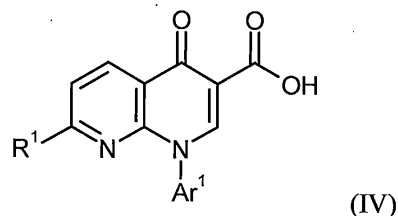
10

20

30

40

【化66】



(式中、 R^1 および Ar^1 は上に示される定義を有する)

の本発明のカルボン酸を得る

ことによって、式(IV)の化合物を調製することができる。

10

【0111】

反応(VII) + (III) (VIII) [経路C]または反応(VI) + (III) (IV) [経路D]は、求核置換反応または遷移金属媒介カップリング反応を介して、(II) + (III) (I)について既に記載される条件と同様に行うことができる。

【0112】

好ましい実施形態では、反応を塩基の存在下で求核置換反応として経路Cにしたがって行い、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)を用いることが好ましい。ジメチルホルムアミド(DMF)、 N -メチルピロリドン(NMP)またはアセトニトリルを溶媒として用いることが好まれる。

20

【0113】

好ましい実施形態では、反応を、適切なパラジウム触媒または銅(I)触媒の存在下で、遷移金属媒介カップリング反応として経路Dにしたがって行う。4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(キサントホス)、炭酸セシウムまたは炭酸カリウムおよび溶媒としての1,4-ジオキサンと組み合わせた酢酸パラジウム(II)からなる系を使用することが好まれる、あるいは溶媒としてのジメチルホルムアミド中ヨウ化銅(I)、トランス- N,N' -ジメチル-1,2-シクロヘキサジアミンおよび炭酸カリウムからなる系を使用することも同様に好まれる。

【0114】

プロセスステップ(VIII) (IV)におけるエステル基Tの脱離は、エステルを不活性溶媒中酸または塩基で処理することによって行い、後の変形で最初に形成されたカルボン酸の塩を酸でその後処理することによって遊離カルボン酸に変換する。 $tert$ -ブチルエステルの場合、エステル開裂を、好ましくは酸を用いて行う。あるいは、ベンジルエステルを、適切な触媒、例えば、活性炭上パラジウムの存在下で、水素化(水素化分解)によって開裂することもできる。

30

【0115】

この反応に適した溶媒は、水およびエステル開裂のための慣用的な有機溶媒である。これらには、特にアルコール(メタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、 n -ブタノールまたは $tert$ -ブタノールなど)、またはエーテル(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンまたは1,2-ジメトキシエタンなど)、または他の溶媒(ジクロロメタン、アセトニトリル、 N,N -ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドなど)が含まれる。これらの溶媒の混合物を使用することも等しく可能である。塩基性エステル加水分解の場合、水とテトラヒドロフランの混合物を使用することが好まれる。

40

【0116】

加水分解反応に適した塩基は、慣用的な無機塩基である。これらには、特にアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムもしくは水酸化バリウム、またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムもしくは炭酸カルシウムが含まれる。共溶媒としてTHFとの混合物の水酸化リチウム水溶液または水酸化ナトリウム水溶液を使用す

50

ることが好まれる。

【0117】

エステル開裂に適した酸は、一般的に、場合により水を添加した、硫酸、塩化水素/塩酸、臭化水素/臭化水素酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸もしくはトリフルオロメタンスルホン酸またはこれらの混合物である。水/テトラヒドロフラン混合物中塩酸水溶液(18%)を使用することが好まれる。

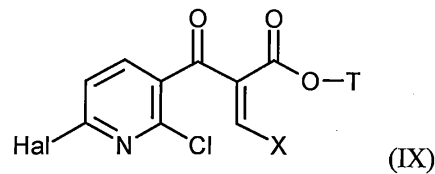
【0118】

エステル開裂は、一般的に -20 ~ +100 の温度範囲内で、好ましくは23 ~ +120 で行う。

【0119】

特定の置換パターンに応じて、公知の方法(例えば、欧州特許第0607825合明細書、25~26頁参照)と同様に、文献で知られている反応条件下で、式(IX)

【化67】



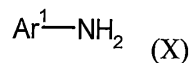
(式中、HalおよびTは上に示される定義を有し、

Xは脱離基、例えばジメチルアミノ、メトキシまたはエトキシである)

の2,6-ジクロロニコチノイルアクリレート誘導体を、第1の段階で、好ましくは適切な塩基の存在下で、

式(X)

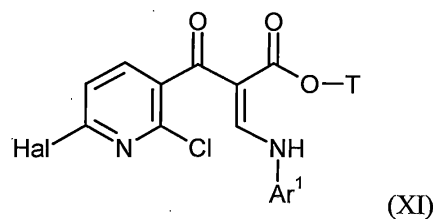
【化68】



(式中、Ar¹は上に示される定義を有する)

のアニン化合物と反応させて、式(XI)

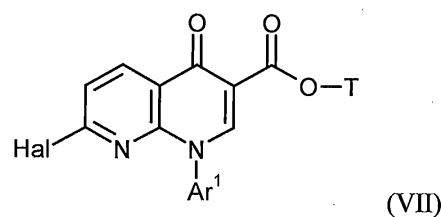
【化69】



(式中、Hal、Ar¹およびTは上に示される定義を有する)

の中間体を得て、次いで、後者を適切な塩基の存在下で反応させて、式(VII)

【化70】



(式中、Hal、Ar¹およびTは上に示される定義を有する)

のエステル化合物を得て、次いで、場合によりエステル化合物(VII)を、加水分解条

10

20

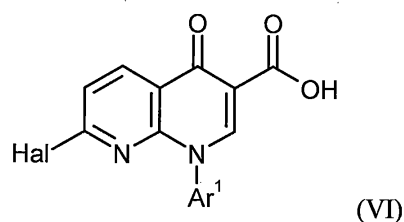
30

40

50

件下さらなるステップで式 (VI)

【化 7 1】



(式中、HalおよびAr¹は上に示される定義を有する)

のカルボン酸化合物 (VI) に変換する

ことによって、式 (VI) または式 (VIIIL) の化合物を調製することができる。

【0120】

式 (IX) の化合物は文献から既知である (例えば、欧州特許第0607825号明細書参照)、または文献から既知の方法と同様に調製することができる。

【0121】

式 (III)、(V) および (X) の化合物は、商業的に入手可能である、またはそれ自体文献に記載されている、またはこれらを文献で公開されている方法と同様に当業者に自明な方法で調製することができる。それぞれの出発材料を調製するための多くの詳細な方法および文献データもまた、出発化合物および中間体の調製に関する節の実験部に見出すことができる。

【0122】

本発明の式 (I) の化合物の立体異性体 (エナンチオマーおよび/またはジアステレオマー) の分離は、当業者によく知られている慣用的な方法によって達成することができる。この目的のためにアキラルまたはキラル分離相でのクロマトグラフィー法を使用することが好ましい。

【0123】

本発明による化合物の対応するエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーへの分離は、必要に応じて、中間体 (II)、(IV) または (VIII) の初期段階で行うこともでき、次いで、これらを上記の反応順序にしたがって分離された形態でさらに反応させる。このような中間体の立体異性体の分離のために、アキラルまたはキラル分離相でのクロマトグラフィー法を使用することが同様に好ましい。あるいは、キラルアミン塩基を用いて、式 (IV) のカルボン酸のジアステレオマー塩を介して、分離を行うこともできる。

【発明を実施するための形態】

【0124】

本発明の化合物の調製を、例として、以下の反応スキームによって説明することができる。

【0125】

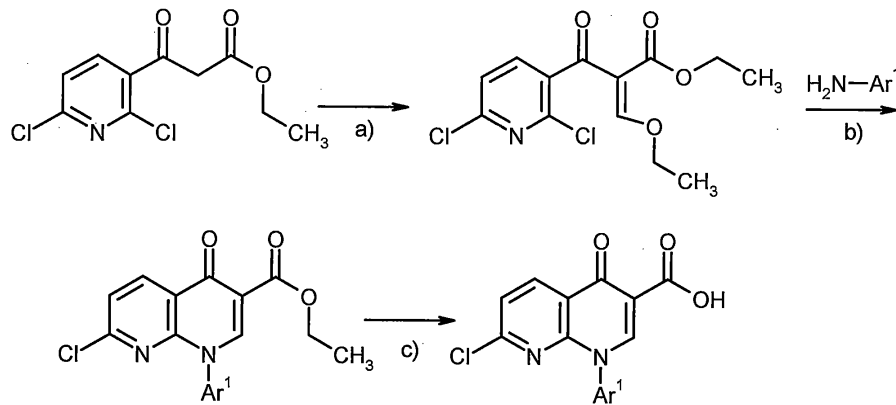
スキーム1

10

20

30

【化72】

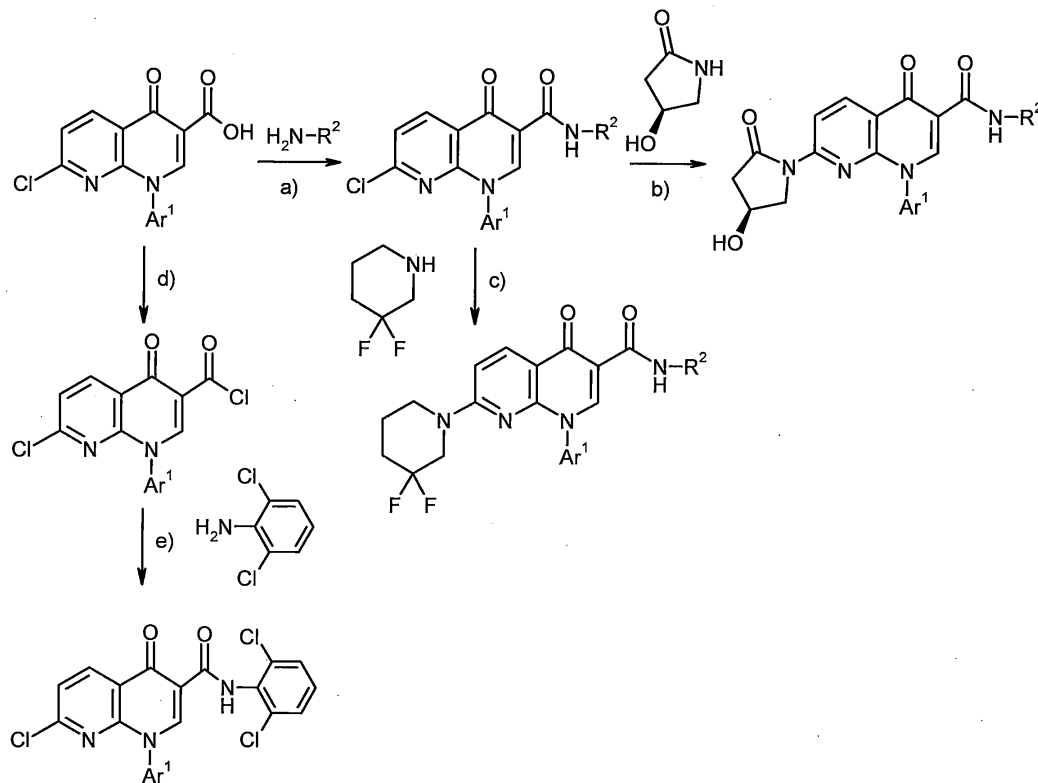


[a) : オルトギ酸トリエチル、無水酢酸 ; b) : DIPEA、DCM、次いで K_2CO_3 ; c) : LiOH 水溶液、THFまたは18%塩酸、THF、水]。

【0126】

スキーム2

【化73】



[a) : ClCO_2iPr 、NMM、NMPまたはHATU、DIPEA、DMFまたはPyBOP、DIPEA、DMF ; b) : Pd(OAc)₂、キサントホス、 Cs_2CO_3 、1,4-ジオキサン ; c) : DIPEA、DMF ; d) : $(\text{COCl})_2$ 、cat. DMF、THF ; e) : NaH、DMFまたは NEt_3 、DCM]。

【0127】

スキーム3

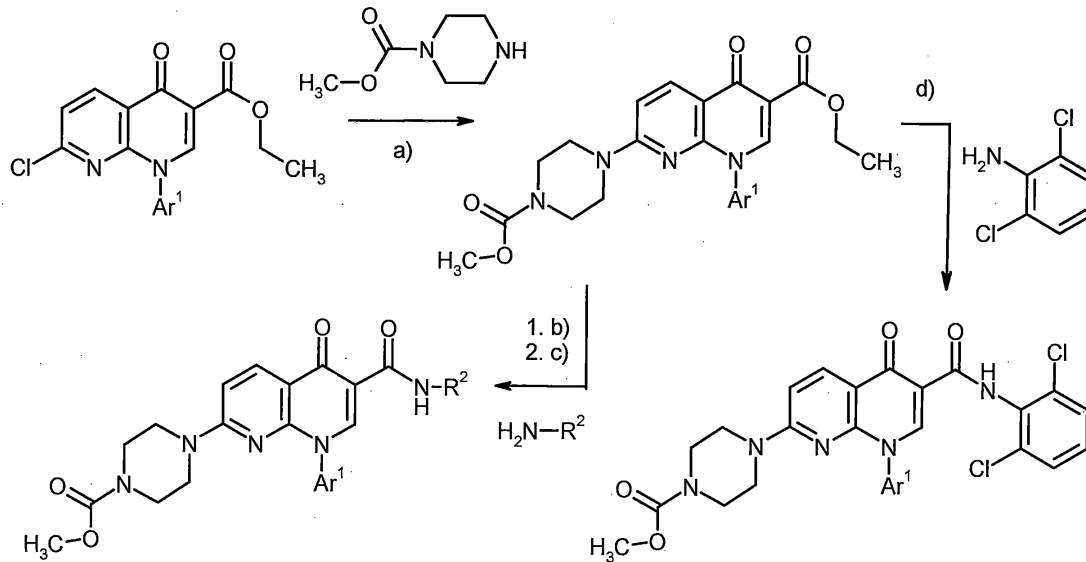
10

20

30

40

【化74】

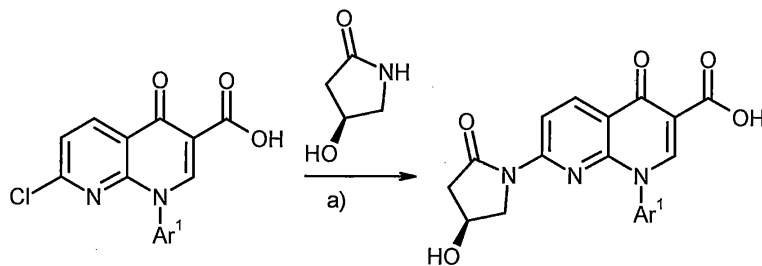


【a）：DIPEA、DMF；b）：LiOH水溶液、THFまたは18%塩酸、THF、水；c）：ClCO₂iPr、NMM、NMPまたはHATU、DIPEA、DMFまたはPyBOP、DIPEA、DMF；d）：AlMe₃、DCM】。

【0128】

スキーム4

【化75】

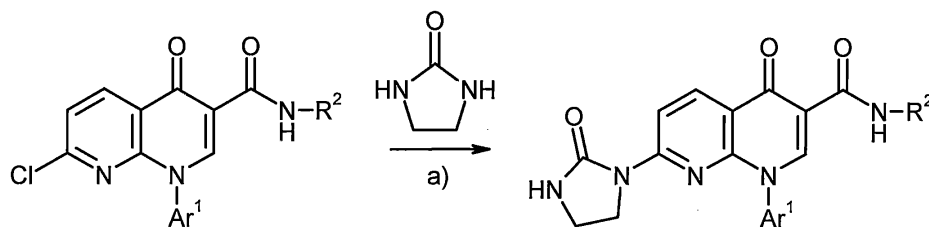


【a）：Pd(OAc)₂、キサントホス、Cs₂CO₃、1,4-ジオキサン】。

【0129】

スキーム5

【化76】



【a）：CuI、K₂CO₃、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン、DMF】。

【0130】

さらに、本発明の式(1)の化合物は、必要に応じて、上記の方法によって得られる式(1)の他の化合物またはその前駆体から進行する、個々の基または置換基の官能基、特にR¹およびR²の下に列挙される官能基の変換によっても調製することができる。これらの変換は、当業者によく知られている慣用的な方法によって行われ、これらには、例えば、求核置換または求電子置換反応、遷移金属媒介カップリング反応、金属オルガニル（例えば、グリニャール化合物またはリチウムオルガニル）の調製および付加反応、酸化および

10

20

30

40

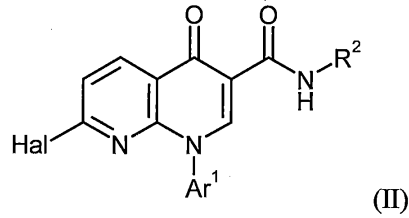
50

還元反応、水素化、ハロゲン化（例えば、フッ素化、臭素化）、脱ハロゲン化、アミノ化、アルキル化およびアシル化、カルボン酸エステル、カルボキサミドおよびスルホンアミドの形成、エステル開裂および加水分解、ならびに一時的な保護基の導入および除去が含まれる。

【0131】

本発明は、さらなる態様において、一般式(II)

【化77】



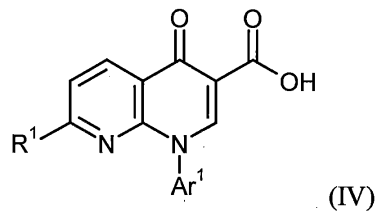
10

(式中、 R^2 および Ar^1 は、式(1)の化合物について上に示される定義を有し、Halはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくは塩素である)の中間体に関する。

【0132】

本発明は、さらなる態様において、一般式(IV)

【化78】



20

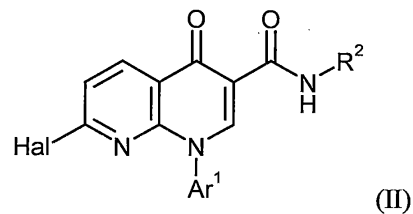
(式中、 R^1 および Ar^1 は、式(1)の化合物について上に示される定義を有する)の中間体に関する。

【0133】

本発明は、さらなる態様において、上に定義される一般式(1)の化合物を調製するための、

一般式(II)

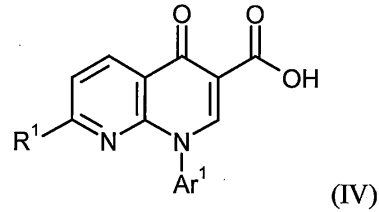
【化79】



40

(式中、 R^2 および Ar^1 は、式(1)の化合物について上に示される定義を有し、Halはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくは塩素である)の化合物
または
一般式(IV)

【化 8 0】



(式中、 R^1 および Ar^1 は、式(1)の化合物について上に示される定義を有する)の化合物の使用に関する。

10

【0134】

本発明による化合物は、予測できない有用な範囲の薬理活性および薬物動態活性を有する。

【0135】

そのため、これらの化合物は、ヒトおよび動物の疾患を治療および/または予防するための医薬として使用するのに適している。本発明による化合物は、有用な薬理学的特性を有し、ヒトおよび動物の障害を治療および/または予防するために使用することができる。

【0136】

本発明による化合物は、ムスカリンM2受容体の正のアロステリックモジュレーターであるので、M2受容体が自律神経系の調節不全または自律神経系の交感神経部分の活動と副交感神経部分の活動との間の不均衡に関与する障害および病理学的過程、特に心血管障害および/または腎障害の治療および/または予防に適している。

20

【0137】

本発明は、ムスカリンM2受容体の正のアロステリックモジュレーターを提供する。アロステリックモジュレーターは、従来のオルソステリックリガンドとはっきりした相違を有する。アロステリックモジュレーターの効果は、それが高濃度でアゴニストの結合を安定化させる場合、自己限定的である。さらに、アロステリックモジュレーターの効果は、内因性リガンドの存在下でのみ示され得る。アロステリックモジュレーター自体は、受容体活性化に直接的な影響を及ぼさない。これは、空間および時間に関するアロステリック効果の特異性をもたらす。親和性および固有活性の点でのアロステリックおよびオルソステリックリガンドの相互影響(協同作用と称される)は、両リガンドによって決定される。正のアロステリックモジュレーターの場合、オルソステリックリガンドの効果が増強される(正の協同作用)。オルソステリックリガンドの存在下で受容体組み合わせを調節する能力のために、アロステリックリガンドは、薬理学的効果の精密な調整をもたらすことができる。

30

【0138】

本発明の文脈において、心血管系の障害または心血管障害は、例えば、以下の障害：急性および慢性心不全、動脈性高血圧、冠動脈心疾患、安定および不安定狭心症、心筋虚血、心筋梗塞、ショック、粥状動脈硬化、心肥大、心筋線維症、心房性および心室性不整脈、頻脈、一過性虚血発作、脳卒中、子癇前症、炎症性心血管障害、末梢および心血管障害、末梢灌流障害、動脈性肺高血圧、冠動脈および末梢血管の攣縮、血栓症、血栓塞栓性障害、浮腫発達、例えば肺浮腫、脳浮腫、腎浮腫または心不全関連浮腫、ならびに血栓溶解処置、経皮的血管形成術(PTA)、経皮的冠動脈形成術(PTCA)、心臓移植およびバイパス手術後の再狭窄、ならびに微小および大血管損傷(血管炎)、再灌流傷害、動脈および静脈血栓症、微量アルブミン尿、心筋不全、内皮機能不全、末梢および心血管障害、末梢灌流障害、心不全関連浮腫、フィブリノーゲンおよび低密度LDLのレベル上昇、ならびにプラスミノーゲンアクチベーター/インヒビター-1(PAI-1)の濃度上昇を意味すると理解される。

40

【0139】

50

本発明の文脈において、「心不全」という用語はまた、より具体的なまたは関連する型の疾患、例えば、急性非代償性心不全、右心不全、左心不全、全心不全、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心疾患、心臓弁奇形、心臓弁奇形を伴う心不全、僧帽弁狭窄、僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁狭窄、大動脈弁閉鎖不全、三尖弁狭窄、三尖弁閉鎖不全、肺動脈弁狭窄、肺動脈弁閉鎖不全、混合型心臓弁奇形、心筋炎症（心筋炎）、慢性心筋炎、急性心筋炎、ウイルス性心筋炎、糖尿病性心不全、アルコール性心筋症、心臓貯蔵障害、ならびに拡張期心不全および収縮期心不全を含む。

【0140】

本発明の文脈において、心房性および心室性不整脈という用語はまた、より具体的なまたは関連する型の疾患、例えば：心房細動、発作性心房細動、間欠性心房細動、持続性心房細動、心房粗動、類洞不整脈、類洞頻脈、受動的異所形成、能動的異所形成、逸脱収縮、期外収縮、興奮伝導障害、洞不全症候群、頸動脈洞過敏症、頻拍、AV結節リエントリー性頻拍、房室リエントリー性頻拍、WPW症候群（ウォルフ・パーキンソン・ホワイト）、マハイム頻拍、隠れた副伝導路、持続性接合部リエントリー性頻拍、焦点心房性頻拍、接合部異所性頻拍、心房性リエントリー性頻拍、心室性頻拍、心室粗動、心室細動、心臓突然死を含む。

10

【0141】

本発明の文脈において、冠動脈心疾患という用語はまた、より具体的なまたは関連する型の疾患、例えば：虚血性心疾患、安定狭心症、急性冠動脈症候群、不安定狭心症、NSTEMI（非ST上昇心筋梗塞）、STEMI（ST上昇心筋梗塞）、虚血性心筋損傷、心臓リズム機能不全および心筋梗塞を包含する。

20

【0142】

本発明による化合物は、多発性嚢胞腎疾患（PCKD）および不適切なADH分泌の症候群（SIADH）の予防および/または治療にさらに適している。

【0143】

本発明による化合物は、腎障害、特に、急性および慢性腎機能不全、ならびに急性および慢性腎不全を治療および/または予防するのにも適している。

【0144】

本発明の文脈において、「急性腎機能不全」という用語は、透析の必要性があるおよびない、また根底にあるもしくは関連する腎障害、例えば、腎臓低灌流、透析下低血圧、体積不足（例えば、脱水、失血）、ショック、急性糸球体腎炎、溶血性尿毒症症候群（HUS）、血管カタストロフ（動脈もしくは静脈血栓症または塞栓症）、コレステロール塞栓症、形質細胞腫のイベントの急性Bence - Jones腎臓、急性小胞上（supravesicular）または小胞下（subvesicular）流出閉塞、免疫学的腎障害（腎移植拒絶、免疫複合体誘発性腎障害など）、尿細管拡張、高リン酸塩血症および/または急性腎障害（透析の必要性を特徴とする、腎臓の部分切除、強制利尿による脱水、悪性高血圧による制御されない血圧上昇、尿路閉塞および感染症およびアミロイドーシスの場合を含む）、ならびに糸球体因子を伴う全身障害、例えばリウマチ学的 - 免疫学的全身障害、例えばエリテマトーデス、腎動脈血栓症、腎静脈血栓症、鎮痛薬腎症および腎尿細管性アシドーシス、ならびにX線造影剤 - および薬剤誘発性急性間質性腎障害を伴うおよび伴わない腎疾患、腎不全および/または腎機能不全の急性症状発現を包含する。

30

40

【0145】

本発明の文脈において、「慢性腎機能不全」という用語は、透析の必要性があるおよびない、また根底にあるもしくは関連する腎障害、例えば、腎臓低灌流、透析下低血圧、閉塞性尿路疾患、糸球体症、糸球体および尿細管性蛋白尿、腎性浮腫、血尿、原発性、続発性および慢性糸球体腎炎、膜性および膜性増殖性糸球体腎炎、アルポート症候群、糸球体硬化、尿細管間質性障害、腎症障害（原発性および先天性腎臓病など）、腎臓炎症、免疫学的腎障害（腎移植拒絶、免疫複合体誘発性腎障害など）、糖尿病性および非糖尿病性腎症、腎盂腎炎、腎嚢胞、腎硬化症、高血圧性腎硬化およびネフローゼ症候群（例えば、異常に低下したクレアチニンおよび/または水排泄、異常に上昇した尿素、窒素、カリウム

50

および/またはクレアチニン血中濃度、変化した腎臓酵素、例えばグルタミルシンターゼの活性、変化した尿浸透圧または尿量、上昇した微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿、糸球体および細動脈病変、尿細管拡張、高リン酸塩血症および/または透析の必要性によって診断的に特徴付けることができる)、さらに腎細胞癌、腎臓の部分切除後、強制利尿による脱水、悪性高血圧による制御されない血圧上昇、尿路閉塞および感染症およびアミロイドーシスのイベントにおける慢性腎不全、ならびに糸球体因子を伴う全身障害、例えばリウマチ学的 - 免疫学的全身障害、例えばエリテマトーデス、ならびに腎動脈狭窄、腎動脈血栓症、腎静脈血栓症、鎮痛薬腎症および腎尿細管性アシドーシスを伴うおよび伴わない腎疾患、腎不全および/または腎機能不全の慢性症状発現を包含する。さらに、X線造影剤および医薬品誘発慢性間質性腎障害、メタボリックシンドロームならびに脂質異常症がある。本発明はまた、腎機能不全、例えば、肺水腫、心不全、尿毒症、貧血、電解質障害(例えば、高カリウム血症、高ナトリウム血症)ならびに骨および炭水化物代謝の障害を治療および/または予防するための本発明による化合物の使用も包含する。

10

【0146】

さらに、本発明による化合物はまた、肺動脈高血圧症(PAH)および他の形態の肺高血圧症(PH)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、急性肺傷害(ALI)、1アンチトリプシン欠損症(AATD)、肺線維症、肺気腫(例えば、タバコ煙によって引き起こされる肺気腫)、嚢胞性線維症(CF)、急性冠動脈症候群(ACS)、心筋炎症(心筋炎)および他の自己免疫心臓障害(心膜炎、心内膜炎、弁膜炎、大動脈炎、心筋症)、心原性ショック、動脈瘤、敗血症(SIRS)、多臓器不全(MODS、MOF)、腎臓の炎症性障害、慢性腸障害(IBD、クローン病、UC)、膵炎、腹膜炎、リウマチ様障害、炎症性皮膚障害および炎症性眼障害の治療および/または予防に適している。

20

【0147】

本発明による化合物を、間欠性または持続性の特徴を有する種々の重症度の喘息障害(屈折喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、薬物または塵誘発性喘息)、種々の形態の気管支炎(慢性気管支炎、感染性気管支炎、好酸球性気管支炎)、閉塞性細気管支炎、気管支拡張症、肺炎、特異性間質性肺炎、農夫肺および関連疾患、咳および風邪(慢性炎症性咳、医原性咳嗽)、鼻粘膜の炎症(薬物関連鼻炎、血管運動性鼻炎および季節性アレルギー性鼻炎、例えば花粉症を含む)およびポリープの治療および/または予防に使用することもできる。

30

【0148】

本発明に記載される化合物はまた、NO/cGMP系の障害によって特徴付けられる中枢神経系障害を制御するための有効成分でもある。特に、これらは、例えば、軽度認知障害、加齢性学習および記憶障害、加齢性記憶喪失、血管性認知症、頭蓋脳損傷、脳卒中、脳卒中後に起こる認知症(脳卒中後認知症)、外傷後頭蓋脳損傷、一般的な集中力障害、学習および記憶の問題を有する小児の集中力障害、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、ピック症候群を含む前頭葉変性を伴う認知症、パーキンソン病、進行性核性麻痺、大脳皮質基底核変性症を伴う認知症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン舞踏病、脱髄、多発性硬化症、視床変性、クロイツフェルト-ヤコブ認知症、HIV認知症、認知症を伴う統合失調症、またはコルサコフ精神病などの状態/疾患/症候群に関連して特に生じるものなどの認知障害後の知覚、集中力、学習または記憶を改善するのに適している。これらはまた、中枢神経系障害、例えば、不安、緊張およびうつ病、CNS関連性機能障害および睡眠障害の状態を治療および/または予防する、ならびに食物、嗜好品および習慣性物質の摂取の病理学的障害を制御するのにも適している。

40

【0149】

生化学的および薬理学的特性のプロファイルのために、本発明による化合物はまた、心不全、冠動脈心疾患、心房性および心室性不整脈、腎不全および腎症の治療および/または予防に特に適している。

【0150】

本発明による化合物を、一次および二次レイノー現象、微小循環障害、跛行、末梢およ

50

び自律神経ニューロパチー、糖尿病性細小血管症、糖尿病性網膜症、四肢の糖尿病性潰瘍、壊疽、CREST症候群、エリテマトーデス、爪真菌症、リウマチ性障害を治療および/または予防するためならびに創傷治癒を促進するために使用することもできる。

【0151】

本発明による化合物は、眼科的障害、例えば、緑内障、加齢性黄斑変性症（AMD）、乾性（非滲出性）AMD、湿性（滲出性、新生血管）AMD、脈絡膜新生血管（CNV）、糖尿病性網膜症、網膜色素上皮の萎縮変化（RPE）、網膜色素上皮の肥厚変化、黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、脈絡膜網膜静脈閉塞、網膜静脈閉塞による黄斑浮腫、眼の前部の血管新生、例えば角膜炎、角膜移植または角膜形成後の、例えば角膜血管新生、（コンタクトレンズの長期着用の結果としての）低酸素による角膜血管新生、翼状片結膜炎、網膜下浮腫および網膜内浮腫の治療および/または予防にさらに適している。さらに、本発明による化合物は、外傷性前房出血、眼窩周囲浮腫、術後の粘弾性保持または眼内炎症の結果としての上昇した眼圧および高眼圧の治療および/または予防に適している。

10

【0152】

さらに、本発明による化合物は、肝炎、新生物、骨粗鬆症、緑内障および胃不全麻痺を治療および/または予防するのに適している。

【0153】

さらに、本発明による化合物はまた、脳血流を制御するのにも適しているので、偏頭痛を制御するのに有効な薬剤となる。これらはまた、大脳梗塞（脳溢血）、例えば、脳卒中、脳虚血および頭蓋脳損傷の続発症を予防および制御するのにも適している。本発明による化合物を疼痛の状態および耳鳴を制御するために使用することもできる。

20

【0154】

ヒトにおける上述の十分に特徴付けられた疾患はまた、他の哺乳動物においても同等の病因で生じ得るので、そこでも同様に本発明の化合物で治療され得る。

【0155】

本発明の文脈において、「治療」または「治療すること」という用語は、疾患、状態、障害、傷害または健康問題の、このような状態および/またはこのような状態の症状の発達、経過または進行の阻害、遅延、検査、軽減、減弱、制限、減少、抑制、忌避または治癒を含む。ここでは、「療法」は「治療」という用語と同義であると理解される。

【0156】

「防止」、「予防」および「妨害」という用語は本発明の文脈において同義的に使用され、疾患、状態、障害、傷害または健康問題に、あるいはこのような状態および/またはこのような状態の症状の発達または進行に罹患する、を経験する、を患うまたはこれらを有するリスクの回避または減少を指す。

30

【0157】

疾患、状態、障害、傷害または健康問題の治療または予防は、部分的であっても完全であってもよい。

【0158】

よって、本発明はさらに、障害、特に上記障害を治療および/または予防するための本発明による化合物の使用を提供する。

40

【0159】

本発明はさらに、障害、特に上記障害を治療および/または予防するための医薬を製造するための本発明による化合物の使用を提供する。

【0160】

本発明はさらに、障害、特に上記障害を治療および/または予防するための本発明の化合物の少なくとも1種を含む医薬を提供する。

【0161】

本発明はさらに、障害、特に上記障害を治療および/または予防する方法における本発明による化合物の使用を提供する。

【0162】

50

本発明はさらに、有効量の本発明による化合物の少なくとも1種を使用して、障害、特に上記障害を治療および/または予防する方法を提供する。

【0163】

本発明はさらに、障害、特に上記障害を治療および/または予防する方法に使用するための本発明による化合物を提供する。

【0164】

本発明による化合物は、単独で、または必要に応じて、1種または複数の他の薬理的に活性な物質と組み合わせて使用することができ、ただし、この組み合わせは望ましくないおよび許容できない副作用をもたらさない。そのため、本発明はさらに、特に上記障害を治療および/または予防するための、本発明による化合物の少なくとも1種と、1種または複数のさらなる有効成分とを含む医薬を提供する。この目的に適した組み合わせ有効成分の好ましい例には、

- ・例としておよび好ましくは、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンAII拮抗薬、ACE阻害剤、NEP阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤、エンドセリン拮抗薬、レニン阻害剤、受容体遮断薬、受容体遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬およびrhoキナーゼ阻害剤および利尿薬の群の活性降圧成分；

- ・活性抗不整脈成分、例としておよび好ましくは、ナトリウムチャンネル遮断薬、受容体遮断薬、カリウムチャンネル遮断薬、カルシウム拮抗薬、Ifチャンネル遮断薬、ジギタリス、副交感神経遮断薬（鎮静薬）、交感神経作動薬および他の抗不整脈薬、例えばアデノシン、アデノシン受容体アゴニストおよびベルナカラント；

- ・バソプレシン受容体アンタゴニスト、例としておよび好ましくは、コニバプタン、トルバプタン、リキシバプタン、モザバプタン、サタバプタン、SR - 121463、RWJ676070またはBAY86 - 8050；

- ・心臓のエネルギー代謝に影響を及ぼす化合物、例としておよび好ましくは、エトモキシール、ジクロロアセテート、ラノラジンまたはトリメタジジン；

- ・環状グアノシンーリン酸（cGMP）および/または環状アデノシンーリン酸（cAMP）の分解を阻害する化合物、例えばホスホジエステラーゼ（PDE）1、2、3、4および/または5の阻害剤、特にPDE5阻害剤、例えばシルデナフィル、バルデナフィルおよびタダラフィル；

- ・例としておよび好ましくは、血小板凝集阻害剤、抗凝固剤または線維素溶解促進性物質の群の抗血栓剤；

- ・例としておよび好ましくは、アドレナリン受容体アゴニスト、例えば特にアルブテロール、イソプロテレノール、メタプロテレノール、テルブタリン、フォルモテロールもしくはサルメテロールの群の、または特に臭化イプラトロピウムなどの抗コリン薬の群の気管支拡張薬；

- ・例としておよび好ましくは、特にプレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、フルニソリド、ブデソニドまたはフルチカゾンなどのグルココルチコイドの群の抗炎症薬；

- ・例としておよび好ましくは、甲状腺受容体アゴニスト、コレステロール合成阻害剤、例えば例としておよび好ましくはHMG - CoAレダクターゼ阻害剤またはスクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、CETP阻害剤、MTP阻害剤、PPAR - 、PPAR - および/PPAR - アゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、重合胆汁酸吸着剤、胆汁酸再吸収阻害剤およびリパタンパク質（a）アンタゴニストの群の脂質代謝を調節する有効成分；

- ・例としておよび好ましくは、キナーゼ阻害剤の群、特にチロシンキナーゼおよび/またはセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤の群のシグナル伝達カスケードを阻害する化合物；

- ・細胞外マトリックスの分解および改変を阻害する化合物、例としておよび好ましくは、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）の阻害剤、特にキマーゼ、ストロメライシン、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼおよびアグリカナーゼの阻害剤（本文脈では、特にMMP - 1、MMP - 3、MMP - 8、MMP - 9、MMP - 10、MMP - 11およびMMP - 13）およびメタロエラスター

10

20

30

40

50

ゼ (MMP - 12) の阻害剤 ;

・セロトニンのその受容体の結合を遮断する化合物、例としておよび好ましくは、5 - H T_{2b} 受容体のアンタゴニスト ;

・有機硝酸塩およびNO供与体、例えばニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミンまたはSIN - 1、および吸入NO ;

・特に国際公開第00 / 06568号パンフレット、国際公開第00 / 06569号パンフレット、国際公開第02 / 42301号パンフレットおよび国際公開第03 / 095451号パンフレットに記載されている化合物などの、NO非依存性であるがヘム依存性の可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激剤 ;

・特に国際公開第01 / 19355号パンフレット、国際公開第01 / 19776号パンフレット、国際公開第01 / 19778号パンフレット、国際公開第01 / 19780号パンフレット、国際公開第02 / 070462号パンフレットおよび国際公開第02 / 070510号パンフレットに記載されている化合物などの、NOおよびヘム非依存性の可溶性グアニル酸シクラーゼの活性化剤 ;

・cGMPの合成を増加させる化合物、例えばsGCモジュレーター、例えば例としておよび好ましくはリオシグアト、シナシグアト、ベリシグアトまたはBAY1101042 ;

・プロスタサイクリン類似体、例としておよび好ましくは、イロプロスト、ベラプロスト、トレプロスチニルまたはエポプロステノール ;

・可溶性エポキシドヒドロラーゼ (sEH) を阻害する化合物、例えばN, N' - ジシクロヘキシル尿素、12 - (3 - アダマンタン - 1 - イルウレイド) ドデカン酸または1 - アダマンタン - 1 - イル - 3 - {5 - [2 - (2 - エトキシエトキシ) エトキシ] ペンチル} 尿素 ;

・グルコース代謝を調節する有効成分、例えばインスリン、スルホニル尿素、アカルボース、DPP4阻害剤、GLP - 1類似体またはSGLT - 1阻害剤が含まれる。

【 0 1 6 5 】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、キナーゼ阻害剤、例としておよび好ましくは、ボルテゾミブ、カネルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ロナファルニブ、ペガブチニブ、ペリチニブ、セサキサニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、スニチニブ、タンデュチニブ、チピファルニブ、パタラニブ、ファスジル、ロニダミン、レフルノミド、BMS - 3354825またはY - 27632と組み合わせて使用することができる。

【 0 1 6 6 】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、セロトニン受容体拮抗薬、例としておよび好ましくは、PRX - 08066と組み合わせて使用する。

【 0 1 6 7 】

抗血栓剤は、好ましくは、血小板凝集阻害剤、抗凝固剤または線維素溶解促進性物質の群の化合物を意味すると理解される。

【 0 1 6 8 】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、血小板凝集阻害剤、例としておよび好ましくは、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジンまたはジピリダモールと組み合わせて投与する。

【 0 1 6 9 】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、トロンピン阻害剤、例としておよび好ましくは、キシメラガトラン、メラガトラン、ビバリルジンまたはクレキサソと組み合わせて投与する。

【 0 1 7 0 】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、GPIIb / IIIa拮抗剤、例としておよび好ましくは、チロフィバンまたはアブシキシマブと組み合わせて投与する。

【 0 1 7 1 】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、第Xa因子阻害剤、例としておよび好ましくは、リバロキサバン、DU - 176b、フィデキサバン、ラザキサバン、フォンダ

10

20

30

40

50

パリヌクス、イドラパリヌクス、PMD - 3112、YN - 150、KFA - 1982、EMD - 503982、MCN - 17、mLN - 1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR - 126512またはSSR - 128428と組み合わせて投与する。

【0172】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、ヘパリンまたは低分子量(LMW)ヘパリン誘導体と組み合わせて投与する。

【0173】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、ビタミンK拮抗剤、例としておよび好ましくは、クマリンと組み合わせて投与する。

【0174】

降圧剤は、好ましくは、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシンAII拮抗剤、ACE阻害剤、エンドセリン拮抗剤、レニン阻害剤、受容体遮断薬、受容体遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗剤、rhoキナーゼ阻害剤および利尿剤の群の化合物を意味すると理解される。

【0175】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、カルシウム拮抗剤、例としておよび好ましくは、ニフェジピン、アムロジピン、ベラパミルまたはジルチアゼムと組み合わせて投与する。

【0176】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、1受容体遮断薬、例としておよび好ましくは、プラゾシンと組み合わせて投与する。

【0177】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、受容体遮断薬、例としておよび好ましくは、プロプラノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、アルブレノロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ブプラノロール、メチプラノロール、ナドロール、メピンドロール、カラゾロール、ソタロール、メトプロロール、ベタキソロール、セリプロロール、ピソプロロール、カルテオロール、エスモロール、ラベタロール、カルベジロール、アダプロロール、ランジオロール、ネビボロール、エパノロールまたはブシンドロールと組み合わせて投与する。

【0178】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、アンジオテンシンAII拮抗薬、例としておよび好ましくは、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタンまたはエンブルサタン(embursatan)、イルベサルタン、オルメサルタン、エプロサルタンもしくはアジサルタン、または二重アンジオテンシンAII拮抗薬/NEP阻害剤、例えばおよび好ましくは、Entresto(LCZ696、バルサルタン/サクビトリル)と組み合わせて投与する。

【0179】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、ACE阻害剤、例としておよび好ましくは、エナラプリル、カプトプリル、リシノプリル、ラミプリル、デラプリル、フォシノプリル、キノプリル、ペリンドプリルまたはトランドプリルと組み合わせて投与する。

【0180】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、エンドセリン拮抗剤、例としておよび好ましくは、ボセンタン、ダルセンタン、アンプリセンタンまたはシタクスセンタンと組み合わせて投与する。

【0181】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、レニン阻害剤、例としておよび好ましくは、SPP - 600またはSPP - 800と組み合わせて投与する。

【0182】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、ミネラルコルチコイド受容体

10

20

30

40

50

拮抗剤、例としておよび好ましくは、スピロノラクトンまたはエプレレノン、フィネレノンと組み合わせて投与する。

【0183】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、rhoキナーゼ阻害剤、例としておよび好ましくは、ファスジル、Y - 27632、SLx - 2119、BF - 66851、BF - 66852、BF - 6853、KI - 23095、SB - 772077、GSK - 269962AまたはBA - 1049と組み合わせて投与する。

【0184】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、利尿剤、例としておよび好ましくは、フロセミドと組み合わせて投与する。

【0185】

脂肪代謝調節剤は、好ましくは、CETP阻害剤、甲状腺受容体作動薬、コレステロール合成阻害剤、例えば、HMG - CoA還元酵素阻害剤またはスクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、MTP阻害剤、PPAR α 、PPAR γ および/またはPPAR δ 作動薬、コレステロール吸収阻害剤、重合胆汁酸吸着剤、胆汁酸再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤およびリポタンパク質拮抗剤の群の化合物を意味すると理解される。

【0186】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、CETP阻害剤、例としておよび好ましくは、トルセトラピブ (CP - 529 414)、JJT - 705またはCETPワクチン (Avant) と組み合わせて投与する。

【0187】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、甲状腺受容体作動薬、例としておよび好ましくは、D - チロキシン、3, 5, 3' - トリヨードチロニン (T3)、CGS23425またはアキシチロム (CGS26214) と組み合わせて投与する。

【0188】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、スタチンのクラスのHMG - CoA還元酵素阻害剤、例としておよび好ましくは、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フラバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンまたはピタバスタチンと組み合わせて投与する。

【0189】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、スクアレン合成阻害剤、例としておよび好ましくは、BMS - 188494またはTAK - 475と組み合わせて投与する。

【0190】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、ACAT阻害剤、例としておよび好ましくは、アバシミブ、メリナミド、パクチミブ、エフルチミブまたはSMP - 797と組み合わせて投与する。

【0191】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、MTP阻害剤、例としておよび好ましくは、インプリタピド、BMS - 201038、R - 103757またはJTT - 130と組み合わせて投与する。

【0192】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、PPAR δ 作動薬、例としておよび好ましくは、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンと組み合わせて投与する。

【0193】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、PPAR δ アゴニスト、例としておよび好ましくは、GW501516またはBAY68 - 5042と組み合わせて投与する。

【0194】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、コレステロール吸収阻害剤、例としておよび好ましくは、エゼチミブ、チクエシドまたはパマクエシドと組み合わせて投与する。

【0195】

10

20

30

40

50

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、リパーゼ阻害剤、例としておよび好ましくは、オルリスタットと組み合わせて投与する。

【0196】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、重合胆汁酸吸着剤、例としておよび好ましくは、コレステラミン、コレステポール、コレソルバム、コレスタゲルまたはコレステミドと組み合わせて投与する。

【0197】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、胆汁酸再吸収阻害剤、例としておよび好ましくは、ASBT (= IBAT) 阻害剤、例えば、AZD - 7806、S - 8921、AK - 105、BARI - 1741、SC - 435またはSC - 635と組み合わせて投与する。

10

【0198】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、リポタンパク質拮抗剤、例としておよび好ましくは、ゲムカベンカルシウム (CI - 1027) またはニコチン酸と組み合わせて投与する。

【0199】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、sGCモジュレーター、例としておよび好ましくは、リオシグアト、シナシグアト、ベリシグアトまたはBAY1101042と組み合わせて投与する。

【0200】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による化合物を、グルコース代謝を調節する有効成分、例としておよび好ましくは、インスリン、スルホニルウレア、アカルボース、DP P4阻害剤、GLP - 1類似体またはSGLT - 1阻害剤と組み合わせて投与する。

20

【0201】

本発明による化合物と、活性降圧成分、活性抗不整脈成分、バソプレシン受容体拮抗薬、PDE5阻害剤、血小板凝集阻害剤、sGC活性化剤およびsGC刺激剤からなる群から選択される1種または複数のさらなる有効成分との組み合わせが特に好ましい。

【0202】

本発明はさらに、典型的には1種または複数の不活性で、非毒性の、薬学的に適当な賦形剤と共に少なくとも1種の本発明による化合物を含む医薬、および上記目的のためのその使用を提供する。

30

【0203】

本発明による化合物は全身的におよび/または局所的に作用することができる。この目的のために、これらを適当な様式で、例えば、経口、非経口、肺、経鼻、舌下、舌、頬側、直腸、真皮、経皮、結膜もしくは耳経路により、またはインプラントもしくはステントとして投与することができる。

【0204】

本発明による化合物をこれらの投与経路に適した投与形態で投与することができる。

【0205】

経口投与に適した投与形態は、先行技術により作用し、本発明による化合物を速効性のおよび/または修正された様式で放出し、本発明による化合物を結晶および/または非晶質および/または溶解形態で含むもの、例えば、錠剤 (非コーティングあるいは例えば、本発明による化合物の放出を制御する、胃液抵抗性または遅延溶解または不溶性コーティングによるコーティング錠)、口腔で急速に崩壊する錠剤またはフィルム/オブラート、フィルム/凍結乾燥物、カプセル剤 (例えば、硬質または軟質ゼラチンカプセル)、糖衣錠、顆粒剤、ペレット剤、散剤、乳剤、懸濁剤、エアゾール剤または液剤である。

40

【0206】

非経口投与は、吸収ステップを迂回することができる (例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰椎内で行われる) または吸収を含むことができる (例えば、吸入、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内で行われる)。非経口投与に適した投与形態には、液剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥物または滅菌散剤の形態の注射および注入用製剤が含まれ

50

る。

【0207】

他の投与経路については、適当な例に、吸入医薬形態（粉末吸入器、ネブライザー、計量エアゾールを含む）、点鼻薬、液またはスプレー、舌、舌下または頬側投与のための錠剤、フィルム/ウエハーまたはカプセル剤、坐剤、耳または眼製剤、腔カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、パッチ）、ミルク、ペースト、フォーム、粉剤、インプラントまたはステントがある。

【0208】

経口および非経口投与が好ましく、特に経口、静脈内および肺内（吸入）投与が好ましい。

10

【0209】

本発明による化合物を言及する投与形態に変換することができる。これは、不活性で、非毒性の、薬学的に適当な補助剤と混合することによって、それ自体は既知の様式で達成することができる。これらの補助剤には、担体（例えば、微結晶セルロース、乳糖、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリプロピレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸）、着色剤（例えば、無機顔料、例えば、酸化鉄）ならびに香味および/または臭気修正剤が含まれる。

20

【0210】

一般に、非経口投与の場合、有効な結果を達成するために、約0.001~1mg/kg、好ましくは約0.01~0.5mg/kg体重の量を投与することが有利であることが分かった。経口投与の場合、投与量は約0.01~100mg/kg、好ましくは約0.01~20mg/kg、最も好ましくは0.1~10mg/kg体重である。

【0211】

それにもかかわらず、具体的には体重、投与経路、薬物に対する個体の反応、製剤の性質および投与が行われる時間または間隔の関数として言及する量から逸脱することが必要となり得る場合もある。したがって、上記最小量未満で十分となり得る場合がある一方で、言及する上限を超過しなければならない場合がある。より多量を投与する場合、これらを1日数回の個々の用量に分割することが賢明となり得る。

30

【0212】

以下の実施例は本発明を説明する。本発明はこれらの実施例に制限されない。

【0213】

A. 実施例

略語および頭字語：

GP 一般的手順

abs. 無水

aq. 水性、水溶液

br. ブロードな（NMRシグナルにおける）

40

Ex. 実施例

Bu ブチル

c 濃度

approx. およそ、約

cat. 触媒的

CI 化学イオン化（MSにおける）

d 二重項（NMRにおける）

d 日

DAST N, N - ジエチルアミノサルファートリフルオリド

DCI 直接化学イオン化（MSにおける）

50

DCM	ジクロロメタン	
dd	二重項の二重項 (NMRにおける)	
de	ジアステレオマー過剰	
dist.	蒸留	
DIPEA	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4 - N, N - ジメチルアミノピリジン	
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dt	三重項の二重項 (NMRにおける)	
of th.	理論値の (化学的収率における)	10
ee	エナンチオマー過剰	
EI	電子衝突イオン化 (MSにおける)	
ent	エナンチオマー的に純粋な、エナンチオマー	
eq.	当量	
ESI	エレクトロスプレーイオン化 (MSにおける)	
Et	エチル	
GC	ガスクロマトグラフィー	
GC/MS	液体クロマトグラフィー結合質量分析	
h	時間	
HATU	0 - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチル	20
ウロニウムヘキサフルオロホスフェート		
HPLC	高圧、高速液体クロマトグラフィー	
conc.	濃縮された (溶液の場合)	
LC	液体クロマトグラフィー	
LC/MS	液体クロマトグラフィー結合質量分析	
Lit.	文献 (参考文献)	
m	多重項 (NMRにおける)	
M	モル濃度 (溶液において)	
Me	メチル	
min	分	30
MS	質量分析	
NMP	N - メチル - 2 - ピロリドン	
NMR	核磁気共鳴分光法	
OXONE (登録商標)	ペルオキソー硫酸カリウム (2KHSO5 * KHSO4 * K2SO4)	
PyBOP	1 - H - ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ピロリジノ) ホスホニウム	
ヘキサフルオロホスフェート		
q (または quart)	四重項 (NMRにおける)	
qd	二重項の四重項 (NMRにおける)	
quant.	定量的 (化学的収率における)	
quint	五重項 (NMRにおける)	40
rac	ラセミの ; ラセミ体	
RP	逆相 (HPLCにおける)	
RT	室温	
Rt	保持時間 (HPLC、LC/MSにおける)	
s	一重項 (NMRにおける)	
sept	七重項 (NMRにおける)	
SFC	超臨界液体クロマトグラフィー	
t	三重項 (NMRにおける)	
tBu	tert - ブチル	
td	二重項の三重項 (NMRにおける)	50

THF テトラヒドロフラン

UV 紫外分光法

cf. 参照

v/v (溶液の)体積対体積の比

Xantphos 9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン

tog. 一緒に

【0214】

HPLCおよびLC-MS法:

方法1(LC/MS):

機器: Waters Acquity SQD UPLC System; カラム: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 \times 1mm; 溶離液A: 水1l + 99%ギ酸0.25ml、溶離液B: アセトニトリル1l + 99%ギ酸0.25ml; 勾配: 0.0分90%A 1.2分5%A 2.0分5%A; オープン: 50 ; 流量: 0.40ml / 分; UV検出: 210 ~ 400nm。 10

【0215】

方法2(LC/MS):

MS機器: Waters (Micromass) QM; HPLC機器: Agilent 1100シリーズ; カラム: Agilent ZORBAX Extend - C18 3.0 \times 50mm 3.5 μm ; 溶離液A: 水1l + 0.01molの炭酸アンモニウム、溶離液B: アセトニトリル1l; 勾配: 0.0分98%A 0.2分98%A 3.0分5%A 4.5分5%A; オープン: 40 ; 流量: 1.75ml / 分; UV検出: 210nm。 20

【0216】

方法3(LC/MS):

MS機器型: Thermo Scientific FT-MS; UHPLC+ 機器型: Thermo Scientific UltiMate 3000; カラム: Waters、HSST3、2.1 \times 75mm、C18 1.8 μm ; 溶離液A: 水1l + 0.01%ギ酸; 溶離液B: アセトニトリル1l + 0.01%ギ酸; 勾配: 0.0分10%B 2.5分95%B 3.5分95%B; オープン: 50 ; 流量: 0.90ml / 分; UV検出: 210nm / 最適積分路210 ~ 300nm

【0217】

方法4(LC/MS):

機器: Waters ACQUITY SQD UPLC System; カラム: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 \times 1mm; 溶離液A: 水1l + 99%ギ酸0.25ml、溶離液B: アセトニトリル1l + 99%ギ酸0.25ml; 勾配: 0.0分95%A 6.0分5%A 7.5分5%A; オープン: 50 ; 流量: 0.35ml / 分; UV検出: 210 ~ 400nm。 30

【0218】

方法5(LC/MS):

機器: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; カラム: Waters Acquity UPLC HS S T3 1.8 μm 50 \times 2.1mm; 溶離液A: 水1l + 99%ギ酸0.25ml、溶離液B: アセトニトリル1l + 99%ギ酸0.25ml ; 勾配: 0.0分90%A 0.3分90%A 1.7分5%A 3.0分5%A; オープン: 50 ; 流量: 1.20ml / 分; UV検出: 205 ~ 305nm。

【0219】

方法6(GC-MS):

機器: Thermo DFS、Trace GC Ultra; カラム: Restek RTX - 35、15m \times 200 μm \times 0.33 μm ; ヘリウム的一定流量: 1.20ml / 分; オープン: 60 ; 入口: 220 ; 勾配: 60 、30 / 分 300 (3.33分間保持)。 40

【0220】

方法7(分取HPLC):

カラム: Chromatorex C18、250 \times 30mm; 溶離液A: 水 + 0.1%ギ酸、溶離液B: アセトニトリル; 3.0分での試料注入、勾配: 0.0分10%B 5.0分10%B 25分80%B 30分95%B 35分10%B; 流量: 50ml / 分、UV検出: 210nm。

【0221】

さらなる詳細:

以下の実施例および試験の説明中の百分率は、特に指示しない限り、重量百分率であり 50

、部は重量部である。液体 / 液体溶液の溶媒比、希釈比および濃度データは各場合において体積に基づく。

【0222】

本発明による化合物を上記方法による分取HPLC（溶離液は添加剤、例えば、トリフルオロ酢酸、ギ酸またはアンモニアを含む）によって精製する場合、本発明による化合物が十分に塩基性または酸性の官能基を含む場合には、本発明による化合物を、塩型で、例えば、トリフルオロ酢酸塩、ギ酸塩またはアンモニウム塩として得ることができる。このような塩を、当業者に既知の種々の方法によって、対応する遊離塩基または酸に変換することができる。

【0223】

純度の数値は一般的に、LC / MSクロマトグラムにおける対応するピーク積分に基づくが、¹H NMRスペクトルを用いてさらに決定したかもしれない。純度が示されていない場合、純度はLC / MSクロマトグラムでの自動化ピーク積分により概して100%である、または純度を明確に決定しなかった。

【0224】

明言される理論値の収率（%）は、一般的に純度 < 100% が示される場合、純度について補正している。溶媒含有または汚染バッチでは、正式な収率が「100%超」となり得、これらの場合、収率を溶媒または純度について補正していない。

【0225】

以下の¹H NMRシグナルのカップリングパターンの記載は、いくつかの場合、ACD SpecManager（ACD / Labs Release 12.00、製品バージョン12.5）の提案から直接得られたものであり、必ずしも厳密に精査されていない。いくつかの場合、SpecManagerの提案を手動で調整した。手動で調整または割り当てられた説明は、一般に当のシグナルの光学的外観に基づいており、必ずしも厳密で物理的に正しい解釈に対応するものではない。一般に、明言される化学シフトは当のシグナルの中心を指す。ブロードな多重項の場合、間隔が与えられる。溶媒または水によって隠されたシグナルは、仮で割り当てたまたは列挙しなかった。有意にブロードなシグナル - 例えば、分子部分の急速な回転によってまたはプロトン交換のために引き起こされる - も同様に仮で割り当てた（通常、ブロードな多重項もしくはブロードな一重項と呼ぶ）または列挙しなかった。

【0226】

選択された実施例の¹H NMRデータを¹H NMRピークリストの形態で言及する。各シグナルピークについて、最初に 値（ppm）、次いで、丸括弧中のシグナル強度を列挙する。異なるシグナルピークについての 値 / シグナル強度数のペアを、コンマによって互いに区切って列挙する。そのため、ある例についてのピークリストは、以下の形態： δ ₁（強度₁）、 δ ₂（強度₂）、...、 δ _i（強度_i）、...、 δ _n（強度_n）をとる。

【0227】

シャープなシグナルの強度は、NMRスペクトルの印刷された実施例のシグナルの高さ（cm）と相関し、他のシグナルと比較したシグナル強度の正確な比を示す。ブロードなシグナルの場合、数個のピークまたはシグナルの中央とその強度をスペクトル中の最も強いシグナルと比較して示すことができる。¹H NMRピークのリストは慣用的な¹H NMRプリントアウトと同様であるので、通常は、慣用的なNMR解釈で列挙される全てのピークを含む。さらに、慣用的な¹H NMRプリントアウトのように、これらは溶媒シグナル、同様に本発明の主題の一部を形成する標的化合物の立体異性体のシグナル、および / または不純物のピークを示し得る。標的化合物の立体異性体のピークおよび / または不純物のピークは通常、標的化合物（例えば、90%超の純度を有する）より平均して低い強度を有する。このような立体異性体および / または不純物は特定の調製方法に固有のものであり得る。よって、そのピークは「副産物フィンガープリント」を参照した調製方法の再現の同定で役立ち得る。既知の方法（Mestrec、ACDシミュレーション、または経験的に評価した期待値を使用）によって標的化合物のピークを計算する専門家は、必要に応じて、場合によりさらなる強度フィルタを用いて、標的化合物のピークを単離することができる。この単離は慣用的

10

20

30

40

50

な¹H NMR解釈で当のピークピッキングと同様であるだろう。ピークリストの形態のNMRデータの提示の詳細な説明は、「特許出願中のNMRピークリストデータの引用」（研究の開示データベース番号605005、2014、2014年8月1日または<http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>参照）中に見出すことができる。研究の開示データベース番号605005に記載されるピークピッキング手順で、パラメータ「MinimumHeight」を1%~4%の間で設定することができる。分析する化合物の化学構造の種類に応じておよび/または濃度に応じて、パラメータ「MinimumHeight」を1%未満の値に設定することが賢明となり得る。

【0228】

融点および融点範囲は、明言する場合、未修正である。

10

【0229】

その調製が以下で明示的に記載されていない全ての反応物質または試薬は、一般的に利用可能な供給業者から商業的に購入した。同様にその調製が以下で記載されておらず、商業的に入手可能でなく一般的に利用可能でない供給業者から得た全ての他の反応物質または試薬については、その調製が記載されている公開参考文献を参照する。

【0230】

一般的手順

GP1

対応するカルボン酸（1~2当量）のDMF（0.08~0.12M）中溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.4~1.5当量、またはアミンを塩酸塩形態で使用した場合には2.4~3.0当量）およびHATU（1.0~1.65当量）を添加し、混合物を室温で30分間撹拌した。その後、適当なアミン（1.04~1.5当量）を添加し、混合物を室温でさらに0.25~2時間撹拌した。次いで、水および1M塩酸水溶液を添加して反応を終了させた。沈殿を濾別し、DCMに溶解し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。あるいは、酸性化に続いて酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。次いで、粗生成物を、順相クロマトグラフィー（溶離液：シクロヘキサン/酢酸エチル混合物またはジクロロメタン/メタノール混合物）または分取RP-HPLC（水/アセトニトリル勾配）のいずれかによって精製した。

20

【0231】

GP2

炭酸カリウムまたは炭酸セシウム（1.5~2.5当量）を減圧下で反応容器中で焼成した。これを室温に冷却し、アルゴンで満たした。酢酸パラジウム（0.1~0.36当量）、9,9-ジメチル-4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン（キサントホス、0.18~0.36当量）およびジオキサソ（0.04~0.12M）を添加し、懸濁液をアルゴン流中、室温で10分間脱気した。その後、適当なアミド（1.0~1.2当量）および適当な7-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン（1.0当量）を添加した。混合物を80~110℃で1時間（または分析HPLCもしくは適当な溶出混合物による薄層クロマトグラフィーにより変換が完了するまで）撹拌した。混合物を室温に冷却し、全ての揮発性成分を減圧下で除去した、あるいは反応混合物を水に注ぎ入れ、1M塩酸水溶液でpHをpH1に調整し、混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。次いで、粗生成物を、順相クロマトグラフィー（溶離液：シクロヘキサン/酢酸エチル混合物またはジクロロメタン/メタノール混合物）または分取RP-HPLC（水/アセトニトリル勾配）のいずれかによって精製した。

30

40

【0232】

GP3

適当な7-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジンのDMF（0.10~0.22M）中溶液に、適当なアミン（1.2当量）およびDIPEA（1.5~3.5当量）を連続的に添加した。反応溶液を室温で一晩撹拌した。次いで、粗生成物を、順相クロマトグラフィー（溶離液：シクロヘキサン/酢酸エチル混合物またはジクロロメタン/メタノール混合

50

物) または分取RP - HPLC (水 / アセトニトリル勾配) のいずれかによって精製した。

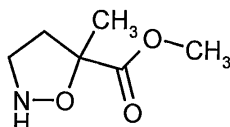
【 0 2 3 3 】

出発化合物および中間体 :

実施例1A

rac - メチル5 - メチル - 1, 2 - オキサゾリジン - 5 - カルボキシレート

【 化 8 1 】



10

ヒドロキシルアミン塩酸塩20.0g (288mmol) および水酸化ナトリウム11.5g (288mmol) のメタノール20mlおよび水40ml中溶液に、温度が35 °Cを超えないよう十分に遅い速度で、パラホルムアルデヒド (水中37%) 21.7ml (290mmol) を滴加した。その後、メチルメタクリレート31.0ml (288mmol) を添加し、添加が完了したら、混合物を70 °Cで2時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、DCMで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。真空蒸留 (0.7mbar、78 ~ 84 °C) 後に標記化合物3.70g (理論値の8.5%、純度96%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : [ppm] = 6.05 (br. s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.27 - 3.36 (m, 1H), 3.12 - 3.24 (m, 1H), 2.45 - 2.57 (m, 1H), 2.07 - 2.17 (m, 1H), 1.55 (s, 3H).

20

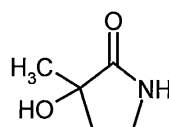
GC / MS [方法6] : R_t = 3.51分 ; MS : m/z = 115.

【 0 2 3 4 】

実施例2A

rac - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン

【 化 8 2 】



30

実施例1Aの化合物3.70g (25.5mmol) のエタノール300ml中溶液に、パラジウム (炭上10%) 3.80g (3.57mmol) を添加し、混合物を水素雰囲気 (標準圧力) 下で一晩攪拌した。次いで、混合物をCeliteを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。次いで、得られた固体をアセトニトリルと攪拌し、沈殿を吸引濾別し、アセトニトリル1mlで2回洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物1.97g (理論値の55% ; 純度82%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : [ppm] = 5.71 (br. s, 1H), 3.37 - 3.43 (m, 1H), 3.24 - 3.31 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.24 - 2.33 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 1.40 (s, 3H).

GC / MS [方法6] : R_t = 3.14分 ; MS : m/z = 145.

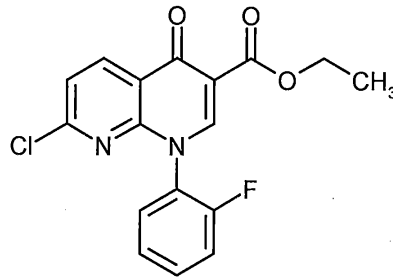
40

【 0 2 3 5 】

実施例3A

エチル7 - クロロ - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート

【化 8 3】



10

エチル2 - [(2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] - 3 - (ジメチルアミノ) アクリレート (CAS635309 - 52 - 3) 11 . 1g (35 . 0mmol) のエタノール80ml中溶液に、THF21ml中2 - フルオロアニリン4 . 67g (42 . 0mmol) を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。その後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をDMF110mlに溶解し、炭酸カリウム7 . 26g (52 . 5mmol) を添加した。次いで、懸濁液を100 で3時間撹拌し、次いで、室温に冷却し、水200mlに添加した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、次いで、酢酸エチル300mlに溶解し、水50mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を少量のDCMに溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル - シクロヘキサン勾配、次いでメタノール - DCM、5 / 95) によって精製した。標記化合物1 . 53g (理論値の12% ; 純度99%) が得られた。さらに、実施例32Aの標記化合物1 . 33g (理論値

20

の11%、純度99%) が得られた (分析については実施例32A参照) 。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) : [ppm] = 8 . 71 (s , 1H) , 8 . 62 (d , 1H) , 7 . 73 - 7 . 78 (m , 1H) , 7 . 65 - 7 . 69 (m , 1H) , 7 . 65 (d , 1H) , 7 . 50 - 7 . 56 (m , 1H) , 7 . 43 - 7 . 48 (m , 1H) , 4 . 24 (q , 2H) , 1 . 27 (t , 3H) .

LC - MS (方法1) : R_t = 0 . 94分 ; 347 [M + H] $^+$.

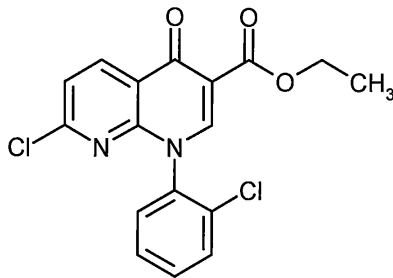
【 0 2 3 6 】

実施例4A

エチル7 - クロロ - 1 - (2 - クロロフェニル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート

【化 8 4】

30



エチル2 - [(2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] - 3 - エトキシアクリレート (CAS157373 - 27 - 8) 6 . 05g (19 . 0mmol) および2 - クロロアニリン3 . 39g (26 . 6mmol) のDCM30 . 2ml中溶液に、DIPEA23 . 2ml (133mmol) を添加し、混合物を室温で4時間撹拌した。その後、炭酸カリウム2 . 63g (19 . 0mmol) を添加し、混合物を還流下で一晩加熱した。混合物をDCM200mlで希釈し、1M塩酸水溶液75mlで2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた懸濁液をtert - ブチルメチルエーテル40mlと撹拌し、沈殿を吸引濾別し、tert - ブチルメチルエーテル10mlで洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物3 . 71g (理論値の53%、純度99%) が得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) : [ppm] = 8 . 65 (s , 1H) , 8 . 63 (d , 1H) , 7 . 82 - 7 . 75 (m , 2H) , 7 . 59 - 7 . 68 (m , 3H) , 4 . 24 (q , 2H) , 1 . 27 (t , 3H) .

50

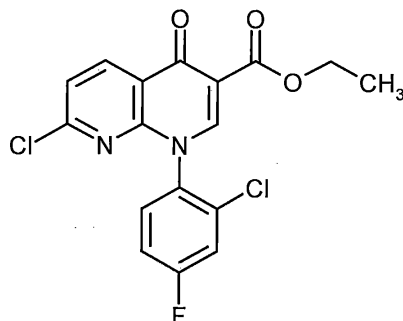
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.81$ 分 ; $363 [M+H]^+$ 。

【0237】

実施例5A

エチル7-クロロ-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【化85】



10

エチル2-[(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-エトキシアクリレート (CAS157373-27-8) 5g (13.4mmol)、DIPEA10.36g (80.2mmol) および2-クロロ-4-フルオロアニリン2.92g (20.1mmol) のジクロロメタン50ml中混合物を20℃で20時間攪拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮し、次いで、酢酸エチルに溶解し、水で3回および飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄した。有機相を減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させた。次いで、残渣をジオキサン80mlに溶解し、氷冷しながら、カリウムtert-ブトキシド1g (9.3mmol) のジオキサン20ml中溶液を添加し、混合物を23℃で15時間攪拌した。次いで、溶液を氷水に添加し、沈殿した固体を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物3.3g (理論値の56%、純度87%) が得られた。

20

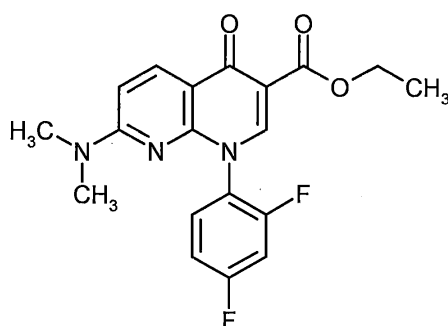
LC-MS (方法1) : $R_t = 1.04$ 分 ; $m/z = 381.1 [M+H]^+$ 。

【0238】

実施例6A

エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【化86】



40

エチル7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート (ドイツ特許第4301246号明細書、実施例U、S.26に記載の調製) 2g (5.5mmol)、ジメチルアミン塩酸塩894mg (11mmol) およびDIPEA 2.48g (19.2mmol) のアセトニトリル50ml中混合物を23℃で18時間攪拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮し、水を添加し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、標記化合物1.92g (理論値の94%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.95$ 分 ; $m/z = 374.1 [M+H]^+$ 。

【0239】

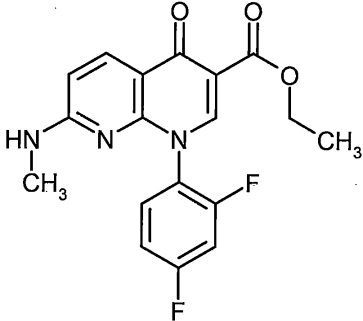
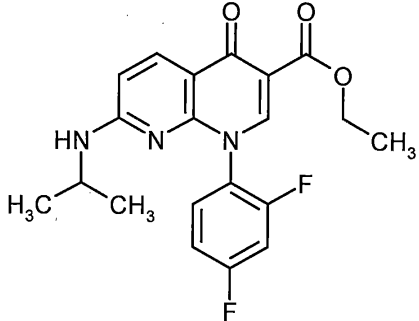
50

実施例6Aと同様に、エチル7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートまたは実施例5Aの化合物を、適当なアミン(またはその塩)およびDIPEAと記載される反応条件下で反応させることによって、表1Aに示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【0240】

【表1A】

表1A:

実施例	IUPAC名/構造 (収率)	分析データ
7A	エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(メチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート  溶媒: THF/MeCN/NMP; 4当量のメチルアミン (THF中2M); 3.5当量のDIPEA; 23°Cで17時間、次いで40°Cで8時間 (理論値の61%)	LC-MS (方法1) : $R_t=0.89$ 分 MS(ESpos): $m/z=360.2[M+H]^+$
8A	エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(プロパン-2-イルアミノ)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート  (理論値の68%)	LC-MS (方法1) : $R_t=0.99$ 分 MS(ESpos): $m/z=388.3[M+H]^+$

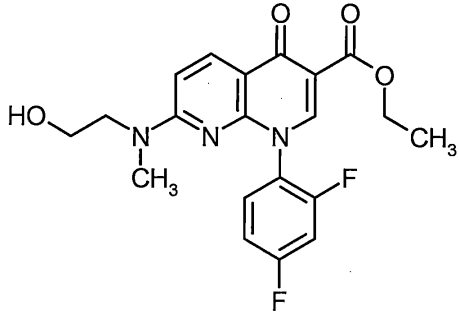
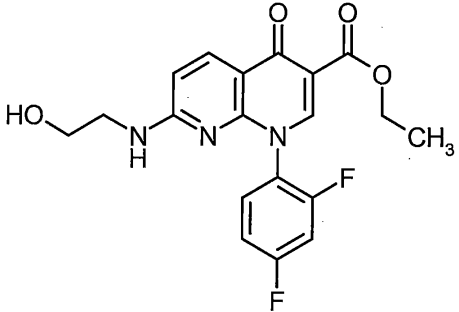
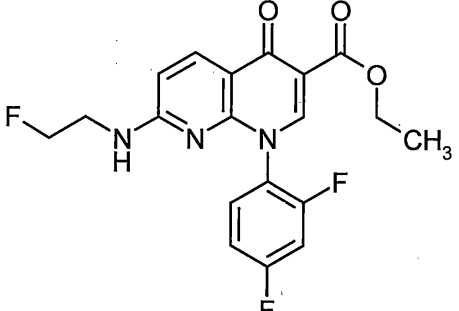
10

20

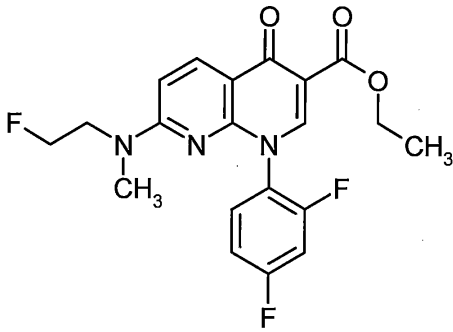
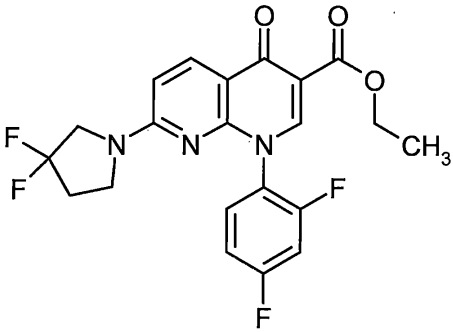
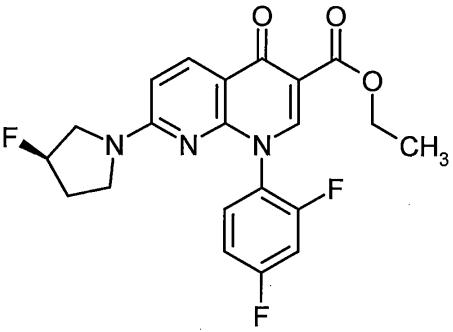
30

40

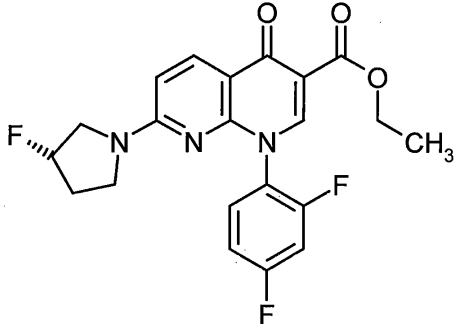
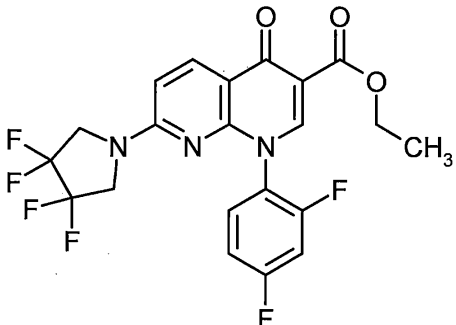
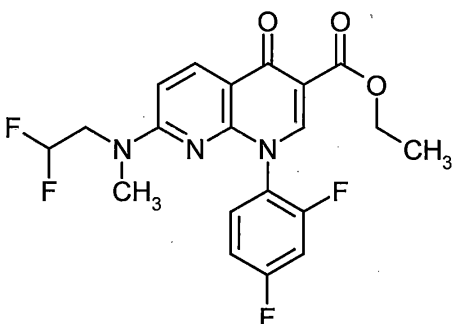
【表 1 B】

<p>9A</p>	<p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>(理論値の93%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.85$分 MS(ESpos):$m/z=404.2$.[M+H]⁺</p>	10
<p>10A</p>	<p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-ヒドロキシエチル) アミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>(理論値の63%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.80$分 MS(ESpos):$m/z=390.2$.[M+H]⁺</p>	20
<p>11A</p>	<p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-フルオロエチル) アミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>(理論値の38%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.90$分 MS(ESpos):$m/z=392.1$.[M+H]⁺</p>	30
			40

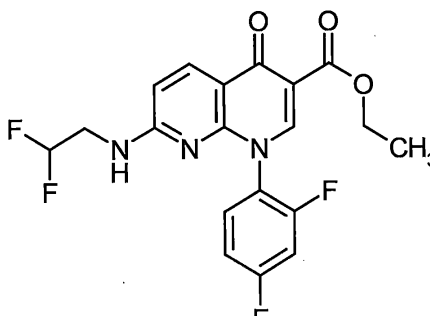
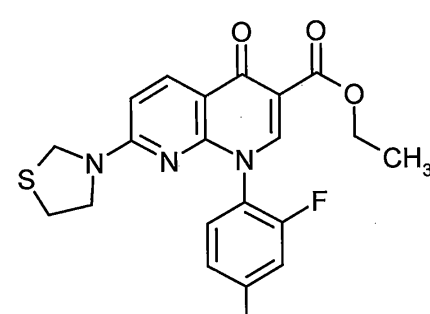
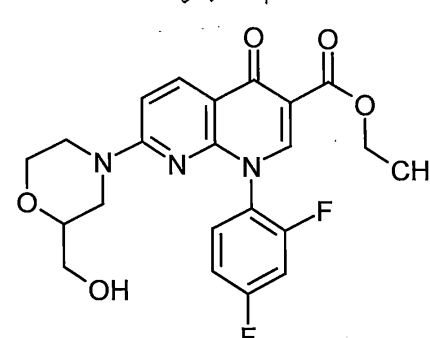
【表 1 C】

<p>12A</p> <p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-フルオロエチル(メチル)アミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p> <p style="text-align: center;">ト</p>  <p style="text-align: center;">(理論値の64%)</p>		<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.96$分 MS(ESpos):$m/z=406.1[M+H]^+$</p>	10
<p>13A</p> <p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p style="text-align: center;">(理論値の83%)</p>		<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.02$分 MS(ESpos):$m/z=436.1[M+H]^+$</p>	20
<p>14A</p> <p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p style="text-align: center;">(理論値の72%)</p>		<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.97$分 MS(ESpos):$m/z=417.9[M+H]^+$</p>	30 40

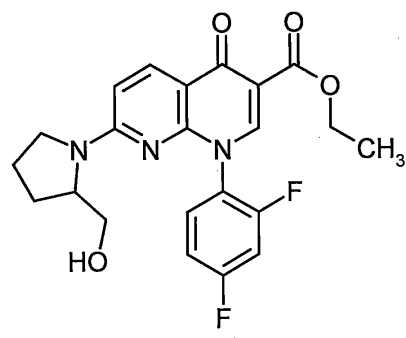
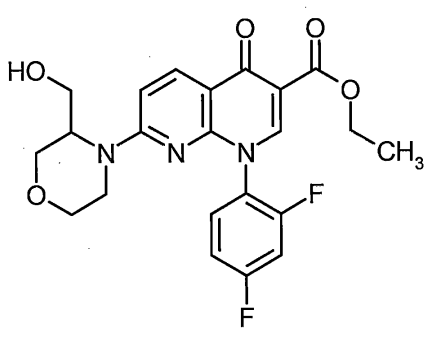
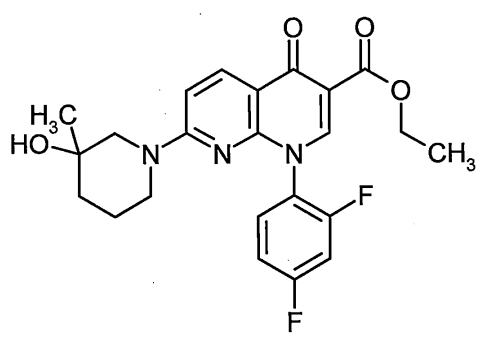
【表 1 D】

15A	<p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>(理論値の90%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.97$分 MS(ESpos):$m/z=418.1[M+H]^+$</p>	10
16A	<p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>(理論値の50%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.05$分 MS(ESpos):$m/z=472.2[M+H]^+$</p>	20
17A	<p>エチル7-[(2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>23°Cで4日間 (理論値の84%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.98$分 MS(ESpos):$m/z=424.1[M+H]^+$</p>	30
			40

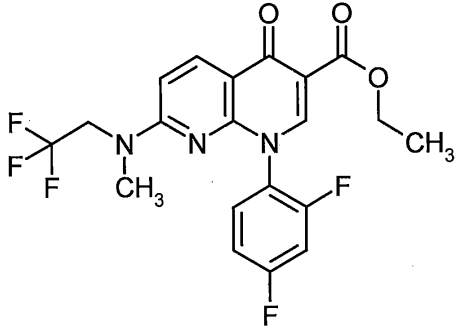
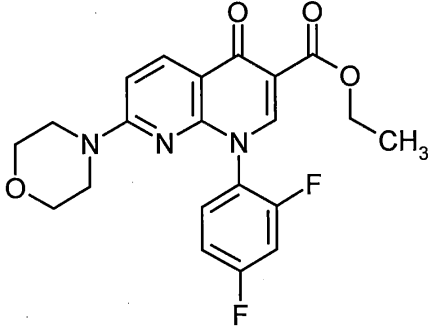
【表 1 E】

18A	<p>エチル7-[(2,2-ジフルオロエチル) アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>(理論値の47%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.93$分 MS(ESpos):$m/z=409.9[M+H]^+$</p>	10
19A	<p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(1,3-チアゾリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>溶媒 : DMF;23°Cで2日間;次いで、50°Cで18時間;次いで、70°Cで18時間; (理論値の65%)</p>	<p>LC-MS (方法2) : $R_t=1.01$分 MS(ESpos):$m/z=418.2[M+H]^+$</p>	20
20A	<p>rac-エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>(理論値の20%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.79$分 MS(ESpos):$m/z=446.3[M+H]^+$</p>	40

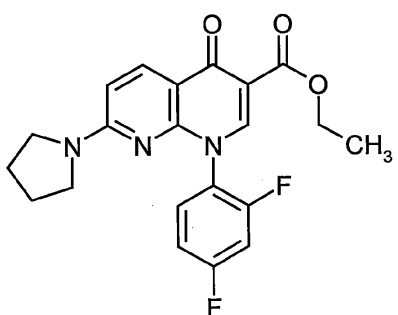
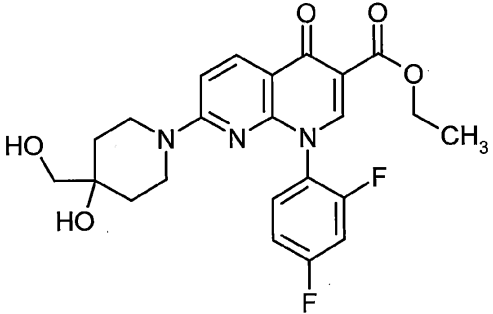
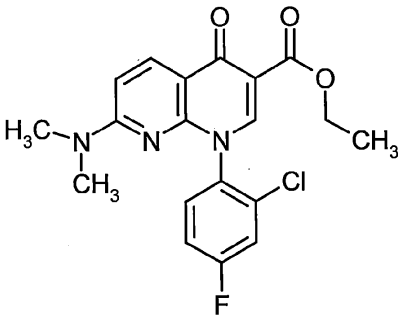
【表 1 F】

21A	<p>rac-エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>(理論値の76%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.87$分 MS(ESpos):$m/z=430.2[M+H]^+$</p>	10
22A	<p>rac-エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>(理論値の30%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.81$分 MS(ESpos):$m/z=446.2[M+H]^+$</p>	20
23A	<p>rac-エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>(理論値の37%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.91$分 MS(ESpos):$m/z=444.3[M+H]^+$</p>	40

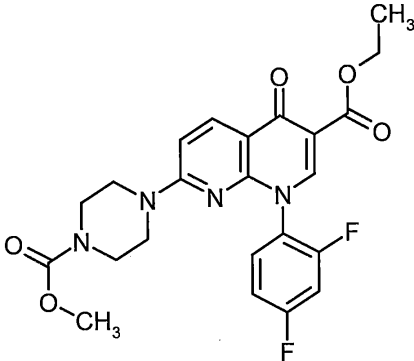
【表 1 G】

<p>24A</p>	<p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>3.5当量の2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエチルアミン塩酸塩および5.5当量のDIPEA/60~70°C/4日間 (理論値の75%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.02$分 MS(ESpos):$m/z=442.2[M+H]^+$</p>	10
<p>25A</p>	<p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>アセトニトリル中50%/4時間 (理論値の82%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.93$分 MS(ESpos):$m/z=416.2[M+H]^+$</p>	20
			30

【表 1 H】

26A	<p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>溶媒 : DMF (理論値の96%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.06$分 MS(ESpos):$m/z=400.2[M+H]^+$</p>	10
27A	<p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>溶媒 : NMP (理論値の17%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.76$分 MS(ESpos):$m/z=460.3[M+H]^+$</p>	20
28A	<p>エチル1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>実施例5Aの化合物およびジメチルアミン塩酸塩から出発;溶媒 : DMF;23°Cで17時間 (理論値の82%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.01$分 MS(ESpos):$m/z=390.2[M+H]^+$</p>	30
			40

【表 1 I】

<p>29A</p>	<p>エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-(メトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート</p>  <p>溶媒：NMP;23°Cで4.5日間 (理論値の58%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.91$分 MS(ESpos):$m/z=473.3[M+H]^+$</p>
-------------------	---	---

10

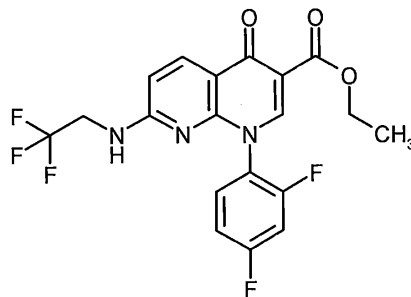
20

【0241】

実施例30A

エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【化87】



30

エチル7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(ドイツ特許第4301246号明細書、実施例U、S.26に記載の調製)1g(2.7mmol)および2,2,2-トリフルオロエチルアミン1.9g(19mmol)のアセトニトリル3.5ml中混合物を160 で1時間マイクロ波中で撹拌した。その後、混合物を1M塩酸水溶液でpH3にし、水を添加し、沈殿した固体を吸引濾別し、水および石油エーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物1.2g(理論値の66%)が得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 2.40 (s, 3H), 7.49 - 7.56 (m, 3H), 7.61 - 7.63 (m, 2H), 7.90 - 7.94 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 14.39 (br. s, 1H) .

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.91$ 分 ; MS (ESpos) : $m/z = 428.1 [M+H]^+$

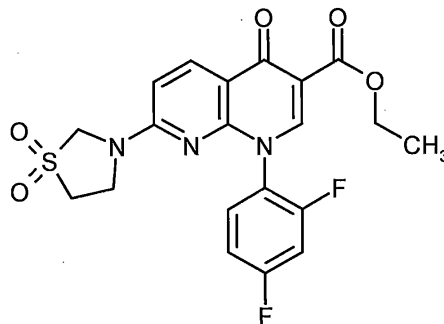
【0242】

実施例31A

エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(1,1-ジオキシド-1,3-チアゾリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

50

【化 8 8】



10

実施例19Aの化合物6.1g (11.5mmol; 純度79%)、OXONE (登録商標) 28.3g (46mmol) のおよびリン酸水素二カリウム8g (46mmol) のジオキサン88mlおよび水44ml中混合物を23 で8時間攪拌し、次いで、13時間放置した。その後、1M塩酸水溶液1mlおよび水100mlを添加し、沈殿した固体を吸引濾別し、水および石油エーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物3.72g (理論値の58%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.83$ 分 ; $m/z = 450.2 [M+H]^+$ 。

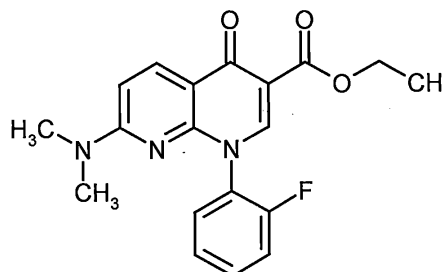
【 0 2 4 3】

実施例32A

エチル7-(ジメチルアミノ)-1-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

20

【化 8 9】



30

実施例3Aの化合物の調製に記載されるように、エチル2-[(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-(ジメチルアミノ)アクリレート11.1g (35.0mmol) を使用して標記化合物1.33g (理論値の11%、純度99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 2.90 (br. s, 6H), 1.25 (t, 3H) .

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.64$ 分 ; 356 [M+H] $^+$ 。

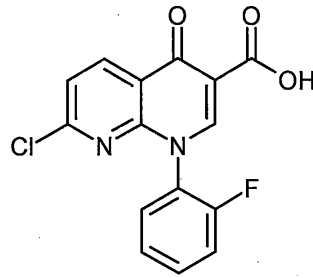
【 0 2 4 4】

実施例33A

7-クロロ-1-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

40

【化90】



10

実施例3Aの化合物1.52g (4.38mmol) のTHF21.7ml中懸濁液に、水酸化ナトリウム水溶液8.8ml (1M、8.8mmol) を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、混合物を水100mlで希釈し、1M塩酸水溶液でpHをpH1に調整した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、真空乾燥キャビネット内で40℃で一晩乾燥させた。標記化合物1.22g (理論値の86%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 14.1 (br. s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H).

LC-MS (方法3): $R_t = 1.66$ 分; 319 [M+H] $^+$.

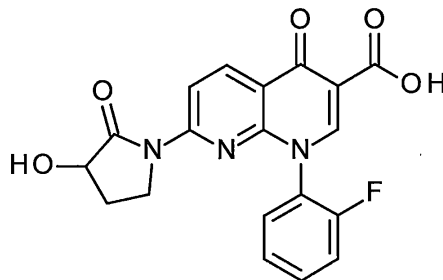
【0245】

20

実施例33B

rac-1-(2-フルオロフェニル)-7-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化91】



30

GP2により、実施例33Aの化合物260mg (816 μmol) を、3-ヒドロキシピロリジン-2-オン (CAS: 15166-68-4) 82.5mg (816 μmol) と、1,4-ジオキサン8.24ml中炭酸カリウム282mg (2.04mmol)、酢酸パラジウム(II) 33.0mg (147 μmol) およびキサントホス170mg (294 μmol) の存在下80℃で反応させた。反応混合物を水30mlに注ぎ入れ、1M塩酸水溶液でpH1に調整した。混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって2回精製すると、標記化合物161.5mg (理論値の50%、純度97.6%) が得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 14.63 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 1H, partially under the water signal), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 1H).

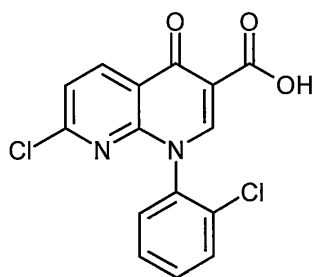
LC-MS (方法3): $R_t = 1.28$ 分; 384 [M+H] $^+$.

【0246】

50

実施例34A

7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸
【化92】



10

実施例4Aの化合物3.70g(10.2mmol)のTHF50.5ml中懸濁液に、水酸化ナトリウム水溶液20.4ml(1M、20.4mmol)を添加し、反応混合物を室温で3時間撹拌した。次いで、混合物を水100mlで希釈し、1N塩酸水溶液でpHをpH1に調整した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、真空乾燥キャビネット内で40℃で一晩乾燥させた。標記化合物3.18g(理論値の92%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 14.1 (br. s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 3H), 7.70 - 7.59 (m, 2H).

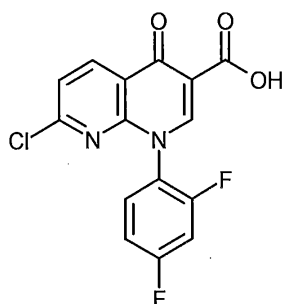
20

LC-MS (方法3): R_t = 1.79分; 335 [M+H] $^+$.

【0247】

実施例35A

7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸
【化93】



30

THF60ml中エチル7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(ドイツ特許第4301246号明細書、実施例U、S.26に記載の調製)3g(8.2mmol)に、1M水酸化リチウム水溶液16.5ml(16.4mmol)を添加し、混合物を23℃で2時間撹拌した。混合物を水120mlで希釈し、次いで、pH1を濃塩酸で確立した。沈殿した固体を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物2.62g(理論値の95%)が得られた。

40

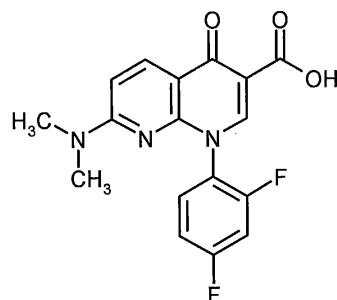
LC-MS (方法1): R_t = 0.93分; m/z = 337.1 [M+H] $^+$.

【0248】

実施例36A

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化94】



10

方法A:

実施例6Aの化合物1.9g (5.1mmol) の18%塩酸水溶液24ml中溶液を100 で9時間攪拌した。その後、混合物を濾過し、濾過ケーキを0.5M塩酸水溶液およびエタノールで洗浄し、高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物1.58g (理論値の89%) が得られた。

方法B:

THF276ml中の実施例6Aの化合物4.39g (11.8mmol) に、1M水酸化リチウム水溶液47ml (47mmol) を添加し、混合物を23 で16時間攪拌した。2.5日後、1M塩酸水溶液を添加してpH3を確立した。水を添加した後、沈殿した固体を吸引濾別し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物4g (理論値の99%) が得られた。

20

LC - MS (方法1) : $R_t = 0.97$ 分 ; $m/z = 346.2 [M+H]^+$ 。

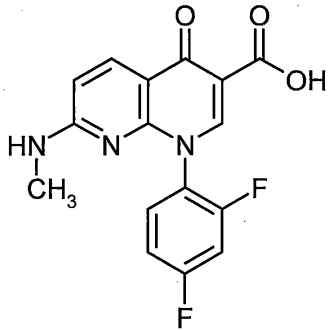
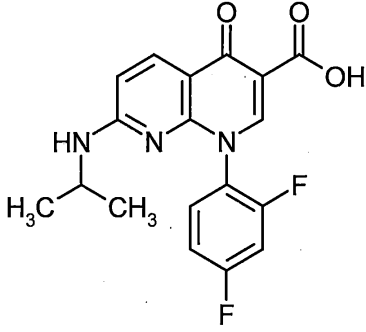
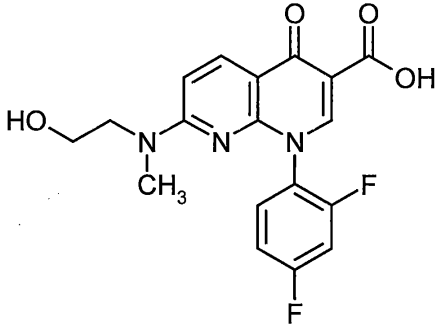
【0249】

実施例36Aと同様に、実施例7A~31Aの対応するエステル化合物を、18%塩酸水溶液または1~2M水酸化リチウム水溶液と、記載される反応条件下で反応させることによって、表2Aに示される実施例化合物を調製した。反応時間は2時間~16時間の間であった。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【0250】

【表 2 A】

表2A:

実施例	IUPAC名/構造 (収率)	分析データ
37A	1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(メチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸  方法A; (理論値の80%)	LC-MS (方法1) : $R_t=0.84$ 分 MS(ESpos): $m/z=332.1[M+H]^+$
38A	1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(プロパン-2-イルアミノ)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸  方法B; (理論値の79%)	LC-MS (方法1) : $R_t=0.98$ 分 MS(ESpos): $m/z=360.2[M+H]^+$
39A	1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸  方法B; (理論値の98%)	LC-MS (方法1) : $R_t=0.80$ 分 MS(ESpos): $m/z=376.1[M+H]^+$

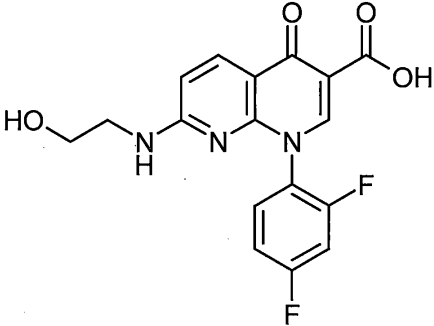
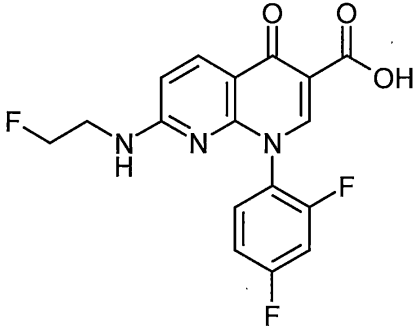
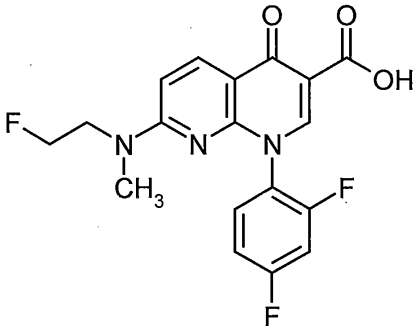
10

20

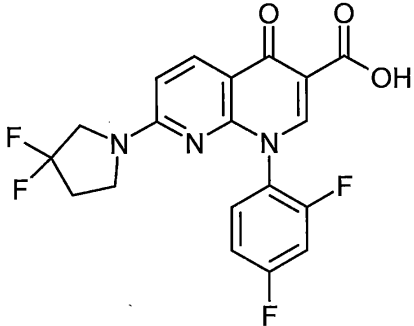
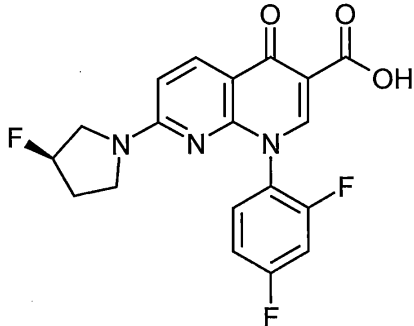
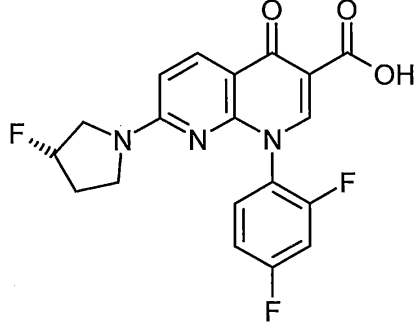
30

40

【表 2 B】

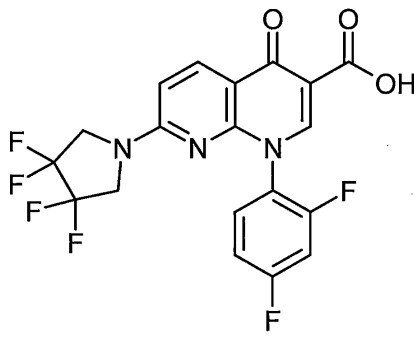
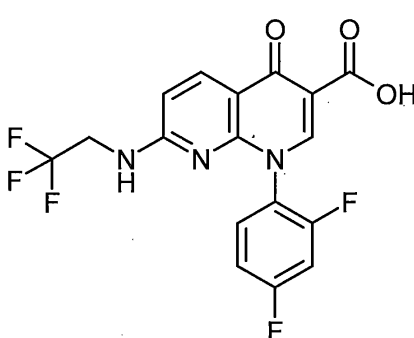
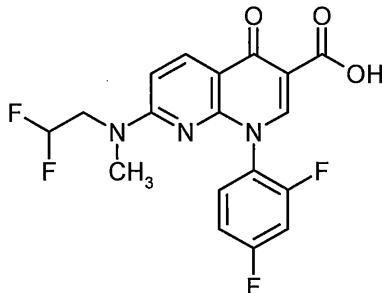
40A	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-ヒドロキシエチル) アミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の84%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.34$分 MS(ESpos):$m/z=362.0[M+H]^+$</p>	10
41A	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-フルオロエチル) アミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の100%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.87$分 MS(ESpos):$m/z=364.0[M+H]^+$</p>	20
42A	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-フルオロエチル) (メチル) アミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の89%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.87$分 MS(ESpos):$m/z=378.1[M+H]^+$</p>	30
			40

【表 2 C】

43A	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の89%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.01$分 MS(ESpos):$m/z=408.1[M+H]^+$</p>	10
44A	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の88%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.95$分 MS(ESpos):$m/z=390.1[M+H]^+$</p>	20
45A	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の82%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.95$分 MS(ESpos):$m/z=390.2[M+H]^+$</p>	30

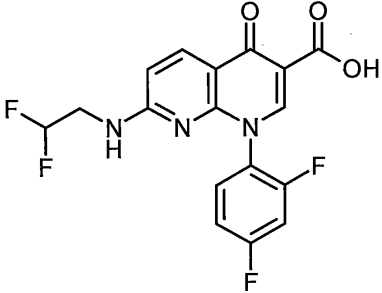
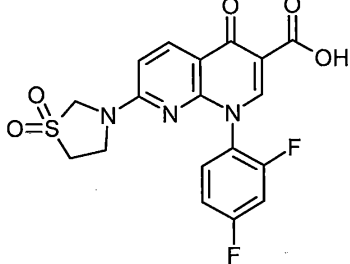
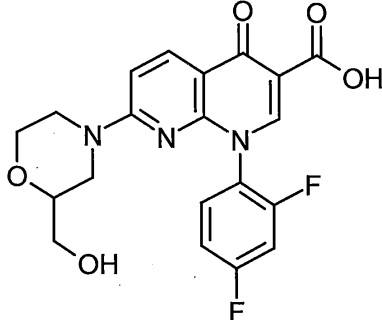
40

【表 2 D】

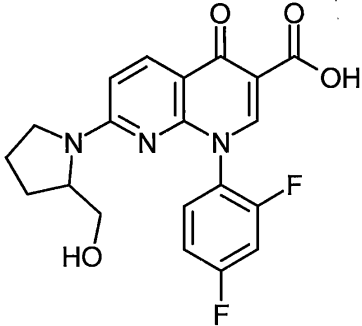
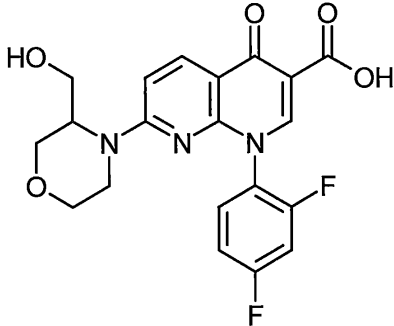
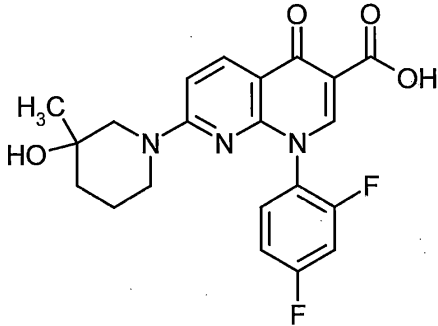
46A	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の59%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.05$分 MS(ESpos):$m/z=444.0[M+H]^+$</p>	10
47A	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の75%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.88$分 MS(ESpos):$m/z=400.1[M+H]^+$</p>	20
48A	<p>7-[(2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の91%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.96$分 MS(ESpos):$m/z=396.2[M+H]^+$</p>	30

40

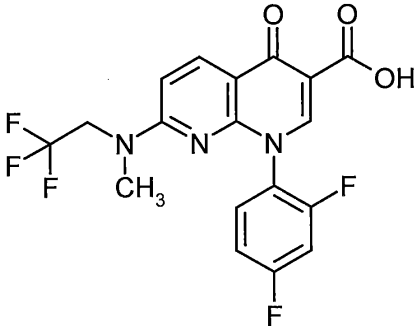
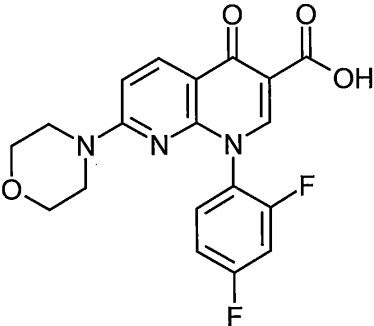
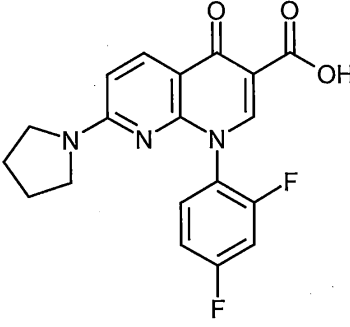
【表 2 E】

49A	7-[(2,2-ジフルオロエチル) アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル) -4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	LC-MS (方法1) : $R_t=0.88$ 分 MS(ESpos): $m/z=382.2[M+H]^+$	10
			
方法B; (理論値の96%)			
50A	1-(2,4-ジフルオロフェニル) -7-(1,1-ジオキシド-1,3-チアゾリジン-3-イル) -4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	LC-MS (方法1) : $R_t=0.70$ 分 MS(ESpos): $m/z=422.2[M+H]^+$	20
			
方法B; (理論値の45%)			
51A	rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル) -7-[2-(ヒドロキシメチル) モルホリン-4-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	LC-MS (方法1) : $R_t=0.70$ 分 MS(ESpos): $m/z=418.1[M+H]^+$	30
			
方法B; (理論値の100%)			

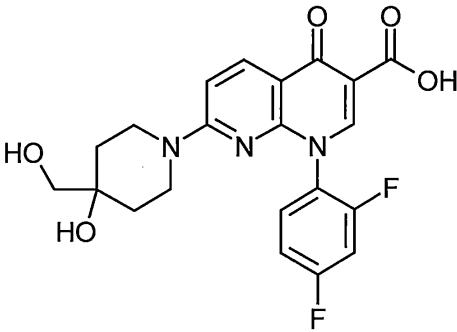
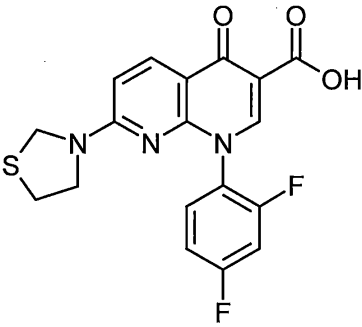
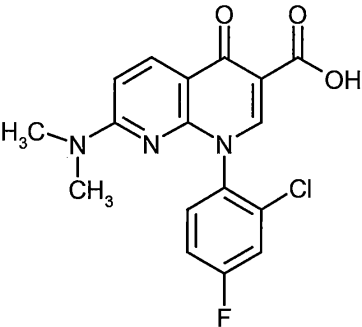
【表 2 F】

52A	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の89%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.85$分 MS(ESpos):$m/z=402.2[M+H]^+$</p>	10
53A	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の16%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.76$分 MS(ESpos):$m/z=418.2[M+H]^+$</p>	20
54A	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の68%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.90$分 MS(ESpos):$m/z=416.1[M+H]^+$</p>	30
			40

【表 2 G】

55A	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の100%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.00$分 MS(ESpos):$m/z=414.2[M+H]^+$</p>	10
56A	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法A; (理論値の99%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.90$分 MS(ESpos):$m/z=388.2[M+H]^+$</p>	20
57A	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法A; (理論値の89%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.05$分 MS(ESpos):$m/z=372.2[M+H]^+$</p>	30
			40

【表 2 H】

58A	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-(4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-4-オキシ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の38%)</p>		10
59A	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキシ-7-(1,3-チアゾリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法B; (理論値の67%)</p>	<p>LC-MS (方法3) : $R_t=1.84$分 MS(ESpos):$m/z=390.0[M+H]^+$</p>	20
60A	<p>1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキシ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸</p>  <p>方法A; (理論値の82%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=2.16$分 MS(ESpos):$m/z=362.1[M+H]^+$</p>	30

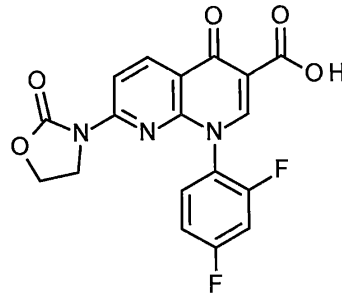
40

【0251】

実施例61A

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキシ-7-(2-オキシ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化95】



10

エチル7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(ドイツ特許第4301246号明細書、実施例U、S.26に記載の調製)300mg(0.67mmol)、2-オキサゾリジノン232mg(2.7mmol)、炭酸カリウム184mg(1.3mmol)、ヨウ化銅(I)129mg(0.68mmol)およびトランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン51mg(0.69mmol)のDMF7.5ml中混合物を110で3時間、次いで、23でさらに13時間攪拌した。その後、ヨウ化銅(I)127mg(0.67mmol)およびトランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン40mg(0.66mmol)を添加し、混合物を130でさらに10時間攪拌し、混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(溶離液:アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸)によって濃縮した。これにより標的化合物28mg(理論値の6%、純度59%(HPLC))が得られ、これをさらに精製することなく次の段階に使用した。

20

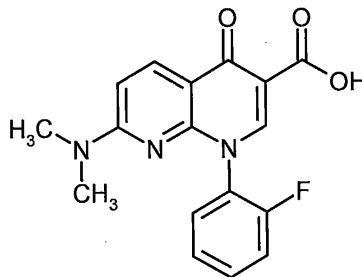
LC-MS(方法1): $R_t = 2.38$ 分; $m/z = 388.0$ [M+H]⁺。

【0252】

実施例62A

7-(ジメチルアミノ)-1-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化96】



30

実施例32Aの化合物1.33g(3.74mmol)のTHF18.5ml中懸濁液に、水酸化ナトリウム水溶液7.5ml(1M、7.5mmol)を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、混合物を水100mlで希釈し、1M塩酸水溶液でpHをpH1に調整した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、真空乾燥キャビネット内で40で一晩乾燥させた。標記化合物1.13g(理論値の91%、純度99%)が得られた。

40

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 15.4(br.s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.32(d, 1H), 7.75-7.70(m, 1H), 7.67-7.61(m, 1H), 7.53-7.46(m, 1H), 7.45-7.40(m, 1H), 7.02(d, 1H), 2.95(br.s, 6H)。

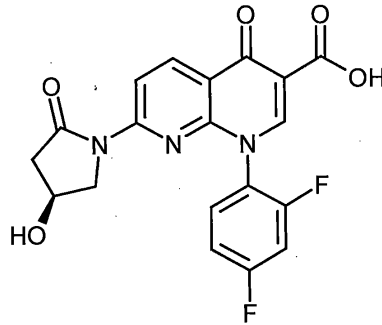
LC-MS(方法3): $R_t = 1.62$ 分; 328 [M+H]⁺。

【0253】

実施例63A

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキサピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化97】



10

GP2により、実施例35Aの化合物2.50g(7.43mmol)を、(4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン750mg(7.43mmol)と、ジオキサン75ml中炭酸セシウム4.84g(14.9mmol)、酢酸パラジウム(II)300mg(1.34mmol)およびキサントホス773mg(1.34mmol)の存在下80℃で反応させた。反応混合物を室温に冷却し、水300mlに注ぎ入れた。1N塩酸水溶液でpHを1に調整し、沈殿を吸引濾別し、n-ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール勾配)によって精製すると、標題化合物292mg(理論値の6.4%、純度65%)が得られた。

LC-MS(方法1): $R_t = 0.73$ 分; 402 [M+H]⁺。

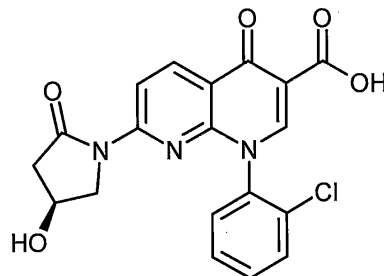
【0254】

20

実施例64A

1-(2-クロロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化98】



30

GP2により、実施例34Aの化合物500mg(1.49mmol)を、(4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン150mg(1.49mmol)と、ジオキサン15ml中炭酸カリウム515mg(3.73mmol)、酢酸パラジウム(II)60.3mg(269μmol)およびキサントホス311mg(537μmol)の存在下90℃で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール勾配)および分取HPLC(カラム:Kromasil C18、10μm、125×30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;(0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物67.4mg(理論値の11%、純度99%)が得られた(アトロプ異性体混合物として)。

40

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 14.66(br.s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.76(d, 1H), 8.57(dd, 1H), 7.82-7.75(m, 2H), 7.70-7.59(m, 2H), 5.32(dd, 1H), 4.27-4.20(m, 1H), 3.60-3.52(m, 1H), 3.40-3.33(m, 1H), 2.99-2.88(m, 1H), 2.40-2.32(m, 1H)。

LC-MS(方法3): $R_t = 1.30 / 1.36$ 分; 400 [M+H]⁺。

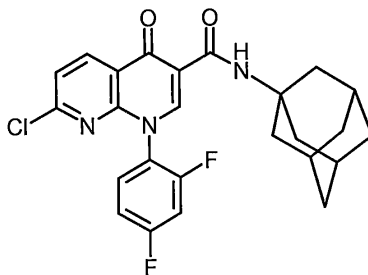
【0255】

実施例65A

7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

50

【化99】



10

DMF 3.3ml 中実施例35Aの化合物90mg (0.27mmol) およびN-メチルモルホリン68mg (0.67mmol) に、0 で、イソプロピルクロロホルメート(トルエン中1M) 0.54ml (0.54mmol) を添加し、次いで、混合物を0 で1時間撹拌した。次いで、0 で、1-アダマンタンアミン53mg (0.35mmol) を添加し、混合物を20 で2時間撹拌した。混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配 + 0.1% ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物48mg (理論値の36%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.46$ 分 ; $m/z = 470.2 [M+H]^+$ 。

【0256】

実施例65Aと同様に、実施例35Aの化合物を、適当なアミン(またはその塩)と記載される反応条件下で反応させることによって、表3Aに示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

20

【0257】

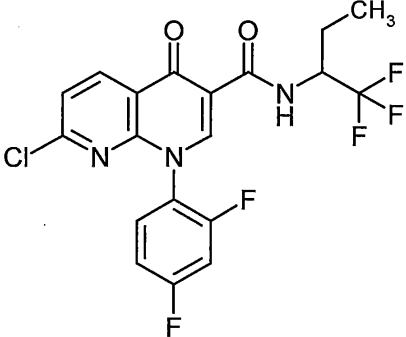
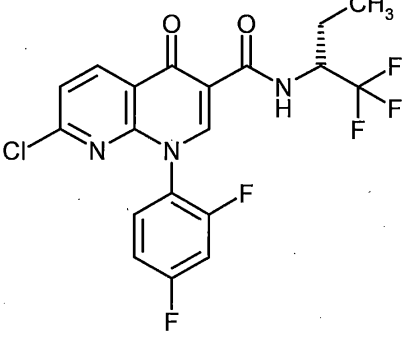
反応混合物の例示的後処理 :

次いで、反応混合物を水に添加し、1M塩酸水溶液でpH1に調整した。溶媒(トルエン)を減圧下で除去し、形成された沈殿を濾別し、減圧下で乾燥させた。例として、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、シクロヘキサン シクロヘキサン/酢酸エチル10:1) または分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、DCM)によって精製を行った。

【0258】

【表 3 A】

表3A :

実施例	IUPAC名/構造 (収率)	分析データ
66A	<p>rac-7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>溶媒 : NMP (理論値の62%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.21$分 MS(ESpos):$m/z=446.2[M+H]^+$</p>
67A	<p>7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>後処理 : 混合物を水に添加し、1M塩酸水溶液でpH1に調整した。次いで、トルエンを減圧下で除去し、沈殿を濾別し、高真空下で乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン→シクロヘキサン/酢酸エチル10 : 1) によって精製した。 (理論値の59%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.16$分 MS(ESpos):$m/z=446.1[M+H]^+$</p>

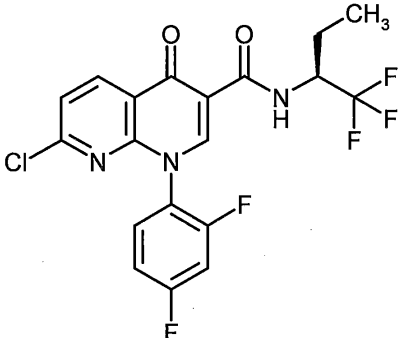
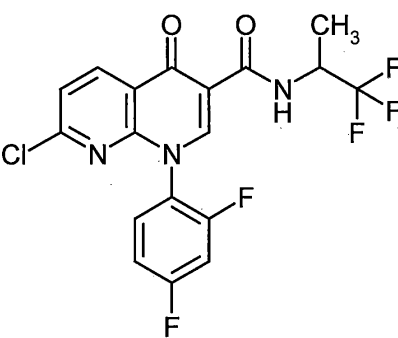
10

20

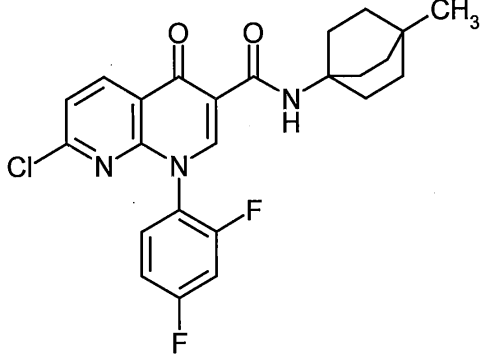
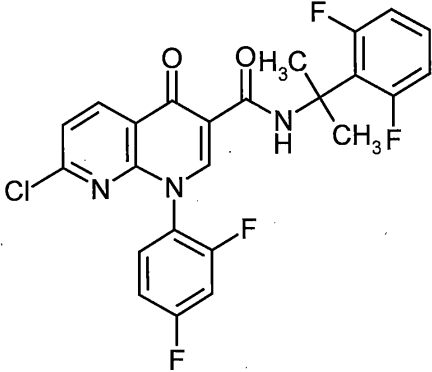
30

40

【表 3 B】

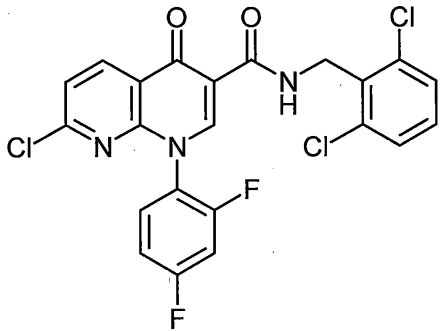
<p>68A</p>	<p>7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>後処理：混合物を水に添加し、1M塩酸水溶液でpH1に調整した。次いで、トルエンを減圧下で除去し、沈殿を濾別し、高真空下で乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン→シクロヘキサン/酢酸エチル10：1）によって精製した。（理論値の70%）</p>	<p>LC-MS（方法1）：R_t=1.20分 MS(ESpos):m/z=446.2[M+H]⁺</p>	10
<p>69A</p>	<p>rac-7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>（理論値の76%）</p>	<p>LC-MS（方法1）：R_t=1.16分 MS(ESpos):m/z=432.0[M+H]⁺</p>	30

【表 3 C】

70A	<p>7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-メチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>分取薄層クロマトグラフィー（シリカゲル、DCM）による精製 （理論値の23%）</p>	<p>LC-MS（方法1）：R_t=1.39分 MS(ESpos):m/z=458.3[M+H]⁺</p>	10
71A	<p>7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)プロパン-2-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>分取薄層クロマトグラフィー（シリカゲル、DCM）を介した精製 （理論値の22%）</p>	<p>LC-MS（方法1）：R_t=1.26分 MS(ESpos):m/z=490.3[M+H]⁺</p>	20

30

【表 3 D】

72A	<p>7-クロロ-N-(2,6-ジクロロベンジル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の88%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.24$分 MS(ESpos):$m/z=494.1[M+H]^+$</p>
-----	--	---

10

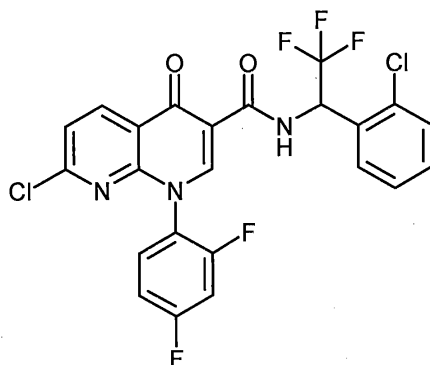
【 0 2 5 9 】

実施例73A

rac - 7 - クロロ - N - [1 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

20

【 化 1 0 0 】



30

GP1により、実施例35Aの化合物1.50g(4.46mmol)を、rac-1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタンアミン1.40mg(6.68mmol)と、ジメチルホルムアミド45ml中HATU1.69g(4.46mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.09ml(6.24mmol)の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物1.73g(理論値の71%;純度96%)が得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 11.05 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.91-7.75 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68-7.48 (m, 5H), 7.41-7.33 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H).

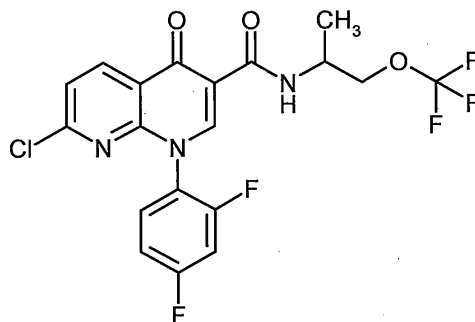
LC-MS (方法1) : $R_t = 1.30$ 分 ; 528 [M+H] $^+$.

【 0 2 6 0 】

実施例74A

rac - 7 - クロロ - 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - N - [1 - (トリフルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化101】



10

GP1により、実施例35Aの化合物2.50g(7.43mmol)を、*rac*-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-アミン1.28mg(6.68mmol)とジメチルホルムアミド90ml中HATU3.11g(8.17mmol)および*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン1.29ml(7.43mmol)の存在下で反応させた。反応を一晩監視した後、さらになるHATU1.55g(4.08mmol)および*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン647 μ l(3.71mmol)を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物2.38g(理論値の69%;純度99%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 9.72 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 1.26 (d, 3H).

20

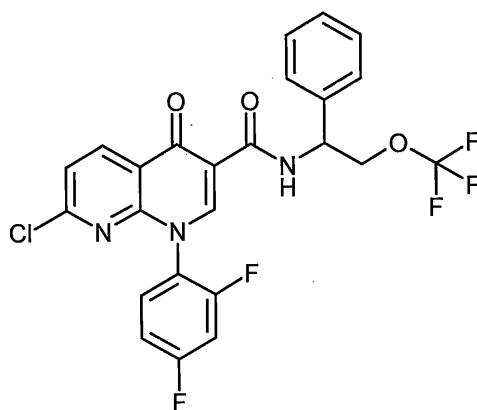
LC-MS (方法3): $R_t = 2.18$ 分; 462 [M+H] $^+$ 。

【0261】

実施例75A

7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-*N*-[1-フェニル-2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化102】



30

GP1により、実施例35Aの化合物1.1g(3.3mmol)を、(-)-1-フェニル-2-(トリフルオロメトキシ)エタンアミン塩酸塩(純度97%、旋光度:メタノール中-21.13 $^\circ$ $c = 0.5300\text{g}/100\text{ml}$, 589nm, 20 $^\circ\text{C}$)1.22g(4.90mmol)と、ジメチルホルムアミド33ml中HATU1.24g(3.27mmol)および*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン1.14ml(6.53mmol)の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物(非ラセミ混合物)880mg(理論値の49%;純度95%)が得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.37 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.91-7.77 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.51-7.29 (m, 6H), 5.56-5.48 (m, 1H), 4.55-4.41 (m, 2H).

50

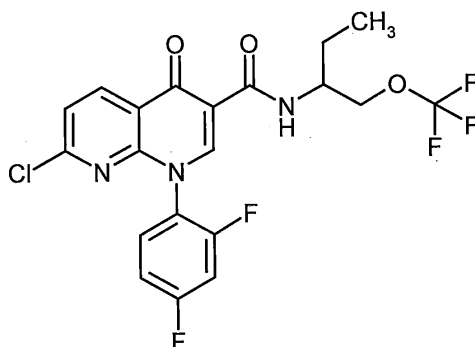
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.36$ 分 ; 524 [M+H]⁺。

【0262】

実施例76A

rac-7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[1-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ラセミ体)

【化103】



10

GP1により、実施例35Aの化合物 (純度96%) 100mg (285 μmol) を、rac-1-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-アミン塩酸塩82.8g (428 μmol) と、ジメチルホルムアミド3ml中HATU108mg (285 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン119 μl (684 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル勾配) によって精製すると、標記化合物101mg (理論値の75%; 純度100%) が得られた。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 9.69 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 4.27-4.13 (m, 3H), 1.76-1.52 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.25$ 分 ; 476 [M+H]⁺。

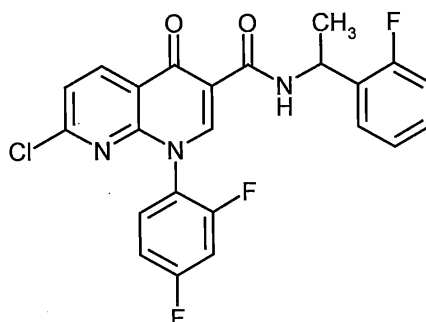
【0263】

実施例77A

rac-7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化104】



40

GP1により、実施例35Aの化合物 (純度96%) 100mg (285 μmol) を、rac-1-(2-フルオロフェニル)エチルアミン59.5g (428 μmol) と、ジメチルホルムアミド3ml中HATU108mg (285 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン70 μl (0.40mmol) の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル勾配) によって精製すると、標記化合物97.3mg (理論値の75%; 純度100%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 10.12 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.89-7.78 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 5.44-5.34 (m

50

, 1H), 1.52 (d, 3H).

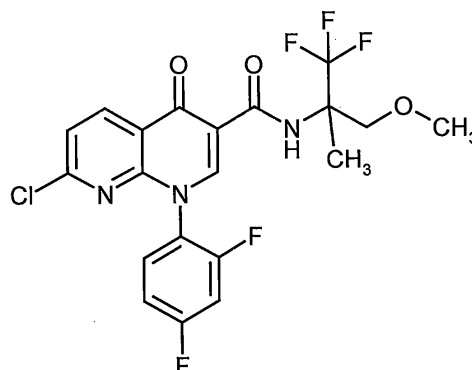
LC-MS (方法1): $R_t = 1.23$ 分; 458 [M+H]⁺.

【0264】

実施例78A

rac-7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-(1,1,1-トリフルオロ-3-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化105】



10

GP1により、実施例35Aの化合物(純度96%)100mg(285 μmol)を、rac-1,1,1-トリフルオロ-3-メトキシ-2-メチルプロパン-2-アミン塩酸塩87.2mg(428 μmol)と、ジメチルホルムアミド3ml中HATU108mg(285 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン119 μl(684 μmol)の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物112mg(理論値の82%; 純度100%)が得られた。

20

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 10.28 (br. s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

LC-MS (方法1): $R_t = 1.20$ 分; 476 [M+H]⁺.

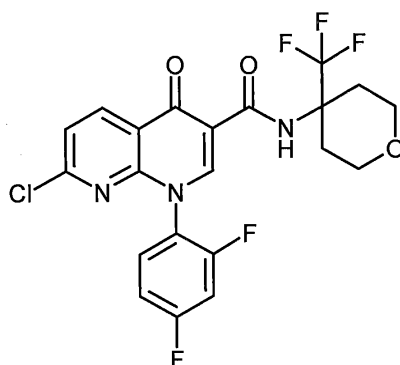
30

【0265】

実施例79A

7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化106】



40

GP1により、実施例35Aの化合物(純度96%)100mg(285 μmol)を、4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン塩酸塩87.9g(428 μmol)と、ジメチルホルムアミド3ml中HATU108mg(285 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン119

50

μl (684 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配) によって精製すると、標記化合物108mg (理論値の77% ; 純度100%) が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 10.08 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 2H) .

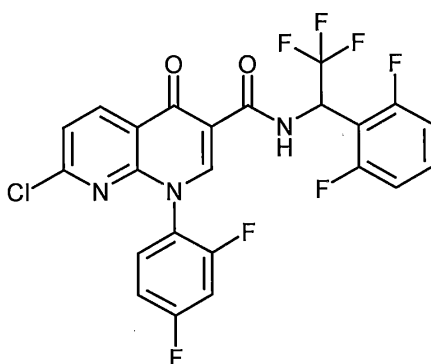
LC-MS (方法1) : R_t = 1.17分 ; 488 [M+H] $^+$.

【0266】

実施例80A

rac-7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化107】



GP1により、実施例35Aの化合物3.00g (8.91mmol) を、rac-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタンアミン1.96g (9.27mmol) と、ジメチルホルムアミド90ml中HATU3.39g (8.91mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン2.17ml (12.5mmol) の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル混合物、5 : 1) によって精製すると、標記化合物2.10g (理論値の44% ; 純度100%) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 11.14 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.93 - 7.75 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.42 - 7.27 (m, 3H), 6.50 - 6.38 (m, 1H) .

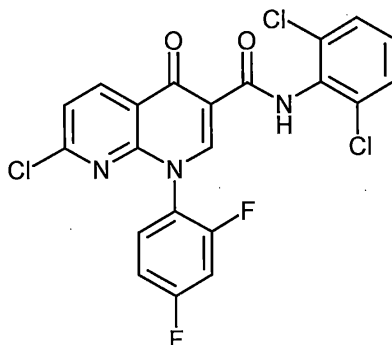
LC-MS (方法1) : R_t = 1.29分 ; 530.1 [M+H] $^+$.

【0267】

実施例81A

7-クロロ-N-(2,6-ジクロロフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化108】



10

20

30

40

50

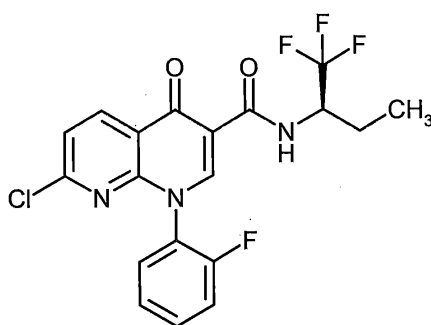
実施例35Aの化合物1.00g (2.97mmol)のTHF10ml中懸濁液に、塩化オキサリル0.29ml (3.3mmol)および触媒量のジメチルホルムアミドを添加した。気体の発生が終了した後、反応混合物を60℃で1時間加熱し、次いで、室温に冷却した。全ての揮発性成分を減圧下で除去し、残渣をDMF20mlに溶解した。同時並行で、2,6-ジクロロアニリン481mg (2.97mmol)をDMF10mlに溶解し、水素化ナトリウム(鉱油中60%)119mg (2.97mmol)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。その後、上記溶液を迅速に添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水および酢酸エチルを添加して反応を終了させ、相を分離した。有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を少量のDCMに溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物298mg(理論値の18%、純度88%)が得られた。

LC-MS(方法3): $R_t = 2.30$ 分; 480 [M+H]⁺。

【0268】

実施例82A

7-クロロ-1-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド
【化109】



GP1により、実施例33Aの化合物250mg (784 μmol)を、(R)-1-トリフルオロメチルプロピルアミン塩酸塩192mg (1.18mmol)と、ジメチルホルムアミド8.1ml中HATU298mg (784 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン410 μl (2.35mmol)の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物139mg(理論値の41%;純度99%)が得られた。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 10.00 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.83-7.65 (m, 3H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 4.85-4.69 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 0.98 (t, 3H)。

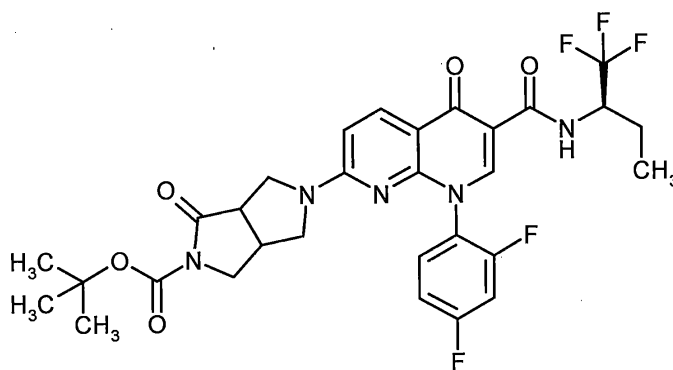
LC-MS(方法1): $R_t = 1.17$ 分; 428 [M+H]⁺。

【0269】

実施例83A

tert-ブチル5-[8-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソ-6-{[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]カルバモイル}-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル]-1-オキソヘキサヒドロピロール[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(ジアステレオマー混合物)

【化110】



10

GP3により、実施例67Aの化合物200mg (449 μmol) を、*rac*-*tert*-ブチル1-オキソオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボキシレート128mg (538 μmol) と、ジメチルホルムアミド4.4ml中N,N-ジイソプロピルエチルアミン117 μl (673 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物224mg (理論値の79%、純度100%) が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.47 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 6.65-6.90 (br. s, 1H), 4.68-4.80 (m, 1H), 2.97-3.90 (m, 8H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.96 (t, 3H).

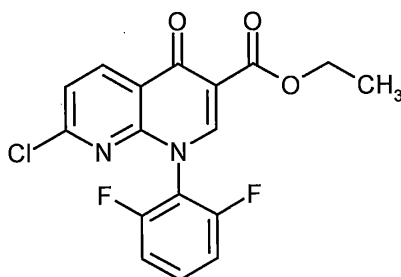
LC-MS (方法3): R_t = 2.20分; 636 [M+H] $^+$.

【0270】

実施例84A

エチル7-クロロ-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【化111】



30

エチル2-[(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-エトキシアクリレート (CAS157373-27-8) 6.05g (19.0mmol) および2,6-ジフルオロアニリン3.44g (26.6mmol) のDCM30.2ml中溶液に、DIPEA23.2ml (133mmol) を添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。混合物をDCM200mlで希釈し、1M塩酸水溶液75mlで2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を*tert*-ブチルメチルエーテル40mlと攪拌し、沈殿を*tert*-ブチルメチルエーテル10mlで洗浄した。その後、沈殿をDCM30mlおよび炭酸カリウム2.63g (19.0mmol) と混和し、混合物を還流下一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、DCM200mlで希釈し、1M塩酸水溶液75mlで2回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をアセトニトリル100mlおよびDMF30mlに溶解し、50 $^\circ\text{C}$ に加熱した。炭酸カリウム1.66g (12.0mmol) を50 $^\circ\text{C}$ で添加し、混合物をさらに1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、1M塩酸水溶液200mlに注ぎ入れた。混合物をDCM150mlで3回抽出した。合わせた有機

40

50

相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水200mlと攪拌し、沈殿を吸引濾別し、高真空下で乾燥させた。標記化合物4.19g (理論値の60%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 8.92 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.28 (t, 3H) .

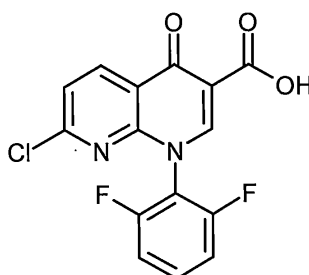
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.78$ 分 ; 365 [M + H] $^+$.

【 0 2 7 1 】

実施例85A

7 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【 化 1 1 2 】



20

実施例84Aの化合物3.83g (10.5mmol) の水31.5ml中懸濁液に、濃塩酸31.5mlおよびテトラヒドロフラン31.5mlを連続的に添加した。得られた懸濁液を120 で4時間激しく攪拌し、その後、室温に冷却した。混合物を水100mlで希釈し、沈殿を吸引濾別し、高真空下で乾燥させた。標記化合物3.39g (理論値の95%、純度98.9%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 13.86 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H) .

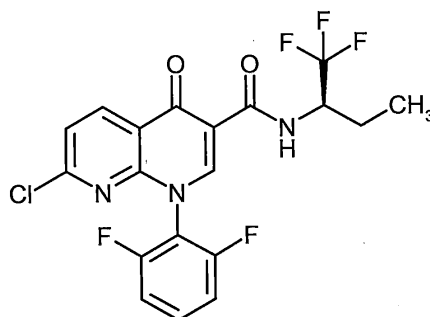
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.74$ 分 ; 337 [M + H] $^+$.

【 0 2 7 2 】

実施例86A

7 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 1 1 3 】



40

GP1により、実施例85Aの化合物500mg (1.43mmol) を、(R) - 1 - トリフルオロメチルプロピルアミン塩酸塩350mg (2.14mmol) と、DMF14.3ml中HATU542mg (1.43mmol) およびDIPEA596 μl (3.42mmol) の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配) によって精製すると、標記化合物493mg (理論値の77% ; 純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 9.89 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76

50

(d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

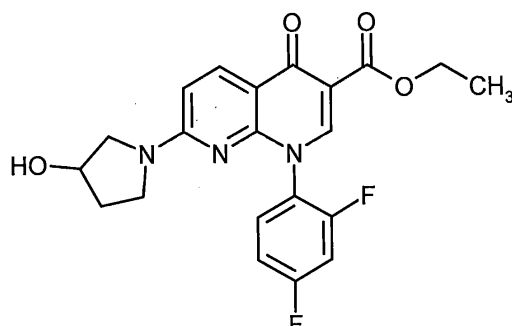
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.30$ 分 ; 446 [M+H]⁺.

【0273】

実施例87A

rac-エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【化114】



10

エチル7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(ドイツ特許第4301246号明細書、実施例U、S.26に記載の調製) 3.00g (8.23mmol) のDMF20.8ml中溶液に、rac-3-ピロリジノール1.33ml (16.5mmol) およびDIPEA 5.01ml (28.8ml) を連続的に添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加して反応を終了させ、沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物3.33g (理論値の97.5%、純度100%) が得られた。

20

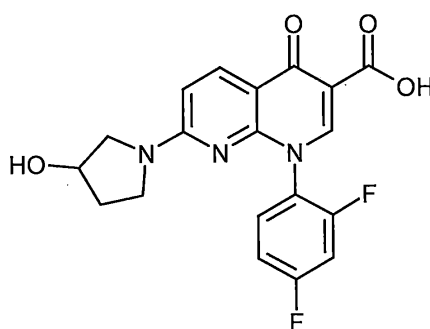
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.83$ 分 ; 416 [M+H]⁺.

【0274】

実施例88A

rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化115】



30

実施例87Aの化合物3.30g (8.02mmol) を部分的に溶解し、水25mlに部分的に懸濁させ、濃塩酸25mlを添加し、混合物を還流下で6時間加熱した。反応混合物を室温で週末にわたって放置した。その後、沈殿を吸引濾別し、0.5M塩酸水溶液およびエタノールで洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物2.14g (理論値の67%、純度97%) が得られた。

40

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.80$ 分 ; 388 [M+H]⁺.

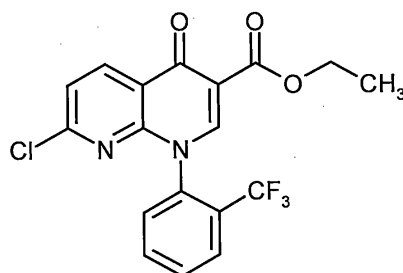
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 8.77 (s, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 4.43 - 3.01 (m, 6H, partially under the water peak), 2.07 - 1.73 (m, 2H).

【0275】

実施例89A

50

エチル7-クロロ-4-オキソ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート
【化116】



10

エチル2-[(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-エトキシアクリレート (CAS157373-27-8) 6.05g (19.0mmol) および2-トリフルオロメチルアニリン 4.59g (28.5mmol) のDCM30ml中溶液に、DIPEA23.2ml (133mmol) を添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。その後、炭酸カリウム2.63g (19.0mmol) を添加し、混合物を還流下で一晩加熱した。混合物をDCM400mlで希釈し、1M塩酸水溶液150mlで2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた懸濁液をtert-ブチルメチルエーテル40mlと攪拌し、沈殿を吸引濾別し、tert-ブチルメチルエーテル10mlで洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物4.21g (理論値の55%、純度99%) が得られた。

20

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.81$ 分 ; 397 [M+H]⁺。

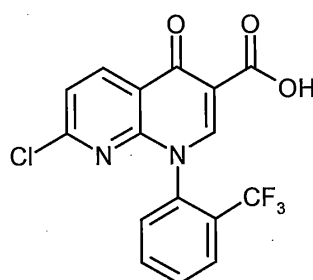
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 8.71 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 4.23 (q, 2H), 1.26 (t, 3H)。

【0276】

実施例90A :

7-クロロ-4-オキソ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化117】



30

実施例89Aの化合物4.10g (10.3mmol) のTHF51ml中懸濁液に、水酸化ナトリウム水溶液20.7ml (20.7mmol) を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、混合物を水250mlで希釈し、1N塩酸水溶液でpHをpH1に調整した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、真空乾燥キャビネット内で40℃で一晩乾燥させた。標記化合物3.77g (理論値の98%、純度99%) が得られた。

40

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.84$ 分 ; 369 [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 14.03 (br. s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.79 (d, 1H)。

【0277】

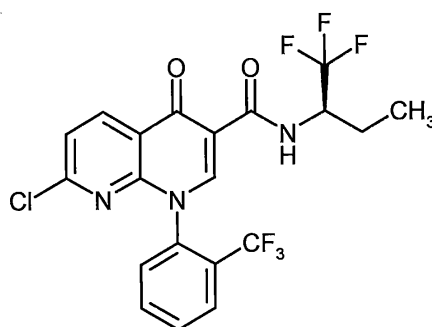
実施例91A

7-クロロ-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カ

50

ルボキサミド

【化 1 1 8】



10

GP1により、実施例90Aの化合物250mg (678 μ mol)を、(R)-1-トリフルオロメチルプロピルアミン塩酸塩166mg (1.02mmol)と、DMF7ml中HATU258mg (678 μ mol)およびDIP EA354 μ l (2.03mmol)の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ- (25g、シリカカートリッジ、流量：25ml / 分、検出：220nmおよび270nm、シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配 (0% 酢酸エチル、次いで20% 酢酸エチル、次いで30% 酢酸エチル) によって精製した。2つのアトロプ異性体を分離し、標記化合物56.6mg (理論値の17%、純度99%、アトロプ異性体1、実施例92A) および58.8mg (理論値の18%、純度99%、アトロプ異性体2、実施例93A) をアトロプ異性体として得た。

20

【0 2 7 8】

実施例92A：

7-クロロ-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (アトロプ異性体1)

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.32$ 分 ; 478 [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 9.99 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 0.99 (t, 3H)。

30

【0 2 7 9】

実施例93A：

7-クロロ-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (アトロプ異性体2)

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.31$ 分 ; 478 [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 9.99 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 1H), 0.96 (t, 3H)。

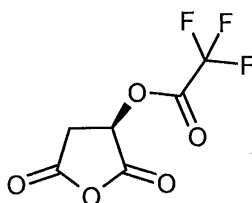
40

【0 2 8 0】

実施例94A：

(3R)-2,5-ジオキソテトラヒドロフラン-3-イルトリフルオロアセテート

【化 1 1 9】



50

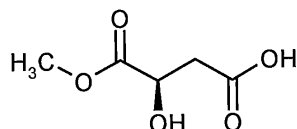
0 で、無水トリフルオロ酢酸12.0ml (85.0mmol) を(2R) - 2 - ヒドロキシコハク酸 5.70g (42.5mmol) に添加し、混合物を0 で1時間および室温で2時間攪拌した。その後、全ての揮発性成分を減圧下室温で除去した。粗生成物をさらに精製することなく実施例 95Aに使用した。

【0281】

実施例95A：

(3R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4 - オキソブタン酸

【化120】



10

メタノール5.17ml (128mmol) を実施例94Aの化合物9.02g (42.5mmol) に添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。その後、過剰のメタノールを減圧下で除去し、残渣をジエチルエーテル/シクロヘキサンから再結晶させた。固体を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物5.84g (理論値の92.8%) が得られた。

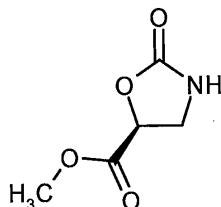
¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 12.31 (br. s, 1H), 5.68 (br. s, 1H), 4.35 (dd, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 1H) .

【0282】

実施例96A：

メチル (5S) - 2 - オキソ - 1,3 - オキサゾリジン - 5 - カルボキシレート

【化121】



30

実施例95Aの化合物5.84g (39.4mmol) のtert - ブタノール159ml中溶液に、ジフェニルホスホリルアジド11.9g (43.4mmol) およびトリエチルアミン6.05ml (43.4mmol) を添加し、次いで、混合物を還流下で4時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/シクロヘキサン勾配) によって精製した。最後に、酢酸エチル/シクロヘキサンから再結晶を行い、固体を高真空下で乾燥させると、標記化合物3.29g (理論値の57.7%) が得られた。

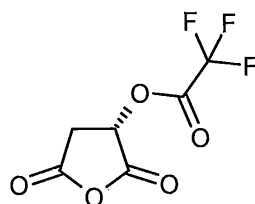
¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 7.79 (s, 1H), 5.15 (dd, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H) .

【0283】

実施例97A：

(3S) - 2,5 - ジオキソテトラヒドロフラン - 3 - イルトリフルオロアセテート

【化122】



40

0 で、無水トリフルオロ酢酸12.0ml (85.0mmol) を(2S) - 2 - ヒドロキシコハク酸 5.70g (42.5mmol) に添加し、混合物を0 で1時間および室温で2時間攪拌した。その後

50

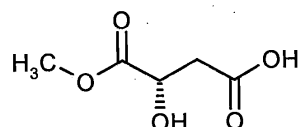
、全ての揮発性成分を減圧下室温で除去した。粗生成物をさらに精製することなく実施例98Aに使用した。

【0284】

実施例98A：

(3S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4 - オキソブタン酸

【化123】



10

メタノール5.17ml (128mmol) を実施例97Aの化合物9.02g (42.5mmol) に添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。その後、過剰のメタノールを減圧下で除去し、残渣をジエチルエーテル/シクロヘキサンから再結晶させた。固体を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物5.95g (理論値の94.5%) が得られた。

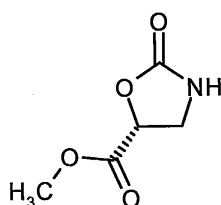
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 12.31 (br. s, 1H), 5.67 (br. s, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 1H) .

【0285】

実施例99A：

メチル (5R) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - カルボキシレート

【化124】



20

実施例98Aの化合物5.95g (39.4mmol) のtert-ブタノール160ml中溶液に、ジフェニルホスホリルアジド12.2g (44.2mmol) およびトリエチルアミン6.16ml (44.2mmol) を添加し、次いで、混合物を還流下で4時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/シクロヘキサン勾配) によって精製した。最後に、酢酸エチル/シクロヘキサンから再結晶を行い、固体を高真空下で乾燥させると、標記化合物3.48g (理論値の59.7%) が得られた。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 7.79 (s, 1H), 5.15 (dd, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H) .

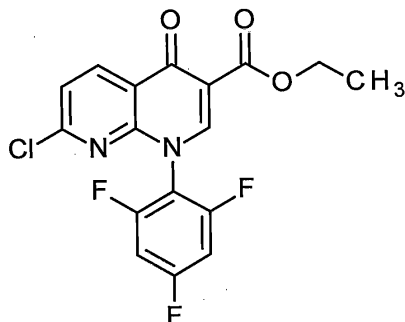
【0286】

実施例100A：

エチル7-クロロ-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

40

【化125】



10

エチル2-[(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-エトキシアクリレート (CAS157373-27-8) 12.1g (38.0mmol) および2,4,6-トリフルオロアニリン 7.83g (53.2mmol) のDCM60.5ml中溶液に、DIPEA46.4ml (266mmol) を添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。その後、炭酸カリウム5.26g (38.0mmol) を添加し、混合物を還流下で一晩加熱した。混合物をDCM200mlで希釈し、1M塩酸水溶液150mlで2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた懸濁液をtert-ブチルメチルエーテル80mlと攪拌し、沈殿を吸引濾別し、tert-ブチルメチルエーテル10mlで洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物8.60g (理論値の58%、純度99%) が得られた。

20

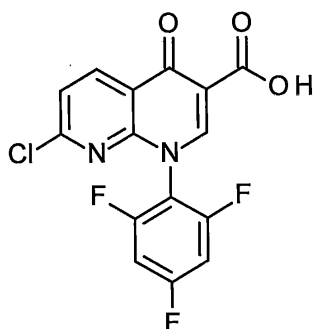
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.97$ 分 ; 383 [M+H]⁺。

【0287】

実施例100B :

7-クロロ-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化126】



30

エチル7-クロロ-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート (実施例100A) 8.60g (22.5mmol) の水 67.7ml中初期装入物に、36%塩酸水溶液67.7mlおよびTHF 67.7mlを添加し、混合物を10で4.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物7.87g (理論値の98%、純度99%) が得られた。

40

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.95$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 355$ [M+H]⁺。

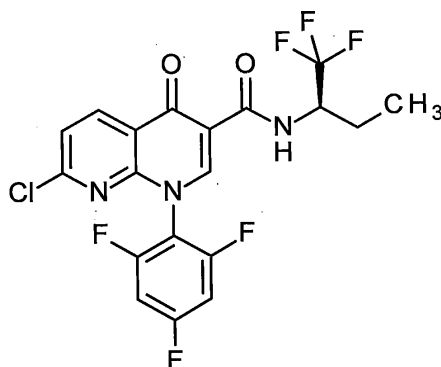
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 13.83 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H)。

【0288】

実施例100C :

7-クロロ-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 1 2 7】



10

GP1により、7-クロロ-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(実施例100B)1.00g(2.82mmol)を、(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン塩酸塩692mg(4.23mmol)と、ジメチルホルムアミド28.3ml中HATU1.07g(2.82mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.18ml(6.77mmol)の存在下で反応させた。水40mlおよび酢酸エチル60mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル20mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物(1:1、v/v)40mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物1.16g(理論値の88%;純度99%)が得られた。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 9.88 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 4.83-4.72 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H)。

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.35$ 分; 464 [M+H] $^+$ 。

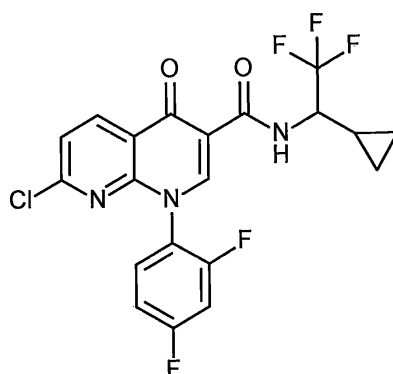
【 0 2 8 9】

実施例101A:

rac-7-クロロ-N-(1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化 1 2 8】



40

GP1により、7-クロロ-4-オキソ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(実施例35A)500mg(1.49mmol)を、1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(ラセミ体、CAS:75702-99-7)391mg(2.23mmol)と、ジメチルホルムアミド15ml中HATU565mg(1.49mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン621 μ l(3.56mmol)の存在下で反応させた。水20mlおよび酢酸エチル30mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル10mlで

50

3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物(1:1、v/v)40mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液15mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物564mg(理論値の82%;純度99%)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.14 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.47-4.33 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.37-0.28 (m, 1H) .

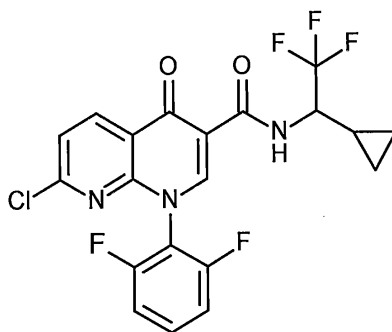
LC-MS (方法1) : $R_t = 1.20$ 分 ; 458 [M+H] $^+$.

【0290】

実施例102A :

rac-7-クロロ-N-(1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル)-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化129】



GP1により、7-クロロ-4-オキソ-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(実施例85A)1.00g(2.97mmol)を、1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(ラセミ体、CAS:75702-99-7)782mg(4.46mmol)と、ジメチルホルムアミド30ml中HATU1.13g(2.97mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.24ml(7.13mmol)の存在下で反応させた。水20mlおよび酢酸エチル30mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル10mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物(1:1、v/v)20mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液15mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物1.11g(理論値の81%;純度99%)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.05 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.45-4.33 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.72-0.54 (m, 3H), 0.38-0.30 (m, 1H) .

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.32$ 分 ; 458 [M+H] $^+$.

【0291】

実施例103A :

7-クロロ-N-[(1R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

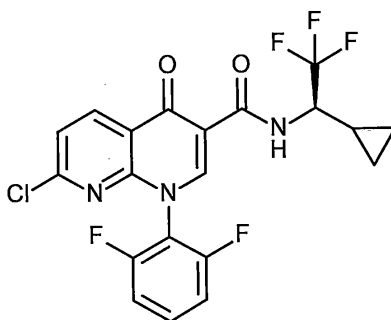
10

20

30

40

【化130】



10

GP1により、実施例85Aの化合物1.00g(2.94mmol)を、(R)-1-トリフルオロメチルプロピルアミン塩酸塩774mg(4.41mmol)と、DMF29.5ml中HATU1.12g(2.94mmol)およびDIPEA1.23ml(7.06mmol)の存在下で反応させた。水40mlおよび酢酸エチル60mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル20mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物(1:1、v/v)40mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物840mg(理論値の62%;純度99%)が得られた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.05 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 1.29-1.18 (m, 1H), 0.73-0.52 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

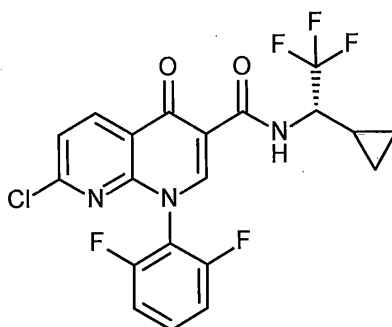
LC-MS (方法3): R_t = 2.31分; 458 [M+H] $^+$.

【0292】

実施例104A:

7-クロロ-N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化131】



30

40

GP1により、実施例85Aの化合物350mg(1.03mmol)を、(S)-1-トリフルオロメチルプロピルアミン塩酸塩217mg(1.24mmol)と、DMF10ml中HATU391mg(1.03mmol)およびIPEA430 μ l(2.47mmol)の存在下で反応させた。混合物を水30mlと1N塩酸水溶液5mlの混合物に注ぎ入れ、沈殿を吸引濾別した。沈殿を少量のジクロロメタンに溶解し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物325mg(理論値の69%;純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.05 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.72-0.53 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 1H).

LC-MS (方法1): R_t = 1.20分; 458 [M+H] $^+$.

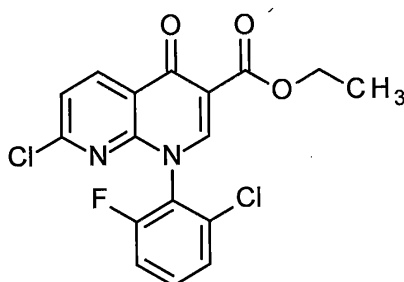
50

【0293】

実施例105A：

エチル7-クロロ-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【化132】



10

エチル2-[(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-エトキシアクリレート(CAS157373-27-8)6.05g(19.0mmol)および2-クロロ-6-フルオロアニリン3.88g(26.6mmol)のジクロロメタン30.3ml中溶液に、DIPEA23.2ml(133mmol)を添加し、混合物を室温で4時間撹拌した。その後、炭酸カリウム2.63g(19.0mmol)を添加し、混合物を還流下で一晩加熱した。混合物をDCM200mlで希釈し、1M塩酸水溶液75mlで2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた懸濁液をtert-ブチルメチルエーテル40mlと撹拌し、沈殿を吸引濾別し、tert-ブチルメチルエーテル10mlで洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物5.70g(理論値の64%、純度81%)が得られた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 8.88 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.76 - 7.57 (m, 4H), 4.25 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

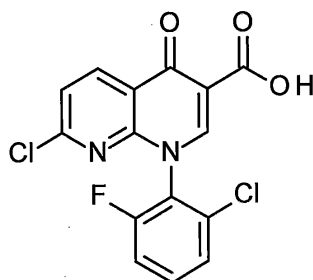
LC-MS (方法3): R_t = 1.86分; 381 [M+H] $^+$.

【0294】

実施例105B：

7-クロロ-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化133】



30

エチル7-クロロ-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート5.70g(14.9mmol)の水45ml中初期装入物に、36%塩酸水溶液45mlおよびTHF45mlを添加し、混合物を120℃で4.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物4.12g(理論値の77%、純度99%)が得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 13.84 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78 - 7.57 (m, 3H).

LC-MS (方法3): R_t = 1.84分; MS (ESIpos): m/z = 352.9 [M+H] $^+$.

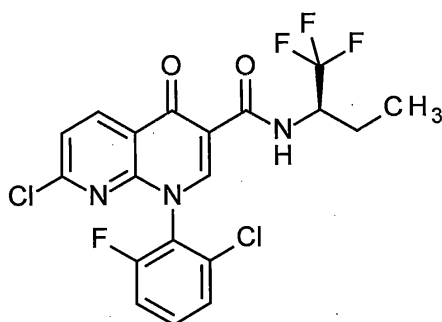
【0295】

実施例105C：

7-クロロ-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カル

50

ボキサミド
【化134】



10

GP1により、7-クロロ-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸1.00g(2.83mmol)を、(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン塩酸塩695mg(4.25mmol)と、ジメチルホルムアミド28.4ml中HATU1.08g(2.83mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.18ml(6.80mmol)の存在下で反応させた。水40mlおよび酢酸エチル60mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル20mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物(1:1、v/v)40mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物1.09g(理論値の82%;純度99%)が得られた。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.07-9.06 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.77-7.57 (m, 3H), 4.83-4.71 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 3H)。

LC-MS(方法1): $R_t = 1.31$ 分; 462 [M+H] $^+$ 。

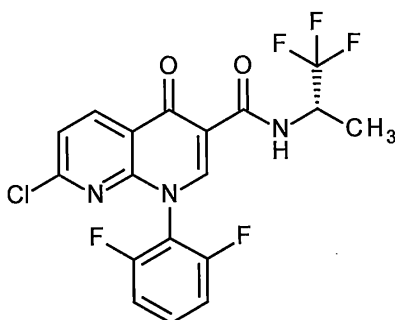
【0296】

実施例106A:

7-クロロ-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化135】



40

GP1により、実施例85Aの化合物880mg(2.61mmol)を、(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン443mg(3.92mmol)と、DMF26.4ml中HATU994mg(2.61mmol)およびDIPEA1.09ml(6.27mmol)の存在下で反応させた。水20mlおよび酢酸エチル30mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル10mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物(1:1、v/v)20mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液15mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物773mg(理論値の68%

50

; 純度99%) が得られた。

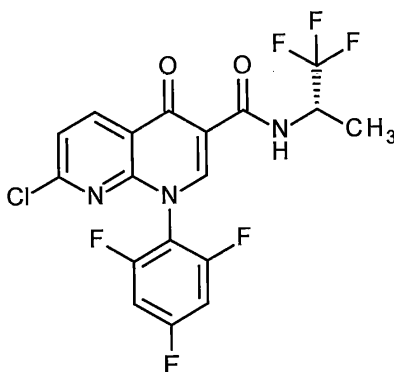
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 9.94 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 4.99 - 4.88 (m, 1H), 1.40 (d, 3H) .

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.19$ 分 ; 432 [M+H]⁺ .

【 0 2 9 7 】

実施例107A :

7 - クロロ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 1 3 6 】



GP1により、実施例100Bの化合物1.00g (2.82mmol) を、(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - アミン478mg (4.23mmol) と、DMF28.5ml中HATU1.07g (2.82mmol) およびDIPEA1.18ml (6.77mmol) の存在下で反応させた。水25mlおよび酢酸エチル35mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル15mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物 (1 : 1, v/v) 25mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液20mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配) によって精製すると、標記化合物751mg (理論値の59% ; 純度99%) が得られた。

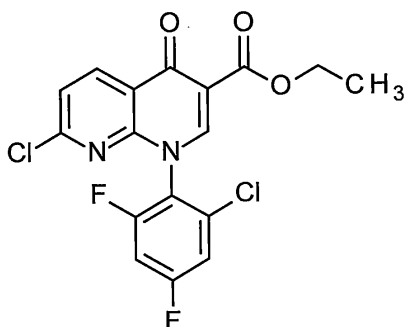
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 9.93 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 5.00 - 4.86 (m, 1H), 1.40 (d, 3H) .

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.26$ 分 ; 450 [M+H]⁺ .

【 0 2 9 8 】

実施例108A :

エチル7 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート
【 化 1 3 7 】



10

20

30

40

50

エチル2 - [(2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] - 3 - エトキシアクリレート (CAS157373 - 27 - 8) 13 . 8g (43 . 4mmol) および2 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロアニリン9 . 93g (60 . 7mmol) のジクロロメタン68 . 2ml中溶液に、DIPEA52 . 9ml (304mmol) を添加し、混合物を室温で4時間撹拌した。その後、炭酸カリウム6 . 00g (43 . 4mmol) を添加し、混合物を還流下で一晩加熱した。混合物をDCM600mlで希釈し、1M塩酸水溶液200mlで2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた懸濁液をtert - ブチルメチルエーテル80mlと撹拌し、沈殿を吸引濾別し、tert - ブチルメチルエーテル20mlで洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物15 . 0g (理論値の72%、純度83%) が得られた。

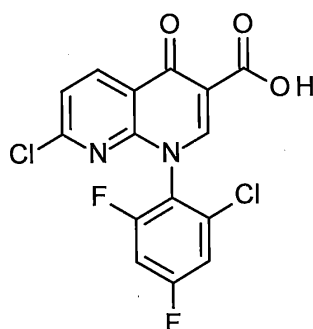
LC - MS (方法3) : $R_t = 1 . 91$ 分 ; 399 [M + H] ⁺ .

【 0 2 9 9 】

実施例108B :

7 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【 化 1 3 8 】



エチル7 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート15 . 0g (37 . 6mmol) の水131ml中初期装入物に、36%塩酸水溶液131mlおよびTHF131mlを添加し、混合物を110 で4 . 5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物10 . 2g (理論値の72%、純度99%) が得られた。

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : [ppm] = 13 . 81 (s , 1H) , 9 . 25 (s , 1H) , 8 . 80 (d , 1H) , 7 . 84 - 7 . 73 (m , 3H) .

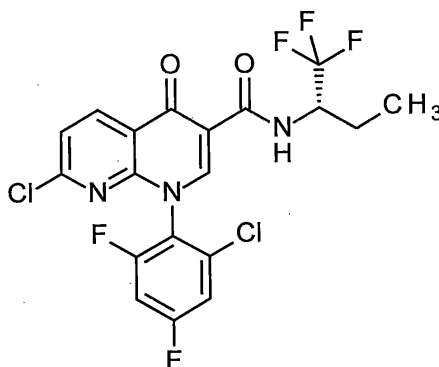
LC - MS (方法3) : $R_t = 1 . 87$ 分 ; MS (ESIpos) : m / z = 370 . 9 [M + H] ⁺ .

【 0 3 0 0 】

実施例108C :

7 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 1 3 9 】



10

20

30

40

50

GP1により、7-クロロ-1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸1.00g(2.69mmol)を、(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン塩酸塩513mg(4.04mmol)と、ジメチルホルムアミド27ml中HATU1.02g(2.69mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン657 μ l(3.77mmol)の存在下で反応させた。水40mlおよび酢酸エチル60mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル20mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物(1:1, v/v)40mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物914mg(理論値の71%; 純度100%)が得られた。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 9.88 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 3H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 1H), 1.01 - 0.94 (m, 3H).

LC-MS (方法3): $R_t = 2.40$ 分; 480 [M+H] $^+$.

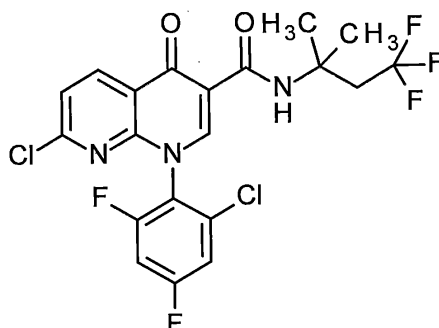
【0301】

実施例109A:

7-クロロ-1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-(4,4,4-トリフルオロ-2-メチルブタン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化140】

20



30

GP1により、7-クロロ-1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸255mg(680 μ mol)を、4,4,4-トリフルオロ-2-メチルブタン-2-アミン塩酸塩181mg(1.02mmol)と、ジメチルホルムアミド7ml中HATU259mg(680 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン415 μ l(2.38mmol)の存在下で反応させた。1N塩酸水溶液で反応混合物をpH1に調整し、分取HPLC(カラム: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 \times 30mm, 溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配(0~3分15%アセトニトリル、~15分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって数回精製した。標記化合物202mg(理論値の60%; 純度100%)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 9.70 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 3H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).

40

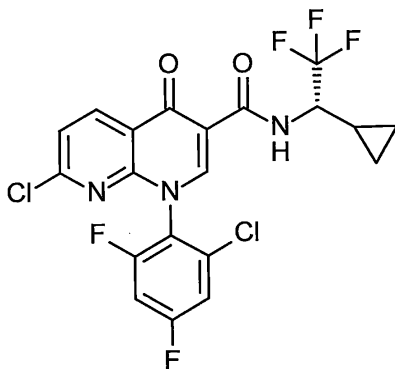
LC-MS (方法3): $R_t = 2.41$ 分; 494 [M+H] $^+$.

【0302】

実施例110A:

7-クロロ-1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 1 4 1】



10

GP1により、7-クロロ-1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸600mg(1.62mmol)を、(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩426mg(2.43mmol)と、ジメチルホルムアミド16.2ml中HATU615mg(1.62mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン676μl(3.88mmol)の存在下で反応させた。反応混合物を水200mlと1N塩酸水溶液16mlの混合物中で攪拌し、沈殿を吸引濾別した。沈殿を少量のジクロロメタンに溶解し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物633mg(理論値の79%、純度99%)が得られた。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.05 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 4.46-4.32 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.71-0.53 (m, 3H), 0.40-0.29 (m, 1H).

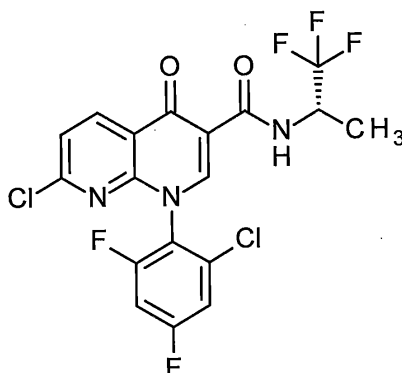
LC-MS(方法1): $R_t = 1.23$ 分; 492 [M+H] $^+$.

【0303】

実施例111A:

7-クロロ-1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 1 4 2】



30

40

GP1により、7-クロロ-1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸5.00g(13.5mmol)を、(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩1.83g(16.2mmol)と、ジメチルホルムアミド135ml中HATU5.12g(13.5mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン5.63ml(32.3mmol)の存在下で反応させた。反応混合物を水600mlと1N塩酸水溶液135mlの混合物中で攪拌し、沈殿を吸引濾別した。沈殿をジクロロメタン12mlに溶解し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物4.12g(理論値の65%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 9.94 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.76 (d

50

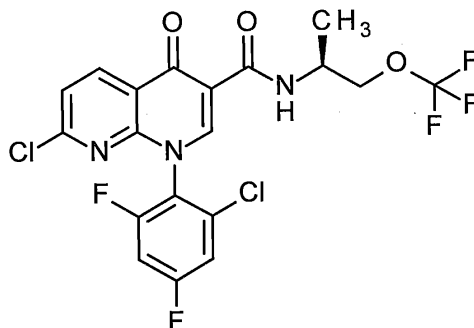
, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 3H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 1.42 - 1.38 (m, 3H).
 LC-MS (方法1): $R_t = 1.21$ 分; 466 [M+H]⁺.

【0304】

実施例112A:

7-クロロ-1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化143】



10

GP1により、7-クロロ-1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸264mg (704 μ mol) を、(2S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-アミン塩酸塩190mg (1.06mmol) と、ジメチルホルムアミド7ml中HATU268mg (704 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン294 μ l (1.69mmol) の存在下で反応させた。反応混合物を水42mlと1N塩酸水溶液6mlの混合物中で攪拌し、沈殿を吸引濾別した。沈殿をジクロロメタンに溶解し、相を分離し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物299mg (理論値の86%; 純度100%) が得られた。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] = 9.76 - 9.61 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 3H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 3H).

30

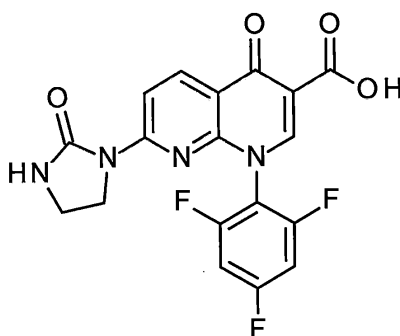
LC-MS (方法3): $R_t = 2.32$ 分; 496 [M+H]⁺.

【0305】

実施例113A:

4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化144】



40

GP2により、実施例100Bの化合物15.0g (42.3mmol) を、イミダゾリン-2-オン25.5g (296mmol) と、1,4-ジオキサン400ml中炭酸カリウム14.6g (106mmol)、酢酸パラジウム(II) 190mg (846 μ mol) およびキサントホス979mg (1.69mmol) の存在下で反応させた。混合物を90 で2.5時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。懸濁液を水中で攪拌し

50

、希塩酸水溶液でpH2に調整した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄した。残渣をアセトニトリル中で攪拌し、吸引濾別し、洗浄し、高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物15.0g(理論値の88%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 14.7 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.63 - 8.47 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 2H).

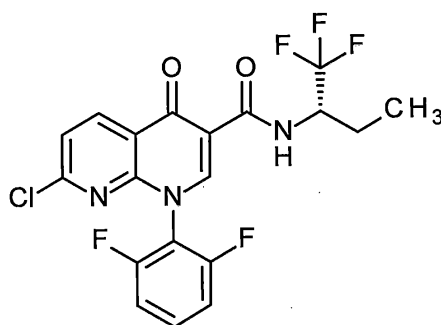
LC-MS (方法3): R_t = 1.37分; 405 [M+H] $^+$.

【0306】

実施例114A:

7-クロロ-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化145】



GP1により、実施例85Aの化合物1.00g(2.97mmol)を、(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン566mg(4.46mmol)とジメチルホルムアミド30ml中HATU1.13g(2.97mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.24ml(7.13mmol)の存在下で反応させた。反応混合物を水20mlおよび酢酸エチル30mlで希釈し、相を分離した。水相を酢酸エチル10mlで3回抽出し、合わせた有機相を1N塩酸水溶液と飽和塩化アンモニウム水溶液の混合物20mlで洗浄した。これに続いて、飽和塩化ナトリウム水溶液15mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残渣をジクロロメタン10mlに溶解し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物884mg(理論値の66%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 9.89 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

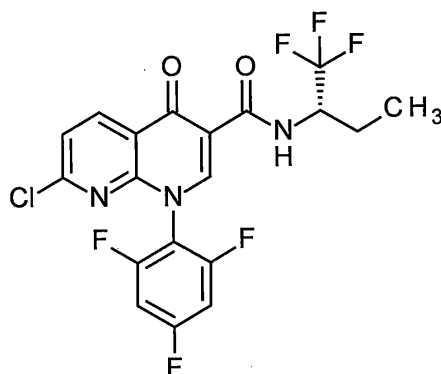
LC-MS (方法1): R_t = 1.20分; MS (ESIpos) m/z 446 [M+H] $^+$.

【0307】

実施例115A:

7-クロロ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化146】



10

GP1により、実施例100Bの化合物2.00g (5.64mmol) を、(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - アミン1.11g (6.77mmol) とジメチルホルムアミド57ml中HATU2.14g (5.64mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン3.34ml (19.2mmol) の存在下で反応させた。反応混合物を水75mlおよび酢酸エチル100mlで希釈し、相を分離した。水相を酢酸エチル50mlで3回抽出し、合わせた有機相を1N塩酸水溶液と飽和塩化アンモニウム水溶液の混合物60mlで洗浄した。これに続いて、飽和塩化ナトリウム水溶液20mlで3回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し、順相クロマトグラフィー (シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配) によって精製した。標記化合物1.28g (理論値の49%、純度100%) が得られた。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 9.88 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 0.98 (t, 3H) .

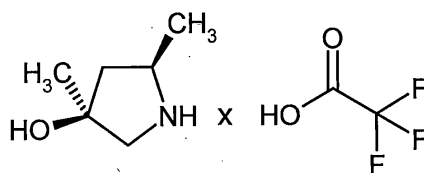
LC - MS (方法3) : R_t = 2.30分 ; MS (ESIpos) m/z 464 [M+H] $^+$.

【0308】

実施例116A :

(3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピロリジン - 3 - オールトリフルオロ酢酸

【化147】



30

tert - ブチル (2R, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - カルバメート100mg (464 μmol) のジクロロメタン1.5ml中溶液に、トリフルオロ酢酸500 μl (6.49mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン5mlと3回共蒸発させた。標記化合物98.6mg (理論値の88%、純度95%) が得られた。

40

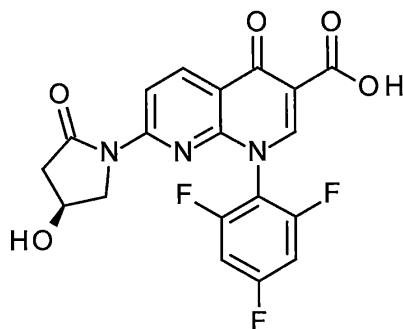
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 9.10 (br. s, 1H), 8.68 (br. s, 1H), 5.22 (br. s, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.12 (dd, 1H), 1.62 (ddd, 1H), 1.34 (d, 3H), 1.32 (s, 3H) .

【0309】

実施例117A :

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【化148】



10

GP2により、実施例100Bの化合物50.0g (141mmol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン17.1g (169mmol) と、1,4 - ジオキサン1000ml中炭酸カリウム29.2g (211mmol)、酢酸パラジウム(II)6.33g (28.2mmol) およびキサントホス16.3g (28.2mmol) の存在下80 で1.5時間反応させた。混合物を冷却し、氷水、塩酸および酢酸エチルの混合物中で撹拌することによって抽出した。混合物を珪藻土を通して吸引濾過し、有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、最後に濃縮した。残渣をアセトニトリルと混和し、冷却し、吸引濾別し、沈殿を冷アセトニトリルで洗浄した。標記化合物48g (理論値の81%、純度97%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.33$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 420 [M+H]⁺ .

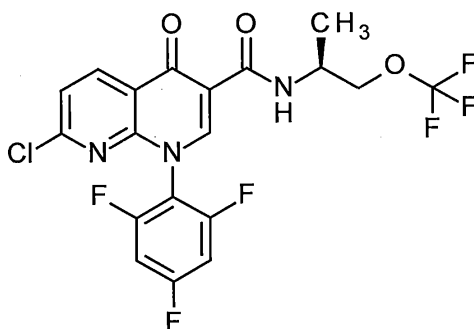
20

【0310】

実施例118A :

7 - クロロ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 - (トリフルオロメトキシ)プロパン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化149】



30

GP1により、実施例100Bの化合物250mg (698 μmol) を、(2S) - 1 - (トリフルオロメトキシ)プロパン - 2 - アミン塩酸塩188mg (1.05mmol) と、ジメチルホルムアミド7ml中HATU265mg (698 μmol) およびN,N - ジイソプロピルエチルアミン292 μl (1.68mmol) の存在下で反応させた。反応混合物を水42mlと1N塩酸水溶液6mlの混合物中で撹拌し、沈殿を吸引濾別した。沈殿をジクロロメタンに溶解し、相を分離し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物226mg (理論値の68% ; 純度100%) が得られた。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] = 9.63 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 1.26 (d, 3H) .

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.21$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 480 [M+H]⁺ .

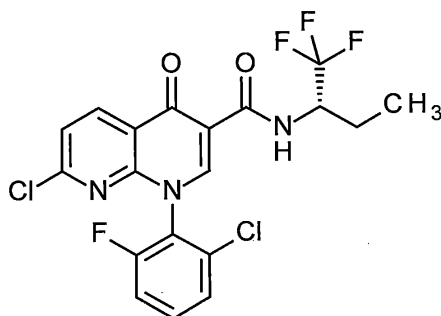
【0311】

実施例119A :

50

7-クロロ-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化150】



10

GP1により、実施例105Bの化合物500mg(1.42mmol)を、(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン塩酸塩347mg(2.12mmol)と、ジメチルホルムアミド14.2ml中HATU538mg(1.42mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン592 μ l(3.40mmol)の存在下で反応させた。反応混合物を水50mlと1N塩酸水溶液15mlの溶液中で攪拌し、沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、乾燥させた。沈殿をジクロロメタン10mlに溶解し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物496mg(理論値の75%、純度99%)が得られた。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.81 - 7.56 (m, 4H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.02 - 0.94 (m, 3H).

LC-MS (方法3) : R_t = 2.33分 ; 462 [M+H] $^+$.

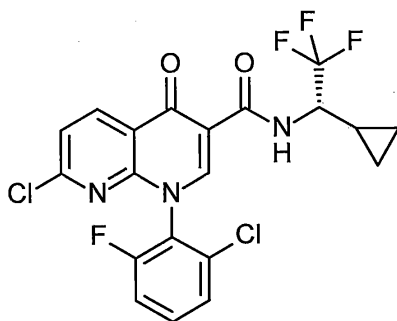
【0312】

実施例120A:

7-クロロ-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化151】



40

GP1により、実施例105Bの化合物250mg(708 μ mol)を、(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩186mg(1.06mmol)と、ジメチルホルムアミド7.1ml中HATU269mg(708 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン296 μ l(1.70mmol)の存在下で反応させた。反応混合物を水25mlと1N塩酸水溶液8mlの溶液中で攪拌し、沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、乾燥させた。沈殿をジクロロメタン8mlに溶解し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物250mg(理論値の74%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.06 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 3H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 1.31 - 1

50

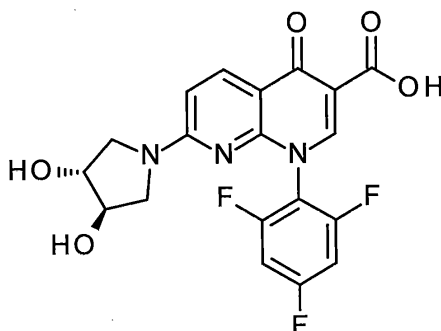
. 20 (m, 1H), 0.73 - 0.53 (m, 3H), 0.40 - 0.30 (m, 1H).

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.35$ 分 ; 474 [M+H]⁺.

【0313】

実施例121A :

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸
【化152】



10

GP3により、実施例100Bの化合物10.0g (28.2mmol) を、ジメチルホルムアミド150ml 中 (3R, 4R) - ピロリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩4.46g (31.0mmol、純度97%) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン17.2ml (98.7mmol) と反応させた。混合物を水350ml、1N塩酸水溶液150mlおよび酢酸エチル250mlで希釈した。相を分離し、水相を酢酸エチル250mlで3回抽出した。合わせた有機相をリン酸緩衝溶液 (水1000ml中リン酸二水素カリウム3.52g、リン酸水素二ナトリウム二水和物7.26g、pH7) 250mlおよび飽和塩化ナトリウム水溶液250mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、約100mlの体積に濃縮した。tert - ブチルメチルエーテル250mlを撹拌しながらゆっくり滴加した。沈殿物を吸引濾別し、高真空下で乾燥させた。標記化合物10.8g (理論値の91%、LC/MSにより100%) が得られた。NMRにより、生成物は微量の酢酸エチルを含有していたが、さらに精製することなく使用した。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] = 15.23 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.06 (br. s, 1H, partly beneath a resonance of ethyl acetate), 3.94 (br. s, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.08 (d, 1H).

30

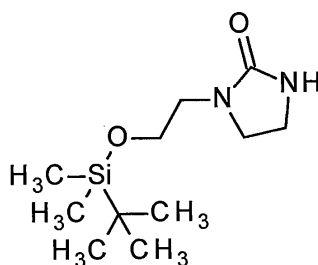
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.68$ 分 ; m/z = 563 [M+H]⁺.

【0314】

実施例122A :

1 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

【化153】



40

0 で、1 - (2 - ヒドロキシエチル) イミダゾリジン - 2 - オン (CAS : 3699 - 54 - 5) 1.00g (7.68mmol) およびイミダゾール628mg (9.22mmol) のジメチルホルムアミド7.75ml中溶液に、tert - ブチルジメチルシリルクロリド1.27g (8.45mmol) を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。全ての揮発性成分を減圧下で除去し、水10mlを残渣に添加した

50

。混合物を酢酸エチル20mlで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。標記化合物1.24g(理論値の66%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 6.24 (br. s, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) .

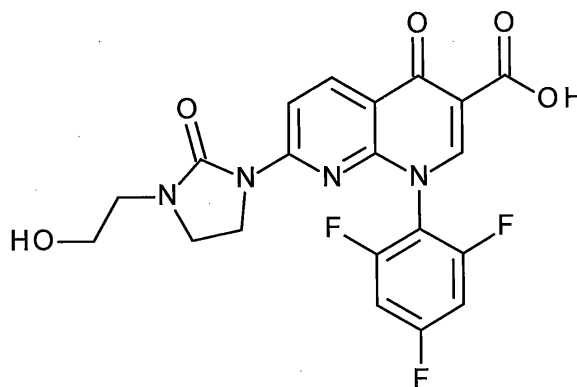
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.78$ 分 ; $m/z = 245$ [M+H] $^+$.

【0315】

実施例123A :

7 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【化154】



一般的手順2により、実施例100Bの化合物250mg (705 μmol) を、実施例122Aの化合物190mg (775 μmol) と、ジオキサン10ml中炭酸カリウム244mg (1.76mmol)、酢酸パラジウム(II) 7.9mg (35 μmol) およびキサントホス41mg (70 μmol) の存在下90 $^\circ\text{C}$ で90分間反応させた。反応混合物を1N塩酸水溶液15mlおよび飽和塩化ナトリウム水溶液15mlに注ぎ入れ、攪拌した。混合物を酢酸エチル50mlで2回抽出し、合わせた有機相を濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル)によって3回精製した。回収したシリル化中間体の分画を再び1N塩酸水溶液10mlと混和し、40 $^\circ\text{C}$ で30分間攪拌した。これに続いて、残渣を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル)によって3回濃縮および精製した。生成物分画を合わせると、標記化合物269mg(理論値の85%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 14.66 (br. s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 4.75 (br. s, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 6H), 3.28 (t, 2H) .

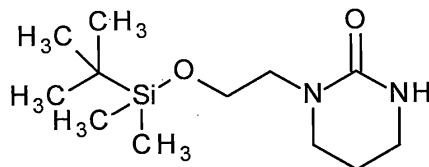
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.18$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 449$ [M+H] $^+$.

【0316】

実施例124A :

1 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン

【化155】



1 - (2 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン (ドイツ特許第121617号明細書、1962) 600mg (4.16mmol) および tert - ブチル (クロロ) ジメチルシラン690mg (4.58mmol) のDMF4.2ml中溶液に、0 でイミダゾール340mg (4.99mmol) を添加した。混合物を0 で30分間および室温で一晩攪拌した。その後、全ての揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を水10mlと混和し、酢酸エチル20mlで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。標記化合物732mg (理論値の68%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 6.11 (s, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 4H), 3.11 - 3.04 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) .

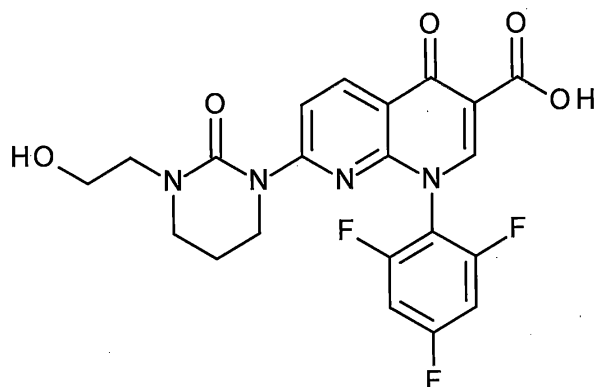
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.83$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 259$ [M+H] $^+$.

【0317】

実施例125A :

7 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【化156】



一般的手順2により、実施例100Bの化合物250mg (705 μmol) を、実施例124Aの化合物166mg (641 μmol) と、ジオキサン6.4ml中炭酸カリウム221mg (1.60mmol)、酢酸パラジウム(II)7.2mg (32 μmol) およびキサントホス37mg (64 μmol) の存在下90 で90分間反応させた。反応混合物をジオキサン15mlで希釈し、1N塩酸水溶液15mlおよび飽和塩化ナトリウム水溶液15mlに注ぎ入れ、40 で攪拌した。反応混合物を酢酸エチル30mlで3回抽出し、合わせた有機相を濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 x 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配 ; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって2回精製した。標記化合物110mg (理論値の26%、純度78%) が得られた。

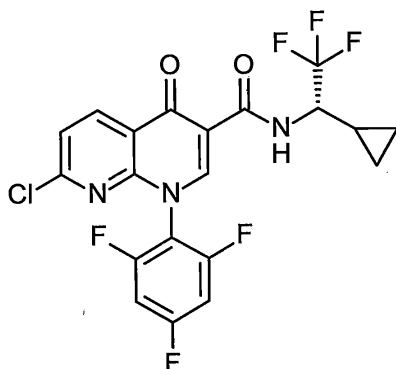
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 14.61 (br. s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 4.71 (t, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 1.95 - 1.86 (m, 2H) .

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.36$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 463$ [M+H] $^+$.

【0318】

実施例126A :

7-クロロ-N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド
【化157】



10

GP1により、実施例100Bの化合物2.00g(5.64mmol)を、(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩1.09g(6.20mmol)と、ジメチルホルムアミド50ml中HATU2.14g(5.64mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン2.36ml(13.5mmol)の存在下で反応させた。混合物を室温でさらに5分間攪拌し、次いで、反応混合物を水20mlに注ぎ入れた。1N塩酸水溶液3mlを添加し、沈殿を吸引濾別し、水で洗浄した。残渣をジクロロメタン10mlに溶解し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物1.82g(理論値の68%、純度100%)が得られた。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.73-0.52 (m, 3H), 0.38-0.29 (m, 1H).

LC-MS (方法3): R_t = 2.31分; MS (ESIpos) m/z 476 [M+H] $^+$.

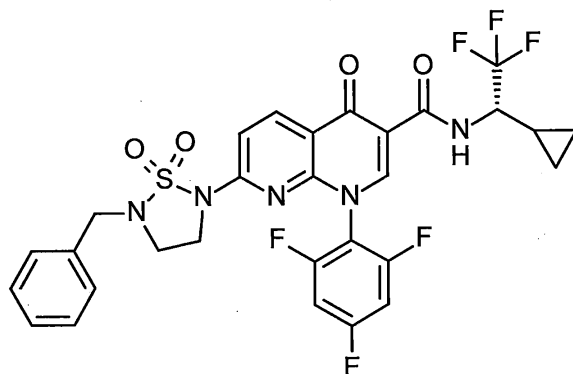
【0319】

実施例127A:

7-(5-ベンジル-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化158】



40

GP2により、実施例126Aの化合物100mg(210 μmol)を、2-ベンジル-1,2,5-チアジアゾリジン1,1-ジオキソド53.5mg(252 μmol)と、1,4-ジオキサソ1.5ml中炭酸カリウム43.6mg(315 μmol)、酢酸パラジウム(II)4.7mg(21 μmol)およびキサントホス24mg(42 μmol)の存在下で反応させた。その後、減圧下で混合物の体積を減少させ、残渣を1N塩酸水溶液1mlおよびアセトニトリル1mlに溶解し、分取HPLC(カラム:Chromato

50

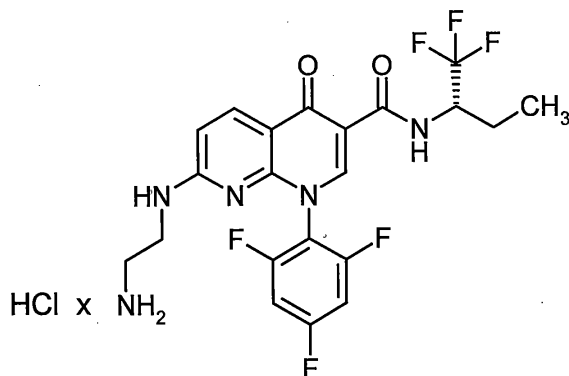
rex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配；0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって90%アセトニトリル、さらに4分90%アセトニトリル)によって分離した。生成物分画を合わせると、標記化合物104mg(理論値の75%、純度98.5%)が得られた。

LC-MS(方法3) : $R_t = 2.39$ 分 ; MS(ESIpos) m/z 652 [M+H]⁺ .

【0320】

実施例128A :

7-[(2-アミノエチル)アミノ]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド塩酸塩
【化159】



実施例115Aの化合物500mg(1.08mmol)のジメチルホルムアミド11ml中溶液に、エタン-1,2-ジアミン1.44ml(21.6mmol)を添加した。混合物を室温でさらに45分間撹拌した。混合物を回転蒸発によって濃縮し、塩酸水溶液6mlおよびアセトニトリル4mlに溶解し、分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶離液:アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配；0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって90%アセトニトリル、さらに4分90%アセトニトリル)によって2回精製した。標記化合物426mg(理論値の81%、純度100%)が得られた。収率は遊離アミンに基づく。

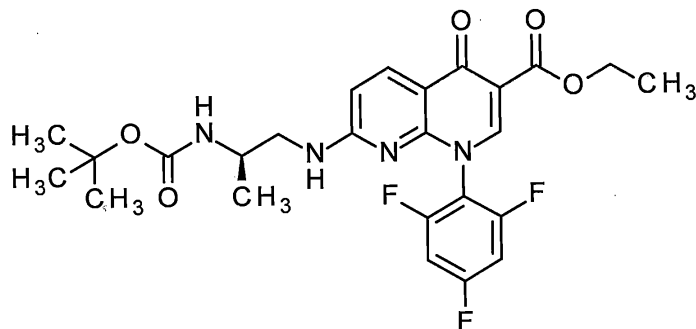
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] = 10.44(d, 1H), 8.79(s, 1H), 8.38(br. s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.19(d, 1H), 7.58-7.50(m, 2H), 6.73(d, 1H), 4.80-4.66(m, 1H), 3.15-3.03(m, 2H), 2.71-2.59(m, 2H), 1.95-1.80(m, 1H), 1.71-1.56(m, 1H), 0.96(t, 3H) .

LC-MS(方法1) : $R_t = 0.67$ 分 ; MS(ESIpos) m/z 488 [M+H]⁺ .

【0321】

実施例129A :

エチル7-({(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}アミノ)-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート
【化160】



10

20

30

40

50

実施例100Aの化合物1.50g (3.92mmol) のジメチルホルムアミド25ml中溶液に、tert-ブチル [(2R)-1-アミノプロパン-2-イル]カルバメート塩酸塩991mg (4.70mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン2.39ml (13.7mmol) を連続的に添加した。混合物を室温で一晩および60℃で37時間攪拌した。その後、反応溶液を水250mlに注ぎ入れ、1N塩酸水溶液でpH5に調整した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物1.81g (理論値の85%、純度95%) が得られた。

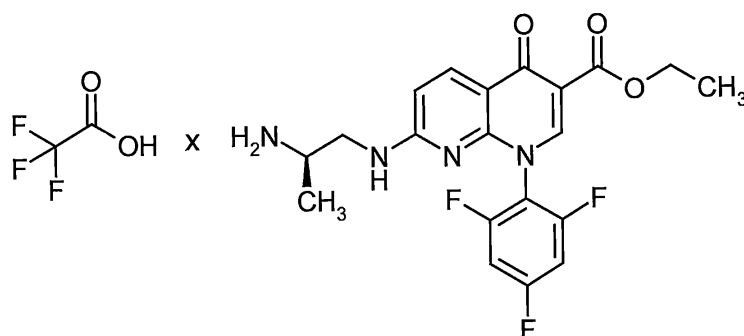
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.82$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 521 [M+H]⁺ .

【0322】

実施例129B :

エチル7- { [(2R)-2-アミノプロピル]アミノ } -4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【化161】



10

20

実施例129Aの化合物1.80g (3.46mmol) のジクロロメタン100ml中溶液にトリフルオロ酢酸5.33ml (69.2mmol) を添加した。混合物を室温でさらに2.5時間攪拌した。その後、全ての揮発性成分を減圧下で除去し、残渣をトルエンと共蒸留し、凍結乾燥した。標記化合物2.50g (定量的、純度99%) が得られた。

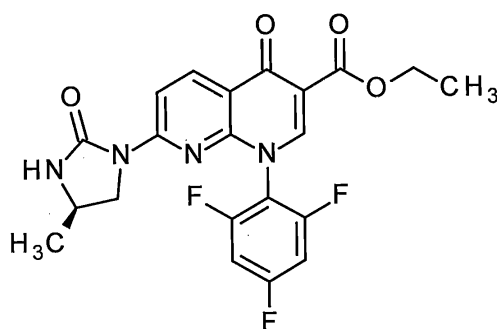
LC-MS (方法3) : $R_t = 0.92$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 421 [M+H]⁺ .

【0323】

実施例129C :

エチル7- [(4R)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【化162】



30

40

実施例129Bの化合物2.50g (4.68mmol) のジメチルホルムアミド103ml中溶液に、炭酸カリウム647mg (4.68mmol) および1,1'-カルボニルジイミダゾール1.90g (11.7mmol) を連続的に添加した。混合物を室温でさらに6時間攪拌した。反応溶液を水600mlに注ぎ入れ、1N塩酸水溶液5mlを添加した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物1.20g (理論値の59%、純度99%) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] = 8.79 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (d

50

, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.12 (d, 3H).

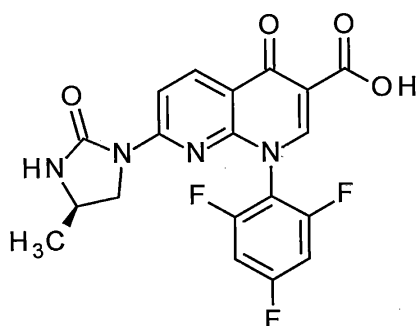
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.86$ 分; MS (ESIpos) m/z 447 [M+H]⁺.

【0324】

実施例129D:

7-[(4R)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化163】



10

実施例129Cの化合物1.19g (2.67mmol) の水8ml中初期装入物に、36%塩酸水溶液8ml およびTHF8mlを添加し、混合物を110 で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水100mlを添加した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物94mg (理論値の87%、純度97%) が得られた。

20

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.49$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 419$ [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 14.65 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 1.13 (d, 3H).

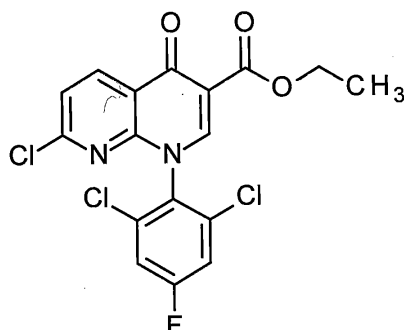
【0325】

実施例130A:

エチル7-クロロ-1-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

30

【化164】



40

エチル2-[(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-エトキシアクリレート (CAS157373-27-8) 6.07g (19.1mmol) および2,6-ジクロロ-4-フルオロアニリン4.81g (26.7mmol) のDCM30ml中溶液に、DIPEA23.3ml (134mmol) を添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。その後、炭酸カリウム2.64g (19.1mmol) を添加し、混合物を還流で一晩加熱した。混合物をDCM200mlで希釈し、1M塩酸水溶液75mlで2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた懸濁液をtert-ブチルメチルエーテル40mlと攪拌し、沈殿を吸引濾別し、tert-ブチルメチルエーテル10mlで洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物3.81g (理論値の45%、

50

純度94%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.04$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 415 [M+H]⁺ .

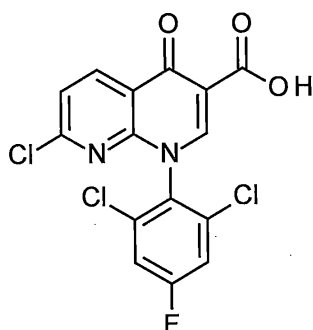
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 8.88 (s, 1H) , 8.65 (d, 1H) , 7.92 (d, 2H) , 7.69 (d, 1H) , 4.25 (q, 2H) , 1.28 (t, 3H) .

【0326】

実施例130B :

7-クロロ-1-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化165】



10

実施例130Aの化合物3.81g (8.62mmol、純度94%) の水38ml中初期装入物に、36%塩酸水溶液38mlおよびTHF38mlを添加し、混合物を110 で4.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水200mlで希釈した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物3.36g (定量的、純度100%) が得られた。

20

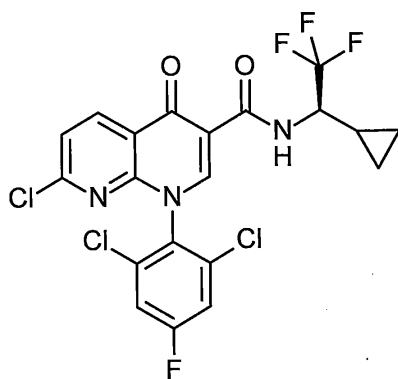
LC-MS (方法§) : $R_t = 1.96$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 387$ [M+H]⁺ .

【0327】

実施例130C :

7-クロロ-N-[(1R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化166】



30

40

GP1により、実施例130Bの化合物460mg (1.18mmol) を、(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩313mg (1.76mmol) と、ジメチルホルムアミド12ml中HATU447mg (1.18mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン491 μ l (2.82mmol) の存在下で反応させた。水40mlおよび酢酸エチル60mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル20mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物(1:1, v/v) 40mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物369mg (理論値の61%; 純度99%) が得られた。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.6 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 0.73 - 0.52 (m, 3H), 0.39 - 0.30 (m, 1H).

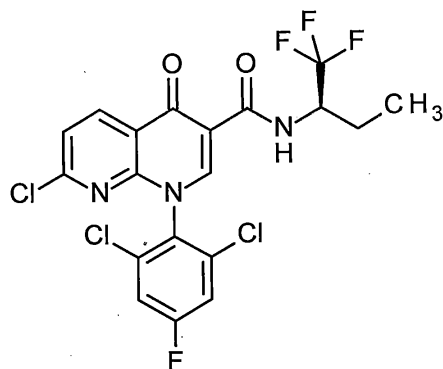
LC-MS (方法1) : $R_t = 1.29$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 464 [M+H] $^+$.

【0328】

実施例131A :

7-クロロ-1-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化167】



GP1により、実施例130Bの化合物1.00g (2.58mmol)を、(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン塩酸塩633mg (3.87mmol)と、ジメチルホルムアミド26ml中HATU981mg (2.58mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.08ml (6.19mmol)の存在下で反応させた。水40mlおよび酢酸エチル60mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル20mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物(1:1、v/v)40mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物1.07g(理論値の83%;純度99%)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.28$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 496 [M+H] $^+$.

【0329】

実施例132A :

7-クロロ-1-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

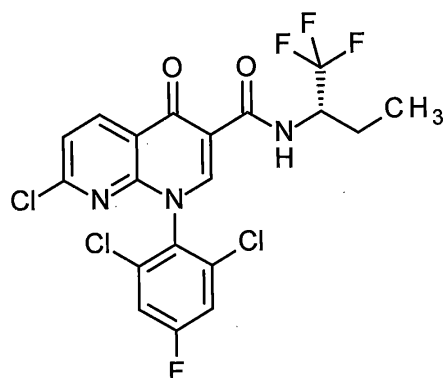
10

20

30

40

【化168】



10

GP1により、実施例130Bの化合物900mg (2.30mmol) を、(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - アミン438mg (3.45mmol) と、ジメチルホルムアミド23ml中HATU874mg (2.30mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン561 μ l (3.22mmol) の存在下で反応させた。水40mlおよび酢酸エチル60mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル20mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物 (1:1, v/v) 40mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー (シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配) によって精製すると、標記化合物425mg (理論値の37%; 純度99%) が得られた。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 4.84 - 4.72 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 0.99 (t, 3H) .

LC - MS (方法1) : R_t = 1.28分; MS (ESIpos) m/z 496 [M+H] $^+$.

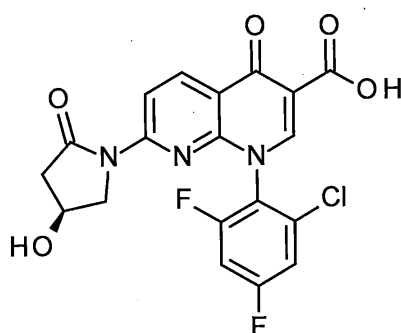
【0330】

実施例133A :

1 - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

30

【化169】



40

GP2により、実施例108Bの化合物1.40g (3.77mmol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン458mg (4.53mmol) と、1, 4 - ジオキサン26.8ml中炭酸カリウム782mg (5.66mmol)、酢酸パラジウム (II) 169mg (754 μ mol) およびキサントホス437mg (754 μ mol) の存在下80 $^\circ\text{C}$ で1.5時間反応させた。混合物を冷却し、氷水、塩酸および酢酸エチルの混合物中で攪拌することによって抽出した。混合物を珪藻土を通して吸引濾過し、有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、最後に濃縮した。残渣152mgを分取HPLC (カラム: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 \times 30mm, 溶媒: アセトニトリル / 0.1% 酢酸勾配; 0~5分10% アセトニトリル, 14分10% アセトニトリル, 14分10% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物84.2mg (理論値の5

50

%、純度99%) が得られた。残渣の大部分をSoxhlet装置でtert - ブチルメチルエーテルで22時間抽出し、回転蒸発によって濃縮した。残渣をアセトニトリル3mlと攪拌し、沈殿を吸引濾別し、アセトニトリル0.5mlで3回洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物1.01g (理論値の51%、純度83%) が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 0.76$ 分; MS (ESIpos) m/z 436 [M+H]⁺.

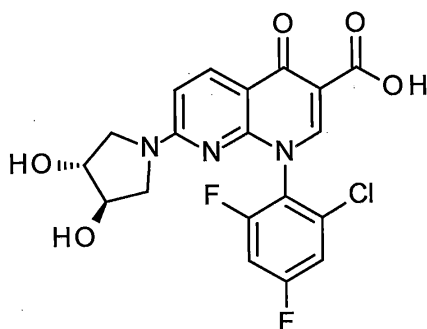
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] = 14.41 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 5.35 (d, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H).

【0331】

実施例134A:

1 - (2 - クロロ - 4,6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3R,4R) - 3,4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【化170】



実施例108Bの化合物150mg (404 μmol) のジメチルホルムアミド4ml中溶液に、室温で、(3R,4R) - ピロリジン - 3,4 - ジオール塩酸塩69.8mg (485 μmol) およびN,N - ジイソプロピルエチルアミン246 μl (1.42mmol) を添加した。変換が完了したら、1N塩酸水溶液で混合物をpH1に酸性化し、濃縮し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶離液: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~15分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物161mg (理論値の90%、純度99%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.21$ 分; MS (ESIpos) m/z 438 [M+H]⁺.

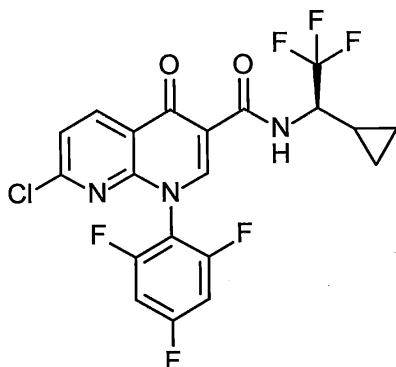
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] = 15.23 (br. s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.28 - 5.23 (m, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H).

【0332】

実施例135A:

7 - クロロ - N - [(1R) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化171】



10

GP1により、実施例100Bの化合物500mg (1.40mmol) を、(1R) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエタンアミン塩酸塩368mg (2.09mmol) と、ジメチルホルムアミド14ml中HATU531mg (1.40mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン583 μ l (3.35mmol) の存在下で反応させた。水20mlおよび酢酸エチル30mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル20mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物 (1:1, v/v) 20mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液15mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン10mlに溶解し、順相クロマトグラフィー (シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配) によって精製すると、標記化合物510mg (理論値の76% ; 純度99%) が得られた。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 0.71 - 0.52 (m, 3H), 0.37 - 0.31 (m, 1H) .

LC - MS (方法1) : R_t = 1.23分 ; MS (ESIpos) m/z 476 [M+H] $^+$.

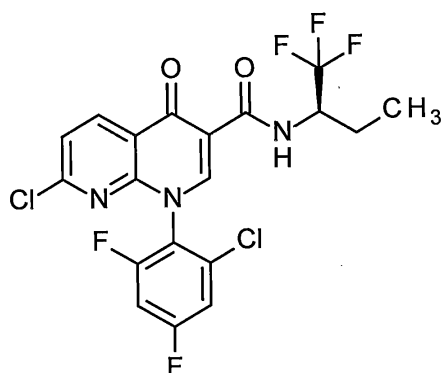
【0333】

実施例136A :

7 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化172】



40

GP1により、実施例108Bの化合物1.00g (2.69mmol) を、(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - アミン塩酸塩661mg (4.04mmol) と、ジメチルホルムアミド27ml中HATU1.02g (2.69mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン1.13ml (6.47mmol) の存在下で反応させた。水40mlおよび酢酸エチル60mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル20mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物 (1:1, v/v) 40mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlで3回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去

50

した。残渣をジクロロメタンに溶解し、順相クロマトグラフィー（シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配）によって精製すると、標記化合物1.01g（理論値の78%；純度100%）が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 9.92 - 9.85 (m, 1H), 9.13 - 9.08 (m, 1H), 8.80 - 8.74 (m, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 3H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.02 - 0.94 (m, 3H).

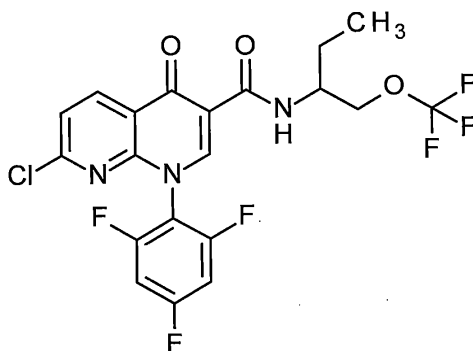
LC - MS (方法3) : $R_t = 2.40$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 480 [M+H] $^+$.

【0334】

実施例137A :

7 - クロロ - 4 - オキソ - N - [1 - (トリフルオロメトキシ)ブタン - 2 - イル] - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ラセミ体)

【化173】



GP1により、実施例100Bの化合物200mg (564 μmol) を、1 - (トリフルオロメトキシ)ブタン - 2 - アミン塩酸塩120mg (620 μmol) と、ジメチルホルムアミド5.7ml中HATU241mg (564 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン236 μl (1.35mmol) の存在下で反応させた。水10mlおよび酢酸エチル15mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル20mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物 (1:1、v/v) 40mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlで3回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し、順相クロマトグラフィー（シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配）によって精製すると、標記化合物188mg（理論値の67%；純度99%）が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 9.60 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 3H), 1.76 - 1.53 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

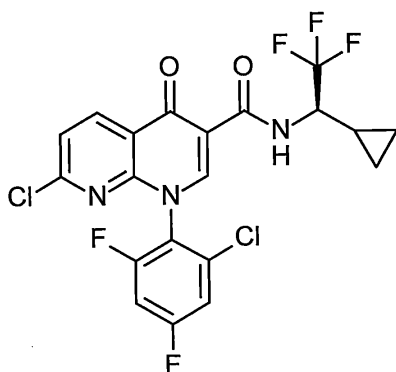
LC - MS (方法1) : $R_t = 1.23$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 494 [M+H] $^+$.

【0335】

実施例138A :

7 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4,6 - ジフルオロフェニル) - N - [(1R) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化174】



10

GP1により、実施例108Bの化合物640mg (1.72mmol) を、(1R) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエタンアミン塩酸塩459mg (2.59mmol) と、ジメチルホルムアミド17.3ml中HATU656mg (1.72mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン721 μ l (4.14mmol) の存在下で反応させた。水40mlおよび酢酸エチル60mlを添加して反応を終了させ、相を分離した。水相を酢酸エチル20mlで3回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液および1N塩酸水溶液の混合物 (1:1, v/v) 40mlで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlで3回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し、順相クロマトグラフィー (シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配) によって精製すると、標記化合物635mg (理論値の75% ; 純度100%) が得られた。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 3H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 0.73 - 0.52 (m, 3H), 0.39 - 0.29 (m, 1H) .

LC - MS (方法3) : R_t = 2.41分 ; 492 [M+H] $^+$.

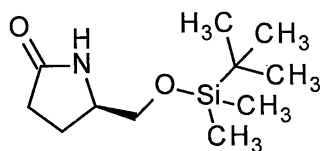
【0336】

実施例139A :

(5R) - 5 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ピロリジン - 2 - オン

30

【化175】



(5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン1.03g (8.95mmol) およびイミダゾール914mg (13.4mmol) のジメチルホルムアミド20ml中溶液に、0 でtert - ブチルジメチルシリルクロリド1.39g (8.95mmol) を添加した。混合物を0 で30分間および室温で一晩攪拌した。その後、全ての揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を水100mlと混和し、酢酸エチル30mlで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。標記化合物1.56g (理論値の76%、純度100%) が得られた。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) [ppm] = 5.70 (br. s, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) .

LC - MS (方法1) : R_t = 0.97分 ; 230 [M+H] $^+$.

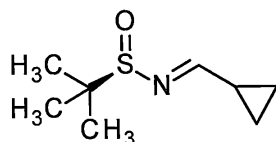
【0337】

実施例140A :

N - (シクロプロピルメチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - (R) - スルフィンアミド

50

【化176】



(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド 1.73g (14.3mmol) およびシクロプロパンカルバルデヒド 2.00g (28.5mmol) のジクロロメタン 85.6ml 中溶液に、硫酸銅(II) (乾燥) 6.83g (42.8mmol) を添加した。混合物を室温でさらに18時間攪拌し、次いで、3cmのCeliteを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。有機相を10%塩化アンモニウム水溶液10mlで2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。標記化合物 2.47g (理論値の86%、純度86%) が得られた。

10

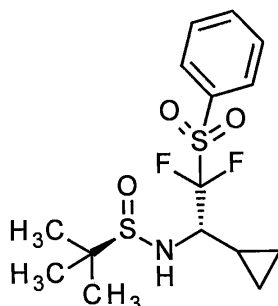
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.37$ 分 ; 174 [M+H]⁺。

【0338】

実施例140B :

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (フェニルスルホニル) エチル] - 2 - メチルプロパン - 2 - (R) - スルフィンアミド

【化177】



20

実施例140Aの化合物 728mg (4.20mmol) およびジフルオロメチルフェニルスルホン 769mg (4.00mmol) の溶液に、-78℃でリチウムヘキサメチルジシラジド 4.8ml (4.8mmol、THF中1M) を添加し、混合物をさらに20分間攪拌した。飽和塩化ナトリウム水溶液 20ml を添加して反応を終了させ、混合物を酢酸エチル 50ml で3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮した。残渣をジクロロメタン 4ml に溶解し、順相クロマトグラフィー (シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配) によって精製した。化合物140Aから回収された反応物質をもう一度同様の方法で変換し、生成物分画を合わせた。標記化合物 897mg (58%) が得られた。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] = 7.98 - 7.88 (m, 3H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 0.77 - 0.48 (m, 4H)。

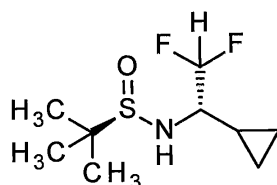
LC - MS (方法1) : $R_t = 0.93$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 366 [M+H]⁺。

【0339】

実施例140C :

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2 - ジフルオロエチル] - 2 - メチルプロパン - 2 - (R) - スルフィンアミド

【化178】



50

実施例140Bの化合物650mg (1.78mmol) およびリン酸水素ナトリウム1.79g (12.6mmol) のメタノール23ml中懸濁液に、-20℃でナトリウムアマルガム(5%ナトリウム)4.02gを添加した。混合物をさらに4.5時間攪拌し、液体をデカントし、全ての揮発性成分を減圧下で除去した。飽和塩化ナトリウム水溶液15mlを添加し、混合物を酢酸エチル15mlで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。標記化合物397mg(理論値の98%、純度99%)が得られた。

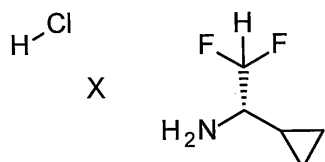
LC-MS(方法1): $R_t = 0.79$ 分; MS(ESIpos) m/z 226 [M+H]⁺.

【0340】

実施例140D:

(1S)-1-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエタンアミン塩酸塩
【化179】

10



実施例140Cの化合物396mg (1.76mmol) のメタノール24.8ml中溶液に、塩酸6.20ml (24.8mmol、ジオキササン中4N) を添加し、混合物をさらに30分間攪拌した。その後、混合物を回転蒸発によって濃縮乾固し、ジエチルエーテル8mlと攪拌し、遠心分離し、デカントし、残渣を高真空下で乾燥させた。標記化合物209mg(理論値の75%、純度99%)が得られた。

20

¹H NMR (400 MHz, D₂O-d₂) [ppm] = 6.28 (t, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 1H), 0.84 - 0.76 (m, 2H), 0.62 - 0.46 (m, 2H).

旋光度: MeOH、濃度0.4850g/100ml、 $[\alpha]_D^{25}$: 365nm [-15.12°]

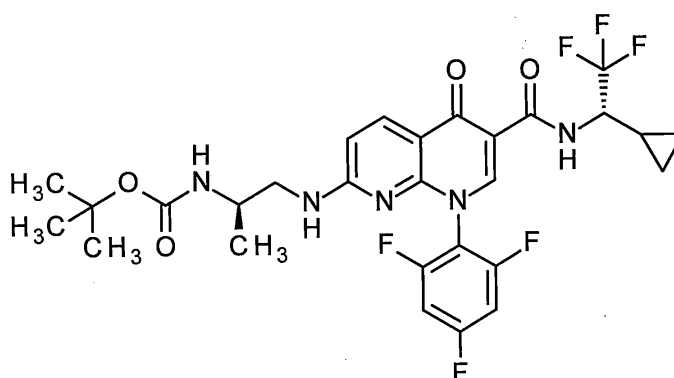
【0341】

実施例141A:

tert-ブチル[(2R)-1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]カルバモイル}-5-オキソ-8-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル]アミノ}プロパン-2-イル]カルバメート

30

【化180】



40

実施例126Aの化合物150mg (315 μmol) のジメチルホルムアミド3.1ml中溶液に、室温で、tert-ブチル[(2R)-1-アミノプロパン-2-イル]カルバメート塩酸塩93.0mg (441 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン225 μl (1.29mmol) を添加した。混合物をさらに72時間攪拌した。反応溶液をアセトニトリル1mlおよび水0.5mlで希釈し、分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル)によって分離した。標記化合物161mg(理論値の83%、純度99%)が得られた。

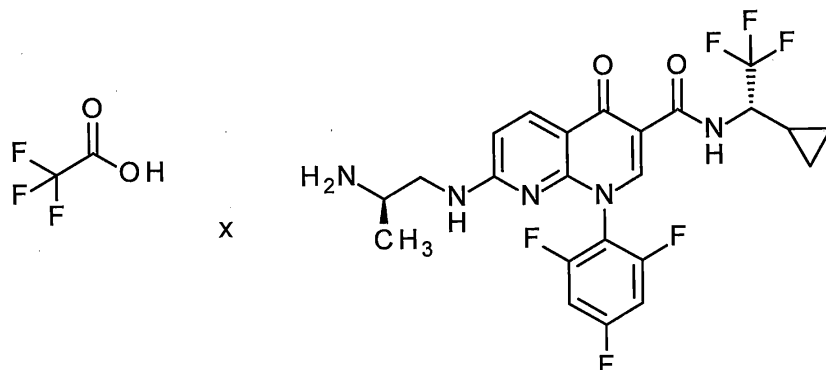
50

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.24$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 614 [M+H]⁺ .

【0342】

実施例141B :

7- { [(2R) - 2 - アミノプロピル] アミノ } - N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸
【化181】



10

実施例141Aの化合物166mg (271 μ mol) のジクロロメタン10ml中溶液に、氷浴で冷却しながら、トリフルオロ酢酸5.00ml (64.9mmol) を添加した。混合物を室温でさらに2時間攪拌し、次いで、全ての揮発性成分を減圧下で除去した。残渣をトルエンと共蒸留し、高真空下で乾燥させた。標記化合物170mg (理論値の99%、純度99%) が得られた。

20

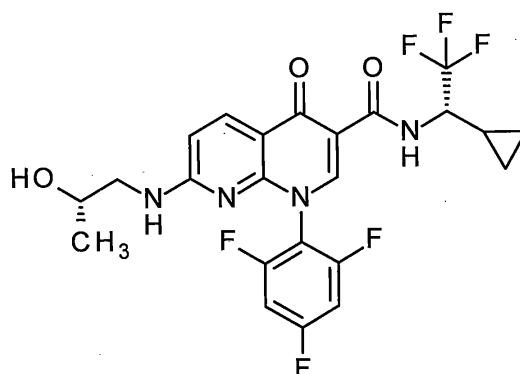
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.32$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 514 [M+H]⁺ .

【0343】

実施例142A :

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - { [(2S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化182】



30

実施例126Aの化合物150mg (315 μ mol) のジメチルホルムアミド3.1ml中溶液に、室温で、(2S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール33.2mg (441 μ mol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン192 μ l (1.10mmol) を添加した。混合物をさらに48時間攪拌した。反応溶液をアセトニトリル1ml、水0.5mlおよび1N塩酸水溶液0.1mlで希釈し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配 ; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって分離した。標記化合物136mg (理論値の83%、純度99%) が得られた。

40

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] = 10.60 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.44 -

50

4.32 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 1.25 - 1.15 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.69 - 0.47 (m, 3H), 0.38 - 0.30 (m, 1H).

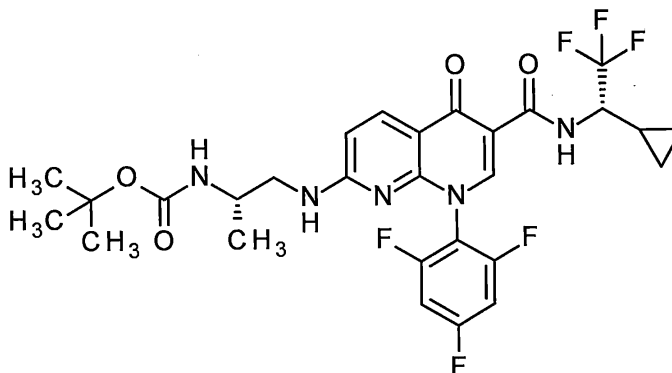
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.88$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 515 [M+H]⁺.

【0344】

実施例143A :

tert-ブチル [(2S)-1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]カルバモイル}-5-オキソ-8-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル]アミノ}プロパン-2-イル]カルバメート

【化183】



実施例126Aの化合物150mg (315 μ mol) のジメチルホルムアミド3.1ml中溶液に、室温で、tert-ブチル [(2S)-1-アミノプロパン-2-イル]カルバメート塩酸塩93.0mg (441 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン225 μ l (1.29mmol) を添加した。混合物をさらに72時間攪拌した。反応溶液をアセトニトリル0.2mlおよび水0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.1% ギ酸勾配 ; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって分離した。標記化合物174mg (理論値の89%、純度99%) が得られた。

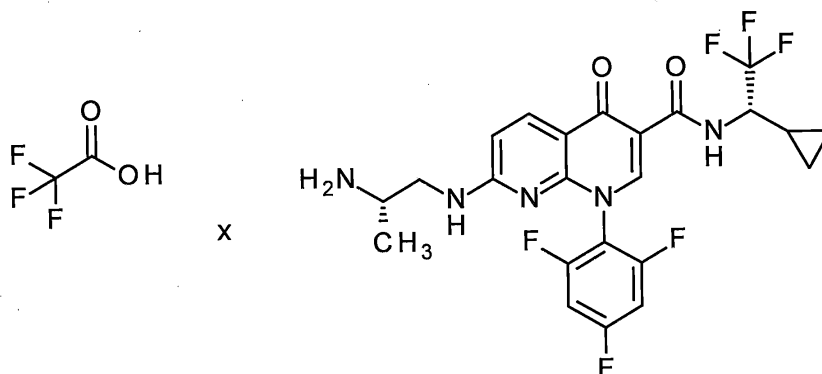
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.22$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 614 [M+H]⁺.

【0345】

実施例143B :

7-{[(2S)-2-アミノプロピル]アミノ}-N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸

【化184】



実施例143Aの化合物174mg (283 μ mol) のジクロロメタン10ml中溶液に、氷浴で冷却しながら、トリフルオロ酢酸436 μ l (5.66mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し

、さらに10当量のトリフルオロ酢酸を添加し、混合物を室温でさらに1時間攪拌した。全ての揮発性成分を減圧下で除去し、残渣をトルエン20mlと2回共蒸留し、高真空下で乾燥させた。標記化合物185mg (定量的、純度100%) が得られた。

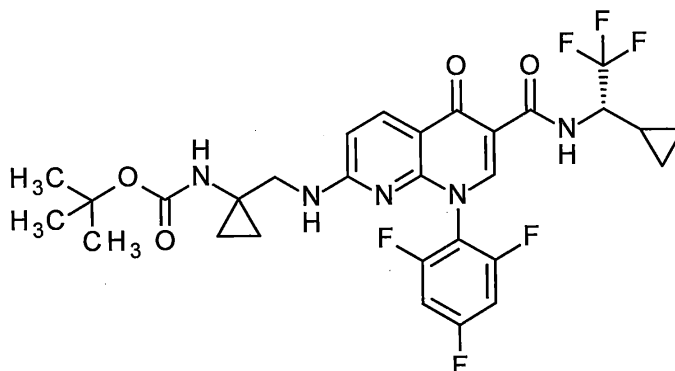
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.29$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 514 [M+H]⁺ .

【0346】

実施例144A :

tert-ブチル [1- ({ [6- { [(1S) -1-シクロプロピル -2,2,2-トリフルオロエチル]カルバモイル} -5-オキソ -8- (2,4,6-トリフルオロフェニル) -5,8-ジヒドロ -1,8-ナフチリジン -2-イル]アミノ}メチル)シクロプロピル]カルバメート

【化185】



実施例126Aの化合物150mg (315 μ mol) のジメチルホルムアミド3.1ml中溶液に、室温で、tert-ブチル [1- (アミノメチル)シクロプロピル]カルバメート塩酸塩98.3mg (441 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン225 μ l (1.29mmol) を添加した。混合物をさらに48時間攪拌した。反応溶液をアセトニトリル0.2mlおよび水0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 x 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって分離した。標記化合物171mg (理論値の86%、純度99%) が得られた。

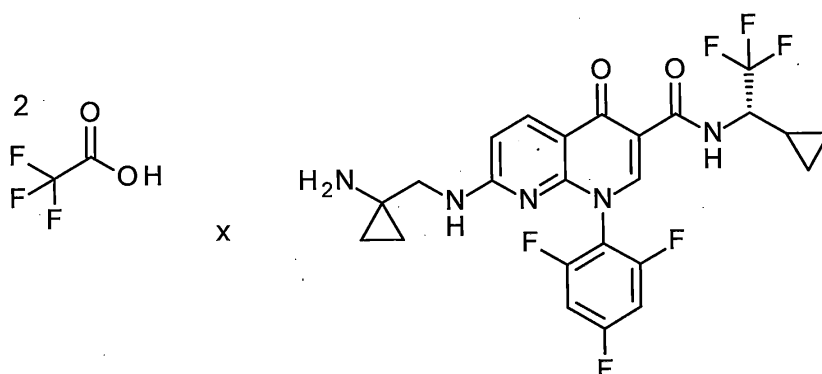
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.30$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 626 [M+H]⁺ .

【0347】

実施例144B :

7- { [(1-アミノシクロプロピル)メチル]アミノ} -N- [(1S) -1-シクロプロピル -2,2,2-トリフルオロエチル] -4-オキソ -1- (2,4,6-トリフルオロフェニル) -1,4-ジヒドロ -1,8-ナフチリジン -3-カルボキサミドビス (トリフルオロアセテート)

【化186】



実施例144Aの化合物170mg (272 μ mol) のジクロロメタン7.9ml中溶液に、氷浴で冷却

しながら、トリフルオロ酢酸419 μ l (5.44mmol) を添加した。混合物を室温でさらに2.5時間攪拌した。全ての揮発性成分を減圧下で除去し、残渣をトルエンと共蒸留し、最後に凍結乾燥した。標記化合物185mg (理論値の89%、純度99%) が得られた。

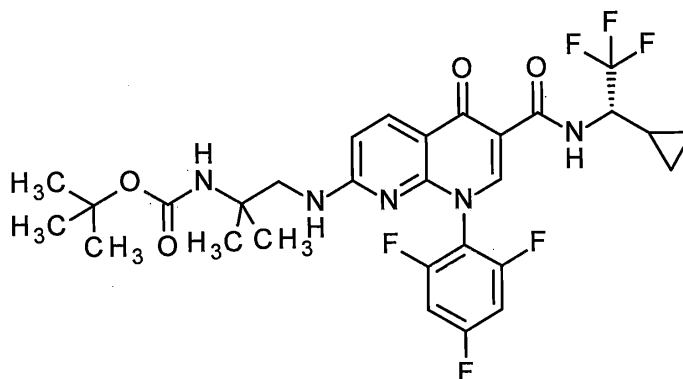
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.31$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 526 [M+H]⁺ .

【0348】

実施例145A :

tert-ブチル(1- {[6- {[(1S) -1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]カルバモイル} -5-オキソ-8-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル]アミノ}-2-メチルプロパン-2-イル)カルバメート

【化187】



実施例126Aの化合物150mg (315 μ mol) のジメチルホルムアミド3.1ml中溶液に、室温で、tert-ブチル(1-アミノ-2-メチルプロパン-2-イル)カルバメート塩酸塩99.2mg (441 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン225 μ l (1.29mmol) を添加した。混合物をさらに48時間攪拌した。反応溶液をアセトニトリル0.2mlおよび水0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 x 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.1% ギ酸勾配 ; 0~5分10% アセトニトリル、14分にわたって90% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル) によって分離した。標記化合物174mg (理論値の87%、純度99%) が得られた。

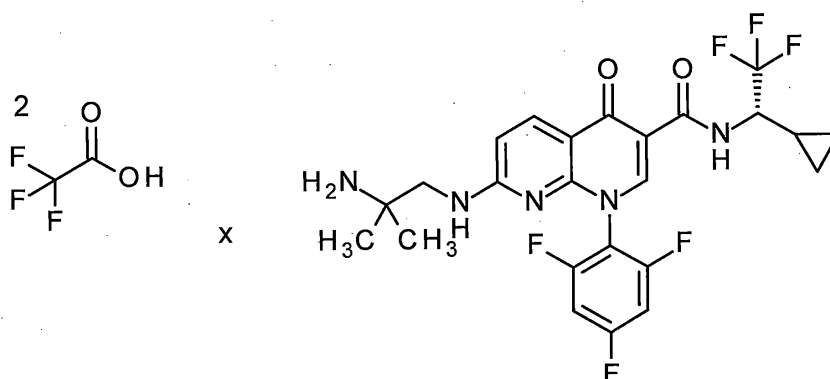
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.40$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 628 [M+H]⁺ .

【0349】

実施例145B :

7- [(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ] -N- [(1S) -1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル] -4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミドビス(トリフルオロアセテート)

【化188】



実施例145Aの化合物172mg (274 μ mol) のジクロロメタン7.9ml中溶液に、氷浴で冷却

しながら、トリフルオロ酢酸422 μ l (5.48mmol) を添加した。混合物を室温でさらに2.5時間攪拌した。全ての揮発性成分を減圧下で除去し、残渣をトルエンと共蒸留し、最後に凍結乾燥した。標記化合物185mg (理論値の91%、純度99%) が得られた。

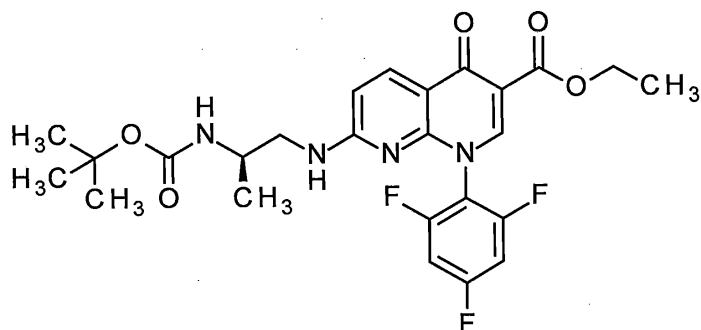
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.33$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 528 [M+H]⁺ .

【0350】

実施例146A :

エチル7 - ({ (2R) - 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル } アミノ) - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート

【化189】



10

20

実施例100Aの化合物1.50g (3.92mmol) のジメチルホルムアミド25ml中溶液に、室温で、tert - ブチル [(2R) - 1 - アミノプロパン - 2 - イル] カルバメート塩酸塩991mg (4.70mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン2.39ml (13.7mmol) を添加した。混合物を室温で12時間および60 で37時間攪拌した。反応溶液を水250mlに添加し、1N塩酸水溶液でpH5に調整した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物1.81g (理論値の85%、純度95%) が得られた。

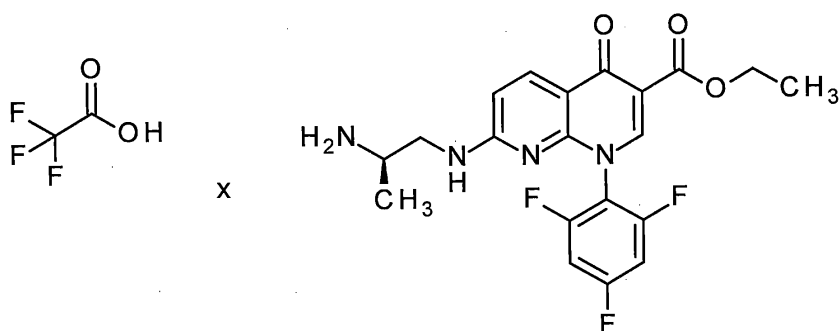
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.82$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 521 [M+H]⁺ .

【0351】

実施例146B :

エチル7 - { [(2R) - 2 - アミノプロピル] アミノ } - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレートトリフルオロアセテート

【化190】



40

実施例146Aの化合物1.80g (3.46mmol) のジクロロメタン100ml中溶液に、氷浴で冷却しながら、トリフルオロ酢酸5.33ml (69.2mmol) を添加した。混合物を室温でさらに2.5時間攪拌した。全ての揮発性成分を減圧下で除去し、残渣をトルエンと共蒸留し、最後に凍結乾燥した。標記化合物2.50g (定量的、純度99%) が得られた。

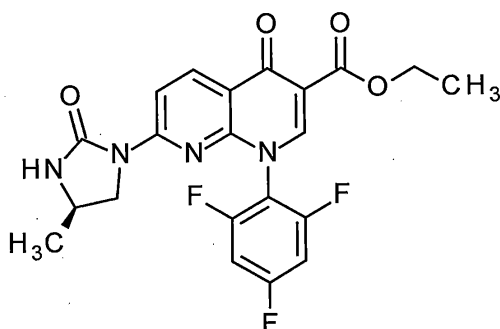
LC-MS (方法3) : $R_t = 0.92$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 421 [M+H]⁺ .

【0352】

実施例146C :

50

エチル7 - [(4R) - 4 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート
【化191】



10

実施例146Bの化合物2.50g (4.68mmol) のジメチルホルムアミド103ml中溶液に、室温で、炭酸カリウム647mg (4.68mmol) および1,1'-カルボニルジイミダゾール1.89g (11.7mmol) を添加した。混合物をさらに6時間攪拌した。その後、反応溶液を水600mlに添加し、1N塩酸水溶液5mlを添加し、沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物1.20g (理論値の57%、純度99%) が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 0.86$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 447 [M+H]⁺ .

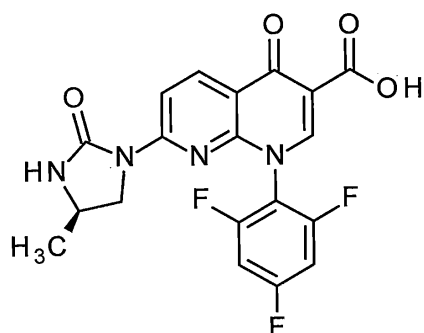
20

【0353】

実施例146D :

7 - [(4R) - 4 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【化192】



30

実施例146Cの化合物1.19g (2.67mmol) の水8ml中初期装入物に、36%塩酸水溶液8ml およびTHF8mlを添加し、混合物を110 で4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水100mlで希釈した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物95mg (理論値の87%、純度97%) が得られた。

40

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.49$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 419$ [M+H]⁺ .

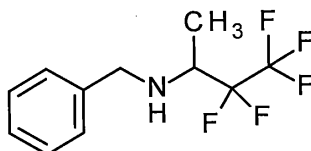
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 14.65 (s, 1H) , 9.19 (s, 1H) , 8.60 (d, 1H) , 8.50 (d, 1H) , 7.91 (s, 1H) , 7.65 - 7.55 (m, 2H) , 3.81 - 3.70 (m, 2H) , 3.14 - 3.06 (m, 1H) , 1.13 (d, 3H) .

【0354】

実施例147A

N - ベンジル - 1 , 1 , 1 , 2 , 2 - ペンタフルオロブタン - 3 - アミン (ラセミ体)

【化193】



3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタン-2-オン2.00g (12.2mmol) のジクロロメタン10ml中溶液に、0 で、チタンテトライソプロポキシド5.40ml (18.3mmol) およびベンジルアミン2.66ml (24.4mmol) を添加した。混合物を室温でさらに90分間攪拌した後、再び0 に冷却した。その後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム2.14g (34.1mmol)、メタノール36ml および3 モレキュラーシーブを添加した。混合物を室温に加温し、さらに2日間攪拌した。反応溶液を少量の水および酢酸エチルと混和し、濾過した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回および飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー (酢酸エチル/シクロヘキサン1/20) によって2回精製すると、標記化合物1.65g (理論値の48%; 純度91%) が得られた。

10

LC-MS (方法6) : $R_t = 2.17$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 254 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 7.28 - 7.36 (m, 4H), 7.20 - 7.27 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.22 - 3.30 (m, 1H), 2.43 - 2.48 (m, 1H), 1.20 (d, 3H) .

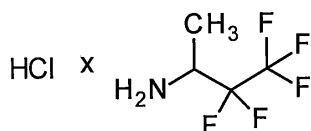
20

【0355】

実施例147B

1,1,1,2,2-ペンタフルオロブタン-3-アミン塩酸塩 (ラセミ体)

【化194】



N-ベンジル-1,1,1,2,2-ペンタフルオロペンタン-3-アミン1.50g (5.92mmol) のメタノール27.4ml中溶液に、パラジウム炭 (10%) 150mgを添加し、水素化を標準圧力および室温で6時間行った。次いで、反応混合物をMilliporeフィルタを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。次いで、留去された溶媒を含むレシーバーをフラスコに移し、ジオキサン中4N塩酸水溶液と混和し、再び濃縮した。残渣をジエチルエーテルと攪拌し、沈殿を吸引濾別し、高真空下で乾燥させた。標記化合物456mg (理論値の39%; 純度100%) が得られた。

30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 9.21 (br. s, 3H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 1.41 (d, 3H) .

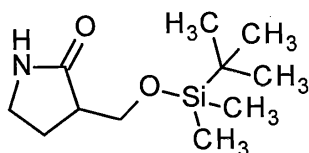
【0356】

実施例148A :

3- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ピロリジン-2-オン (ラセミ体)

40

【化195】



3- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-2-オン110mg (955 μmol) およびイミダゾール97.6mg (1.43mmol) のジメチルホルムアミド5ml中溶液に、0 でtert-ブチルジメチル

50

シリルクロリド148mg (955 μmol) を添加した。混合物を0 で30分間および室温で一晩攪拌した。その後、全ての揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を水10mlと混和し、酢酸エチル20mlで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。標記化合物115mg (理論値の52%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) [ppm] = 5.44 (br. s, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (d, 6H) .

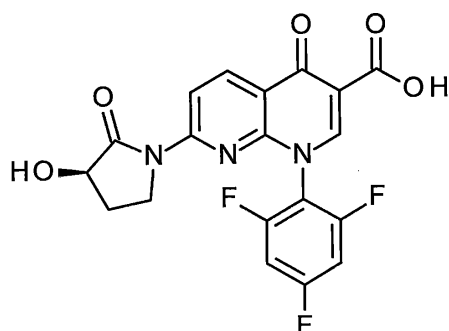
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.81$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 230 [M+H]⁺ .

【0357】

実施例149A :

7 - [(3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【化196】



GP2により、実施例100Bの化合物270mg (761 μmol) を、(3R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン92.4mg (914 μmol) と、1, 4 - ジオキサン6ml中炭酸カリウム158mg (1.44mmol)、酢酸パラジウム(II) 17mg (76 μmol) およびキサントホス88.1mg (152 μmol) の存在下80 で12時間反応させた。触媒を再び混合物に添加し、混合物を80 でさらに5時間攪拌した。その後、反応混合物を氷水、塩酸および酢酸エチルの混合物中で攪拌することによって抽出した。混合物を珪藻土を通して吸引濾過し、有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をアセトニトリル6.5mlおよび水0.5mlに溶解し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配 ; 0~5分10%アセトニトリル%、14分にわたって90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物159mg (理論値の49%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) [ppm] = 14.37 (br. s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 5.93 (d, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 1H), 1つの共鳴は部分的に水のシグナルの下にある。

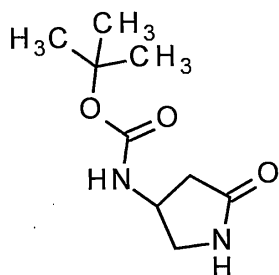
LC - MS (方法1) : $R_t = 0.73$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 420 [M+H]⁺ .

【0358】

実施例151A :

tert - ブチル (5 - オキソピロリジン - 3 - イル) カルバメート (ラセミ体)

【化197】



4 - アミノピロリジン - 2 - オン塩酸塩 (ラセミ体) 100mg (732 μmol) の水1.5mlおよびジオキサン3.5ml中溶液に、室温で、炭酸水素ナトリウム185mg (2.19mmol) および *tert* - ブチルジカーボネート168mg (769 μmol) を添加した。混合物を一晩撹拌した。次いで、混合物を水と混和し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を高真空下で乾燥させた。標記化合物69.2mg (理論値の47%、純度100%) が得られた。

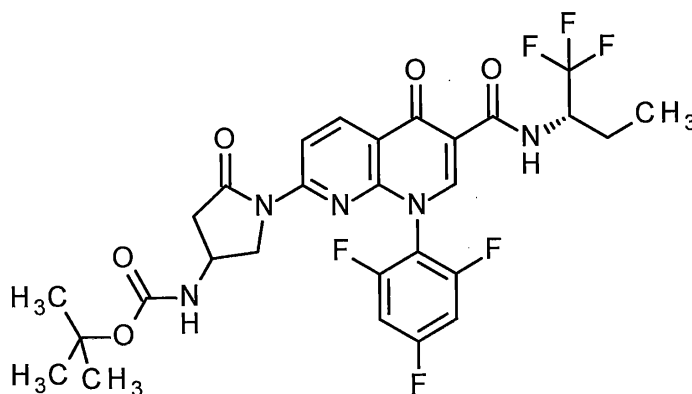
LC - MS (方法1) : $R_t = 0.48$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 201$ [M+H]⁺

【0359】

実施例151B :

tert - ブチル {5 - オキソ - 1 - [5 - オキソ - 6 - { [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] カルバモイル} - 8 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 5, 8 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル} カルバメート (ジアステレオマー混合物)

【化198】



炭酸カリウム (17.9mg、129 μmol)、酢酸パラジウム (II) (3.87mg、17.2 μmol) および9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (9.98mg、17.2 μmol) を、ジオキサン4.0ml中アルゴン下室温で10分間撹拌した。次いで、実施例15Aの化合物 (40.0mg、86.2 μmol) および実施例151Aの化合物 (20.7mg、103 μmol) を添加し、混合物を80 °Cで4時間撹拌した。混合物を分取RP - HPLC (カラム : Reprosil 125x 30 ; 10 μm 、流量 : 50ml / 分、MeCN / 水、0.1% TFA) によって直接精製した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物30.7mg (純度79%、理論値の45%) が得られた。

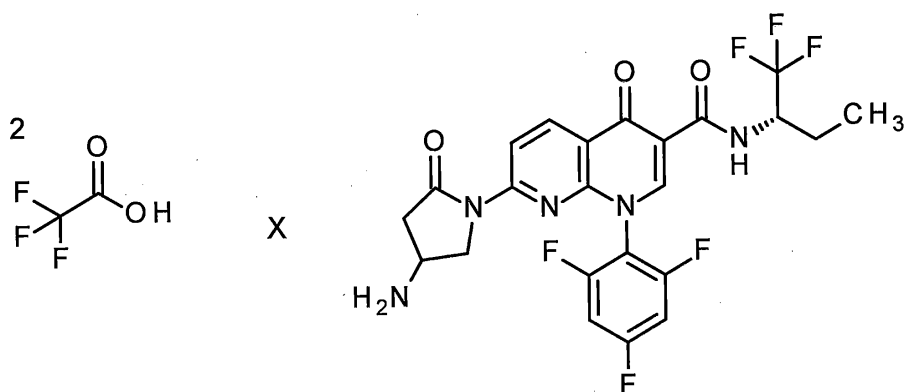
LC - MS (方法1) : $R_t = 1.20$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 628$ [M+H]⁺.

【0360】

実施例151C :

7 - [4 - アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ビス) トリフルオロアセテート (ジアステレオマー混合物)

【化199】



10

実施例151Bの化合物 (30.7mg、純度79%、38.5 μmol) をジクロロメタン2.0mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 (150 μl 、1.9mmol) を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を分取RP-HPLC (カラム: Reprosil 125x30; 10 μ 、流量: 50ml/分、MeCN/水/0.1% TFA) によって精製した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物25.7mg (純度95%、理論値の84%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.72$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 528$ [M+H]⁺

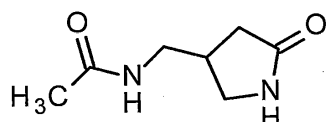
【0361】

20

実施例152A :

N-[(5-オキソピロリジン-3-イル)メチル]アセトアミド (ラセミ体)

【化200】



4-(アミノメチル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (ラセミ体) (30.0mg、199 μmol) のジクロロメタン1.0mlの中初期装入物に、トリエチルアミン (83 μl 、600 μmol) を添加した。塩化アセチル (17 μl 、240 μmol) を0 で反応混合物に添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。有機相を水で1回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物11.7mg が得られ、これをさらに精製することなく次の反応段階に直ちに使用した。

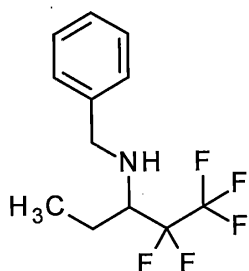
30

【0362】

実施例153A :

N-ベンジル-1,1,1,2,2-ペンタフルオロブタン-3-アミン (ラセミ体)

【化201】



40

1,1,1,2,2-ペンタフルオロブタン-3-オン2.00g (11.4mmol) のジクロロメタン10ml中溶液に、0 で、チタンテトライソプロポキシド5.03ml (17.0mmol) およびベンジルアミン2.48ml (22.7mmol) を添加した。混合物を室温でさらに90分間攪拌した後、再び0 に冷却した。その後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム2.00g (31.8mmol)、メタノール36mlおよび3 モレキュラーシーブを添加した。混合物を室温に加温し、さらに2

50

日間攪拌した。次いで、反応溶液を少量の水および酢酸エチルと混和し、濾過した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回および飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー（酢酸エチル/シクロヘキサン1/20）によって精製すると、標記化合物989mg（理論値の25%；純度76%）が得られた。

LC-MS（方法1）： $R_t = 1.27$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 268 [M+H]^+$

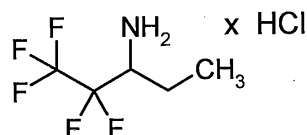
$^1\text{H NMR}$ （400 MHz，DMSO- d_6 ）： $[\text{ppm}] = 7.21 - 7.36$ （m，5H）， $3.73 - 3.85$ （m，2H）， $3.05 - 3.20$ （m，1H）， $1.63 - 1.75$ （m，1H）， $1.49 - 1.61$ （m，1H）， $1.15 - 1.20$ （m，1H）， 0.96 （t，3H）。

【0363】

実施例153B：

1,1,1,2,2-ペンタフルオロペンタン-3-アミン塩酸塩（ラセミ体）

【化202】



実施例153Aの化合物980g（2.75mmol）のメタノール11.3ml中溶液に、パラジウム炭（10%）75mgを添加し、水素化を標準圧力および室温で6時間行った。次いで、反応混合物をMilliporeフィルタを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。次いで、留去された溶媒を含むレシーバーをフラスコに移し、ジオキサン中4N塩酸水溶液と混和し、再び濃縮した。残渣をジエチルエーテルと攪拌し、沈殿を吸引濾別し、高真空下で乾燥させた。標記化合物379mg（理論値の65%、純度100%）が得られた。

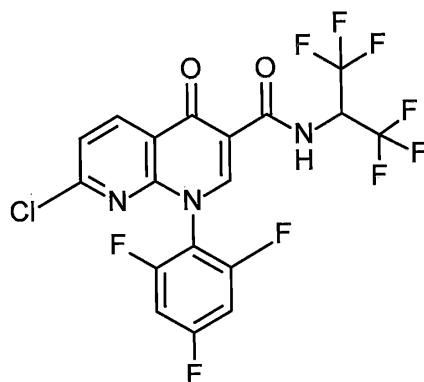
$^1\text{H NMR}$ （400 MHz，DMSO- d_6 ）： $[\text{ppm}] = 8.97$ （br. s，3H）， $4.16 - 4.28$ （m，1H）， $1.67 - 1.94$ （m，2H）， 1.05 （t，3H）。

【0364】

実施例154A：

7-クロロ-N-（1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル）-4-オキソ-1-（2,4,6-トリフルオロフェニル）-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化203】



実施例100Bの化合物500mg（1.41mmol）、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-アミン259mg（1.55mmol）およびDIPEA740 μl （4.20mmol）の酢酸エチル13ml中溶液に、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン2,4,6-三酸化物（T3P、DMF中50%）3.30ml（5.60mmol）を滴加した。混合物を80 で一晩攪拌した。反応混合物を水および酢酸エチルに注ぎ入れ、相を分離した。有機相を水で3回および飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を少量のアセトニトリルに溶解し、Milliporeフィルタを

10

20

30

40

50

通して濾過し、分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μ m、125*40mm、溶媒：アセトニトリル、水、0.1%ギ酸）によって精製した。物質をアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、少量のアセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。標記化合物432mg（理論値の61%、純度100%）が得られた。

LC-MS（方法3）：R_t = 2.39分；MS（ESIpos）：m/z = 504 [M+H]⁺

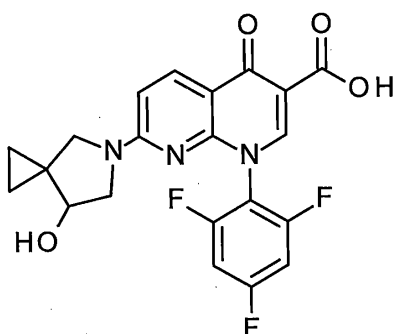
¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：ppm = 10.76 (d, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 2 H), 6.36 - 6.47 (m, 1 H) .

【0365】

実施例155A：

7-[7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸（ラセミ体）

【化204】



GP3により、実施例100Bの化合物500mg（1.41mmol）を、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-オール塩酸塩239mg（1.55mmol、純度97%）と、DMF14ml中DIPEA860 μ l（4.90mmol）の存在下で反応させた。混合物を水、1M塩酸水溶液および酢酸エチルで希釈した。相を分離し、水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μ m、125*40mm、溶媒：アセトニトリル、水、0.1%ギ酸）によって精製すると、標記化合物422mg（理論値の63%、純度90%）が得られた。

LC-MS（方法3）：R_t = 1.60分；MS（ESIpos）：m/z = 432 [M+H]⁺

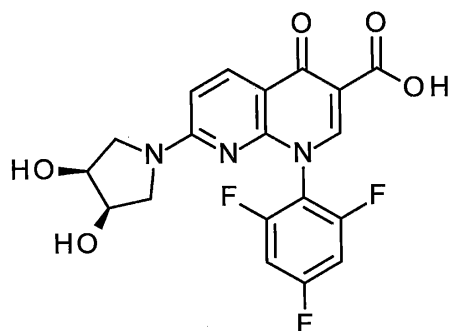
¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：ppm = 15.19 (br s, 1 H), 8.99 - 9.04 (m, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.51 - 7.62 (m, 2 H), 6.89 (d, 0.40 H), 6.76 (d, 0.60 H), 5.04 (br s, 1 H), 3.61 - 3.80 (m, 2 H), 3.13 - 3.53 (m, 2.60 H), 2.89 (d, 0.40 H), 0.78 - 0.87 (m, 1 H), 0.45 - 0.63 (m, 3 H) .

【0366】

実施例156A

7-[(3R,4S)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化205】



10

GP3により、実施例100Bの化合物500mg (1.41mmol) を、(3R,4S) - ピロリジン - 3,4 - ジオール塩酸塩236mg (1.69mmol) と、DMF6.3ml中DIPEA860 μ l (4.90mmol) の存在下で反応させた。混合物を水、1M塩酸水溶液および酢酸エチルで希釈した。相を分離し、水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を酢酸エチルおよびシクロヘキサンから結晶化させ、吸引濾別し、少量の酢酸エチル/シクロヘキサンで洗浄し、乾燥させた。標記化合物459mg (理論値の77%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.19$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 422 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 15.21 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 2 H), 6.84 (d, 1 H), 5.07 (d, 1 H), 4.97 (d, 1 H), 4.10 - 4.20 (m, 1 H), 4.00 - 4.07 (m, 1 H), 3.63 (dd, 1 H), 3.24 (dd, 1 H), 3.01 (dd, 1 H).

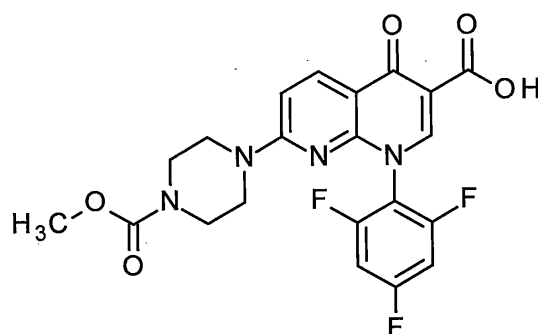
20

【0367】

実施例157A

7 - [4 - (メトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【化206】



30

GP3により、実施例100Bの化合物500mg (1.41mmol) を、メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート244mg (1.69mmol) と、DMF6.3ml中DIPEA860 μ l (4.90mmol) の存在下で反応させた。混合物をアセトニトリル、少量の水およびギ酸で希釈した。この物質を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物380mg (理論値の58%、純度98%) が得られた。

40

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.63$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 463 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 15.06 (br s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 7.58 (t, 2 H), 7.21 (d, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.51 - 3.59 (m, 4 H), 3.37 - 3.44 (m, 4 H).

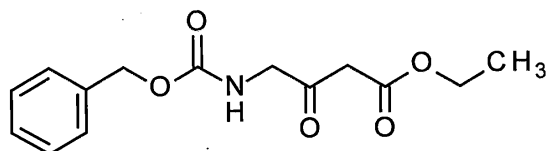
【0368】

実施例158A

エチル4 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - オキソブタノエート

50

【化207】



N - [(ベンジルオキシ)カルボニル] グリシン 15.0g (71.7mmol) の THF 534ml 中溶液に、カルボニルジイミダゾール (CDI) 9.24g (57.0mmol) を添加し、混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。その後、氷浴で冷却しながら、カリウム 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパノエート 9.76g (57.4mmol) および塩化マグネシウム 4.95g (52.0mmol) を添加した。添加の完了時に、攪拌を 50 でさらに 48 時間続けた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液に溶解し、相を分離した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー (酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) によって精製すると、標記化合物 12.7g (理論値の 60% ; 純度 95%) が得られた。

10

LC - MS (方法1) : $R_t = 0.83$ 分 ; MS (ESI neg) : $m/z = 278$ [M - H]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 7.56 (br t, 1H), 7.25 - 7.41 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.19 (t, 3H) .

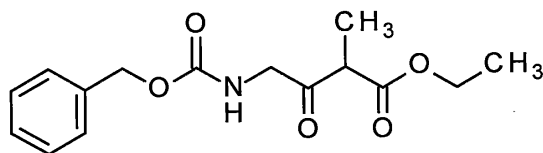
【0369】

20

実施例 158B

エチル 4 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 2 - メチル - 3 - オキソブタノエート (ラセミ体)

【化208】



エチル 4 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 3 - オキソブタノエート 1.00g (3.58mmol)、ヨードメタン 669 μl (10.7mmol) および炭酸カリウム 990mg (7.16mmol) のアセトン 15ml 中懸濁液を、マイクロ波中、50 で 2 時間反応させた。反応を監視しながら、マイクロ波照射を 45 でさらに 2 時間続けた。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を少量のアセトニトリルに溶解し、Millipore フィルタを通して濾過し、分取 HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 * 40mm、溶媒 : アセトニトリル、水、0.1% ギ酸) によって 2 回分離した。標記化合物 536mg (理論値の 51%、純度 100%) が得られた。

30

LC - MS (方法1) : $R_t = 0.87$ 分 ; MS (ESI neg) : $m/z = 292$ [M - H]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 7.57 (br t, 1H), 7.24 - 7.40 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.80 (q, 1H), 1.22 - 1.09 (m, 6H) .

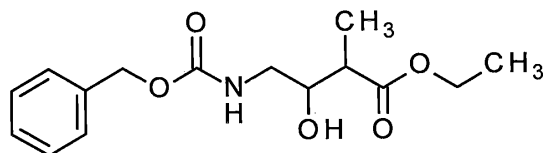
40

【0370】

実施例 158C

エチル 4 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルブタノエート (ジアステレオマー混合物)

【化209】



エチル4- { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 2 - メチル - 3 - オキシブタノエート533mg (1.82mmol) のメタノール9.2ml中溶液に、-78 で、水素化ホウ素ナトリウム96.2mg (2.54mmol) を添加した。反応を監視しながら、混合物を徐々に-15 に加温した。-15 で、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して反応を終了させた。混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を少量のアセトニトリルに溶解し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125*40mm、溶媒: アセトニトリル、水、0.1%ギ酸) によって2回精製した。標記化合物398mg (理論値の74%、純度100%) が得られた。

10

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.80$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 296 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 7.26 - 7.45 (m, 5H), 7.20 - 7.25 (m, 0.3H), 7.11 (br t, 0.7H), 5.01 (s, 2H), 4.90 - 4.97 (m, 1H), 3.98 - 4.08 (m, 2H), 3.81 - 3.88 (m, 0.3H), 3.63 - 3.71 (m, 0.7H), 3.11 - 3.20 (m, 0.7H), 2.93 - 3.07 (m, 1.3H), 2.40 - 2.49 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 1.00 - 1.05 (m, 3H) .

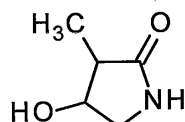
20

【0371】

実施例158D

4 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン (ジアステレオマー混合物)

【化210】



エチル4- { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルブタノエート397mg (1.34mmol) のメタノール7.2ml中溶液に、パラジウム炭 (10%) 40mgを添加し、標準圧力および室温で6時間水素化を行った。次いで、反応混合物をMilliporeフィルタを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。標的化合物211mg (定量的) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

30

1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : -0.008 (0.80), 0.936 (15.27), 0.954 (16.00), 0.985 (4.68), 1.002 (5.72), 1.010 (9.61), 1.021 (1.34), 1.028 (9.33), 1.038 (1.50), 1.055 (2.69), 1.073 (1.35), 1.158 (4.92), 1.176 (10.33), 1.194 (5.03), 2.004 (1.14), 2.022 (1.44), 2.039 (1.10), 2.225 (1.59), 2.239 (1.71), 2.243 (1.63), 2.257 (1.57), 2.479 (1.15), 2.854 (1.16), 2.868 (1.22), 2.878 (1.29), 2.893 (1.32), 2.958 (1.71), 2.962 (2.91), 2.966 (1.63), 2.984 (1.89), 2.988 (3.22), 2.992 (1.80), 3.317 (5.99), 3.329 (6.86), 3.333 (5.11), 3.336 (4.95), 3.343 (6.27), 3.350 (4.61), 3.355 (6.03), 3.360 (3.76), 3.374 (3.03), 3.377 (2.85), 3.414 (1.25), 3.431 (1.52), 3.449 (1.35), 3.847 (1.23), 3.862 (1.17), 4.018 (1.05), 4.035 (2.89), 4.053 (2.81), 4.071 (0.94), 4.194 (1.14), 4.207 (1.95), 4.219 (1.09), 7.419 (1.14) .

40

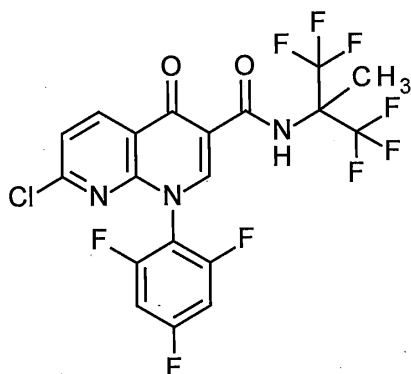
【0372】

実施例159A

7 - クロロ - N - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)

50

- 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチ
リジン - 3 - カルボキサミド
【化 2 1 1】



10

実施例100Bの化合物150mg (423 μ mol)、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチ
ルプロパン-2-アミン91.9mg (508 μ mol) およびDIPEA220 μ l (1.30mmol) の酢酸エチ
ル1.6ml中溶液に、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホ
リナン2,4,6-三酸化物 (T3P、DMF中50%) 740 μ l (1.30mmol) を滴加した。混合物を
80 で一晩攪拌し、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホ
リナン2,4,6-三酸化物 (T3P、DMF中50%) さらに370 μ l (0.65mmol) を添加した。反
応混合物を80 でさらに64時間攪拌し、次いで、溶媒を減圧下で除去した。残渣をアセト
ニトリル、少量の水およびギ酸に溶解し、Milliporeフィルタを通して濾過し、分取HPLC
(カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 * 40mm、溶媒 : アセトニトリル、水、0.1%ギ
酸) によって精製した。標記化合物76.3mg (理論値の35%) が得られた。

20

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.46$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 518 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : ppm = 10.96 (s , 1 H) , 9.18 (s , 1 H) , 8.79 (d , 1 H) , 7.80 (d , 1 H) , 7.62 (t , 2 H) , 2.08 (s , 3 H) .

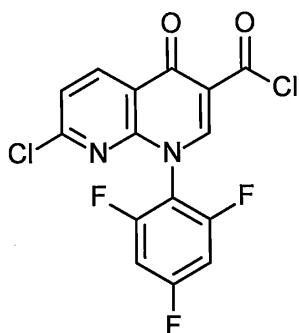
【 0 3 7 3】

実施例160A

7-クロロ-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチ
リジン-3-カルボニルクロリド

30

【化 2 1 2】



40

実施例100Bの化合物800mg (2.26mmol) のTHF18ml中溶液に、塩化チオニル490 μ l (6.70mmol) を添加し、混合物を還流下でさらに2時間攪拌し、次いで、全ての揮発性成分を減圧下で除去した。粗生成物を、さらに後処理することなく次のステップに使用した (変換を定量的であると仮定した)。

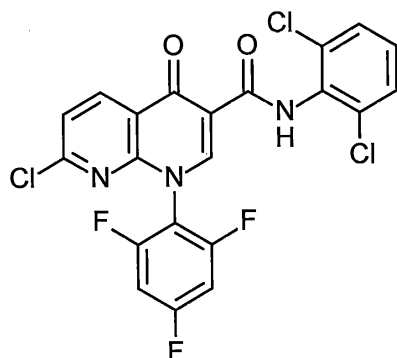
【 0 3 7 4】

実施例160B

7-クロロ-N-(2,6-ジクロロフェニル)-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

50

【化213】



10

7-クロロ-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボニルクロリド840mg(2.25mmol)のジクロロメタン47ml溶液中に、室温で、トリエチルアミン940 μ l(6.80mmol)および2,6-ジクロロアニリン438mg(2.70mmol)を添加した。混合物を室温で30分間および50 で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、1M塩酸水溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を順相クロマトグラフィー(酢酸エチル/シクロヘキサン=1/1)によって精製した。標記化合物544mg(理論値の48%、純度99%)が得られた。

20

LC-MS(方法3): $R_t = 2.35$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 498$ [M+H]⁺

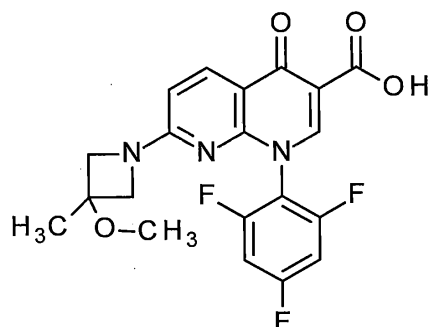
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm = 11.34(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.81(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.58-7.65(m, 4H), 7.36-7.43(m, 1H).

【0375】

実施例161A

7-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化214】



30

GP3により、実施例100Bの化合物91.3mg(257 μ mol)を、3-メトキシ-3-メチルアゼチジン塩酸塩42.5mg(309 μ mol)と、DMF1.2ml中DIPEA160 μ l(900 μ mol)の存在下で反応させた。アセトニトリル、少量の水およびギ酸を添加して反応を終了させ、混合物をMilliporeフィルタを通して濾過し、粗溶液を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125*40mm、溶媒: アセトニトリル、水、0.1%ギ酸)によって精製すると、標記化合物72.4mg(理論値の63%、純度93%)が得られた。

40

LC-MS(方法3): $R_t = 1.83$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 420$ [M+H]⁺

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm = 15.14(br s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.32(d, 1H), 7.52-7.60(m, 2H), 6.70(d, 1H), 3.48-4.18(m, 4H), 3.16(s, 3H), 1.41(s, 3H).

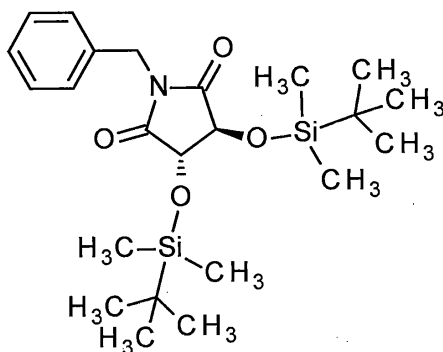
【0376】

実施例162A

(3S,4S)-1-ベンジル-3,4-ビス{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ

50

} ピロリジン - 2, 5 - ジオン
【化 2 1 5】



10

(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2, 5 - ジオン 1.03g (4.65mmol) およびイミダゾール 949mg (13.9mmol) の DMF 19.2ml 中溶液に、tert - ブチルジメチルシリルクロリド 1.76g (11.7mmol) を添加し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を水と混和し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー (酢酸エチル / シクロヘキサン = 1 / 4) によって精製した。これにより、標記化合物 1.57g (理論値の 75%) が得られた。

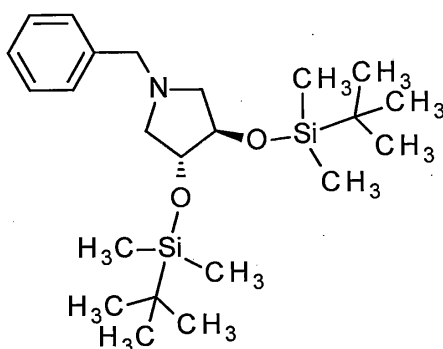
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 7.25 - 7.36 (m, 5H), 4.80 (s, 2H), 4.53 (dd, 2H), 0.91 (s, 18H), 0.17 (s, 6H), 0.13 (s, 6H).

20

【 0 3 7 7 】

実施例 162B

(3R, 4R) - 1 - ベンジル - 3, 4 - ビス { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ピロリジン
【化 2 1 6】



30

(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 3, 4 - ビス { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ピロリジン - 2, 5 - ジオン 1.57g (3.49mmol) の THF 11.3ml 中溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 9.1ml (1.00M, 9.10mmol) を 0 で滴加し、反応混合物を室温で 2.5 時間、還流下で 2 時間攪拌した。ロータリーエバポレーターで溶媒を除去し、残渣をエタノール 7ml に溶解した。混合物を還流下で 21 時間攪拌した。その後、混合物をロータリーエバポレーターで蒸発させて濃縮し、水およびジエチルエーテルを添加した。有機相をジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィー (酢酸エチル - シクロヘキサン 勾配) によって精製した。標記化合物 711mg (理論値の 46%、純度 95%) が得られた。

40

LC - MS (方法 1) : $R_t = 1.07$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 422$ [M + H] $^+$

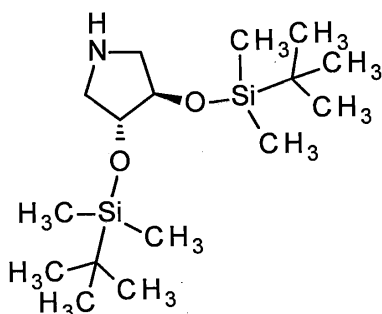
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : [ppm] = 7.22 - 7.35 (m, 5H), 4.07 - 4.15 (m, 2H), 3.62 (dd, 2H), 2.87 (dd, 2H), 2.43 - 2.48 (m, 2H), 0.87 - 0.90 (m, 18H), 0.06 (s, 6H), 0.01 - 0.05 (m, 6H).

50

【 0 3 7 8 】

実施例162C

(3R, 4R) - 3, 4 - ビス { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ピロリジン
【化 2 1 7】



10

(3R, 4R) - 1 - ベンジル - 3, 4 - ビス { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ピロリジン711mg (1.69mmol) のエタノール7.7ml中溶液に、水酸化パラジウム(II) 71.1mg (506 μmol) を添加し、水素化を標準圧力および室温で2.5時間行った。次いで、反応混合物を珪藻土を通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。標記化合物582mg (定量的) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 4.26 - 4.39 (m, 1H), 3.90 - 3.94 (m, 2H), 3.40 - 3.49 (m, 1H), 2.94 - 3.01 (m, 2H), 0.85 (s, 18H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 6H).

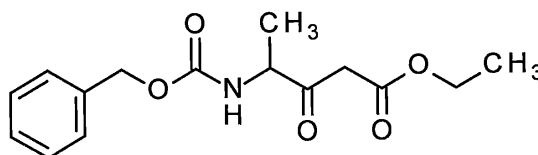
20

【 0 3 7 9 】

実施例163A

エチル4 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - オキソペンタノエート (ラセミ体)

【化 2 1 8】



30

N - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - DL - アラニン15.0g (71.7mmol) のTHF200ml中溶液に、カルボニルジイミダゾール(CDI) 3.46g (21.3mmol) を添加し、混合物を室温でさらに2.5時間攪拌した。その後、氷浴で冷却しながら、カリウム3 - エトキシ - 3 - オキソプロパノエート3.63g (21.3mmol) および塩化マグネシウム1.86g (19.5mmol) を添加した。添加の完了時に、攪拌を50 で一晩続けた。酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、相を分離した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を順相クロマトグラフィー(酢酸エチル - シクロヘキサン勾配)によって精製すると、標記化合物2.90g (理論値の37%) が得られた。

40

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.63$ 分 ; MS (ESI $^-$) : $m/z = 292$ [M - H] $^-$

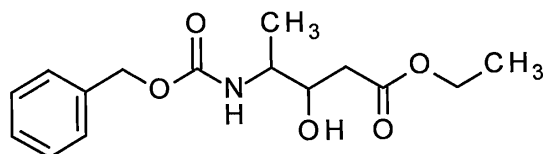
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 7.74 (br d, 1H), 7.25 - 7.43 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.12 - 4.21 (m, 1H), 4.00 - 4.12 (m, 2H), 3.54 - 3.67 (m, 2H), 1.14 - 1.22 (m, 6H).

【 0 3 8 0 】

実施例163B

エチル4 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - ヒドロキシペンタノエート (ジアステレオマー混合物)

【化 2 1 9】



エチル4 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 3 - オキソペンタノエート1 . 0g (3 . 41mmol) のメタノール18ml中溶液に、0 で水素化ホウ素ナトリウム181mg (4 . 77mmol) を添加した。混合物を徐々に室温に加温し、室温でさらに2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して反応を終了させた。有機相を酢酸エチルで3回抽出し
10
た。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を少量のアセトニトリルに溶解し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 * 40mm、溶媒 : アセトニトリル、水、0 . 1 % ギ酸) によって精製した。標記化合物398mg (理論値の40 %) が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 0 . 79$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 296 [M+H]^+$

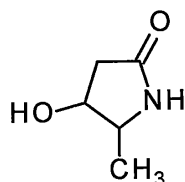
1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : ppm = 7 . 27 - 7 . 39 (m , 5H) , 7 . 08 (br d , 0 . 75H) , 6 . 97 (br d , 0 . 25H) , 4 . 97 - 5 . 04 (m , 2H) , 4 . 89 - 4 . 97 (m , 1H) , 4 . 04 (q , 2H) , 3 . 84 - 3 . 90 (m , 0 . 25H) , 3 . 72 - 3 . 80 (m , 0 . 75H) , 3 . 55 - 3 . 65 (m , 0 . 25H) , 3 . 38 - 3 . 50 (m , 0 . 75H) , 2 . 39 - 2 . 47 (m , 2H) , 2 . 16 - 2 . 25 (m , 1H) , 1 . 17 (t , 3H) , 0 . 98 - 1 . 06 (m , 3H) .
20

【 0 3 8 1】

実施例163C

4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン (ジアステレオマー混合物)

【化 2 2 0】



エチル4 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 3 - ヒドロキシペンタノエート398mg (1 . 35mmol) のメタノール6 . 8ml中溶液に、パラジウム炭 (10 %) 34mgを添加し、標準圧力および室温で5時間水素化を行った。次いで、反応混合物をMilliporeフィルタを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。標記化合物152mg (理論値の98 %) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

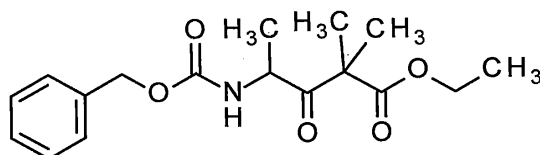
1H - NMR (400 MHz , DMSO - d_6) [ppm] : 0 . 922 (1 . 20) , 0 . 938 (1 . 18) , 1 . 022 (4 . 00) , 1 . 038 (5 . 02) , 1 . 054 (16 . 00) , 1 . 071 (15 . 05) , 1 . 162 (0 . 96) , 1 . 180 (1 . 95) , 1 . 198 (0 . 96) , 1 . 911 (2 . 63) , 1 . 922 (2 . 66) , 1 . 928 (0 . 88) , 1 . 936 (0 . 72) , 1 . 953 (3 . 08) , 1 . 964 (3 . 16) , 1 . 969 (1 . 02) , 1 . 977 (0 . 79) , 2 . 358 (0 . 76) , 2 . 373 (0 . 78) , 2 . 399 (0 . 72) , 2 . 412 (3 . 05) , 2 . 429 (2 . 91) , 2 . 454 (2 . 51) , 2 . 471 (2 . 81) , 3 . 272 (1 . 56) , 3 . 274 (1 . 65) , 3 . 280 (1 . 80) , 3 . 282 (1 . 89) , 3 . 288 (2 . 04) , 3 . 290 (2 . 15) , 3 . 296 (2 . 48) , 3 . 298 (2 . 71) , 3 . 313 (14 . 07) , 3 . 793 (1 . 26) , 3 . 801 (1 . 51) , 3 . 810 (1 . 48) , 3 . 819 (1 . 12) , 4 . 038 (0 . 90) , 4 . 056 (0 . 89) , 4 . 923 (0 . 86) , 4 . 934 (0 . 81) , 5 . 163 (2 . 76) , 5 . 174 (2 . 65) , 7 . 588 (1 . 18) .
40

【 0 3 8 2】

実施例164A

エチル4 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソペンタノエート (ラセミ体)

【化221】



エチル4- { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 3 - オキソペンタノエート500mg (1.70mmol)、ヨードメタン320 μ l (5.10mmol) および炭酸カリウム471mg (3.41mmol) のアセトン7.2ml中懸濁液を、マイクロ波中、60 $^{\circ}$ で16時間反応させた。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を少量のアセトニトリルに溶解し、Milliporeフィルタを通して濾過し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 40mm、溶媒: アセトニトリル、水、0.1%ギ酸) によって2回分離した。標記化合物260mg (理論値の47%) が得られた。

10

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.92$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 322$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : ppm = 7.65 (br d, 1H), 7.26 - 7.42 (m, 5H), 5.01 (s, 2H), 4.51 (quint., 1H), 4.06 (q, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.11 - 1.18 (m, 6H) .

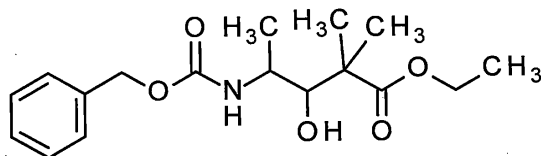
【0383】

実施例164B

20

エチル4- { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 2, 2 - ジメチル - 3 - ヒドロキシペンタノエート (ジアステレオマー2)

【化222】



エチル4- { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソペンタノエート260mg (809 μ mol) のメタノール4.5ml中溶液に、0 $^{\circ}$ で水素化ホウ素ナトリウム42.9mg (1.13mmol) を添加した。混合物を徐々に室温に加温し、室温でさらに17時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して反応を終了させた。有機相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を少量のアセトニトリルに溶解し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 40mm、溶媒: アセトニトリル、水、0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物 (ジアステレオマー2) 64.0mg (理論値の24%、純度100%) が得られた。ジアステレオマー1 95.0mg (理論値の34%、純度93%) が得られた。

30

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.71$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 324$ [M+H]⁺

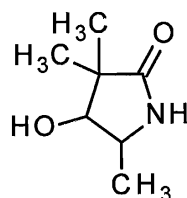
【0384】

40

実施例164C

4 - ヒドロキシ - 3, 3, 5 - トリメチルピロリジン - 2 - オン (ラセミ体)

【化223】



50

エチル4 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 2, 2 - ジメチル - 3 - ヒドロキシペンタノエート (ジアステレオマー2) 64.0mg (198 μ mol) のメタノール1.0ml中溶液に、パラジウム炭 (10%) 5mgを添加し、標準圧および室温で6時間水素化を行った。次いで、反応混合物をMilliporeフィルタを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。標記化合物20.0mg (理論値の71%) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

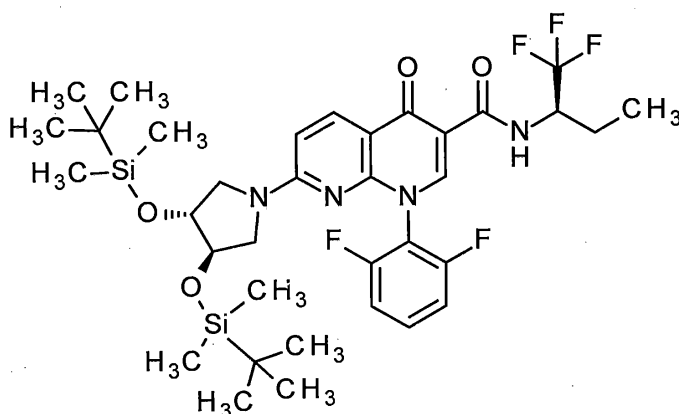
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : ppm = 5.54 (br s, 1H), 3.85 - 3.92 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 1.27 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) .

【0385】

実施例165A

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ビス { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化224】



GP3により、実施例86Aの化合物75.0mg (168 μ mol) を、実施例162Cの化合物67.0mg (202 μ mol) と、DMF750 μ l中DIPEA100 μ l (590 μ mol) の存在下で反応させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を順相クロマトグラフィー (酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) によって精製した。標記化合物119mg (理論値の95%、純度95%) が得られた。

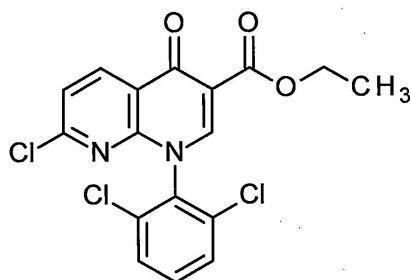
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : ppm = 10.42 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.70 (tt, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.69 - 4.80 (m, 1H), 4.15 - 4.21 (m, 1H), 4.00 - 4.07 (m, 1H), 3.68 (br dd, 1H), 3.21 - 3.29 (m, 2H), 3.03 - 3.11 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 1.58 - 1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.79 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) .

【0386】

実施例166A

エチル7 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート

【化225】



10

エチル2-[(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-エトキシアクリレート (CAS157373-27-8) 6.07g (19.1mmol) および2,6-ジクロロアニリン4.33g (26.7mmol) のDCM30ml中溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン23ml (130mmol) を添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。その後、炭酸カリウム2.64g (19.1mmol) を反応混合物に添加し、反応物を還流下で4日間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタンで希釈し、1M塩酸水溶液で2回および飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジエチルエーテルと攪拌し、沈殿を吸引濾別し、高真空下で乾燥させた。ジクロロメタンおよびメタノール(1:1, v/v)をこの物質に添加した。混合物を短時間沸騰させ、沈殿を吸引濾別した。母液を濃縮し、沈殿した固体をもう一度吸引濾別した。標記化合物2.83g (理論値の37%、純度100%) が得られた。

20

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.89$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 396 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 8.85 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 7.77 - 7.82 (m, 2 H), 7.65 - 7.72 (m, 2 H), 4.25 (q, 2 H), 1.28 (t, 3 H) .

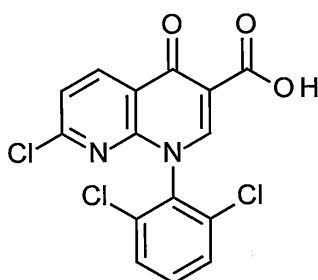
【0387】

実施例166B

7-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【化226】

30



実施例166Aの化合物2.78g (7.00mmol) の水23ml中懸濁液に、濃塩酸23mlおよびテトラヒドロフラン23mlを連続的に添加した。得られた懸濁液を120 で30時間激しく攪拌し、その後、室温に冷却した。混合物を水150mlで希釈し、沈殿を吸引濾別し、高真空下で乾燥させた。標記化合物2.49g (理論値の96%、純度100%) が得られた。

40

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.91$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 368 [M+H]^+$

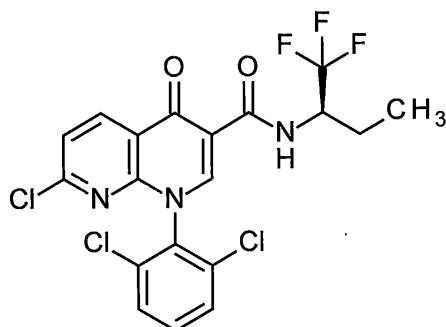
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 13.82 (br s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.81 (d, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 3 H), 7.70 (dd, 1 H) .

【0388】

実施例166C

7-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 2 2 7】



10

GP1により、7-クロロ-1-(2,6-クロロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸400mg(1.08mmol)を、(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン塩酸塩266mg(1.62mmol)と、DMF6.0ml中HATU494mg(1.30mmol)およびDIPEA570 μ l(3.20mmol)の存在下で反応させた。混合物を水、1M塩酸水溶液および酢酸エチルで希釈した。相を分離し、有機相を減圧下で除去した。粗生成物をアセトニトリルに懸濁し、沈殿(標記化合物116.5mg)を濾別した。母液を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125*40mm、溶媒: アセトニトリル、水、0.1%ギ酸)によって精製し、沈殿と合わせて、標記化合物合計304mg(理論値の59%、純度99%)が得られた。

20

LC-MS(方法3): $R_t = 2.40$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 478$ [M+H]⁺

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm = 9.91(d, 1H), 9.04(s, 1H), 8.78(d, 1H), 7.77-7.83(m, 3H), 7.67-7.73(m, 1H), 4.70-4.83(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.60-1.75(m, 1H), 0.98(t, 3H).

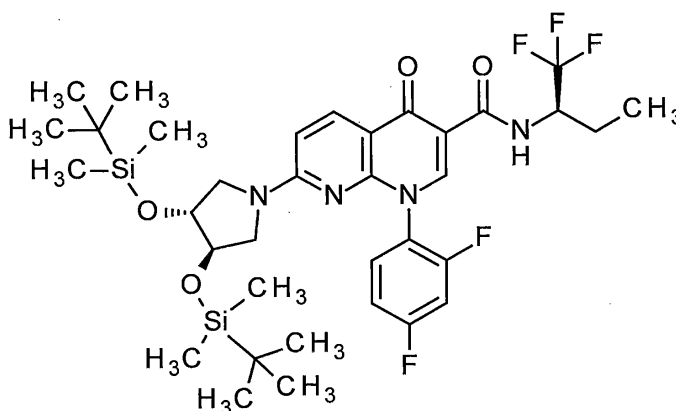
【0389】

実施例167A

7-[(3R,4R)-3,4-ビス{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ピロリジン-1-イル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化 2 2 8】



40

一般的手順3により、実施例67Aの化合物100mg(224 μ mol)を、実施例162Cの化合物89.3mg(269 μ mol)と、DMF1.0ml中DIPEA140 μ l(790 μ mol)の存在下で反応させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を順相クロマトグラフィー(酢酸エチル-シクロヘキサン勾配)によって精製した。標記化合物166mg(定量的)が得られた。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm = 10.50(d, 1H), 8.64(d, 1H), 8.29(d, 1H), 7.74-7.86(m, 1H), 7.42-7.58(m, 1H), 7.26-7.35(m, 1H), 6.80(d, 1H), 4.68-4.79(m, 1H), 4.18(br s, 1H), 4.05(br s, 1H)

50

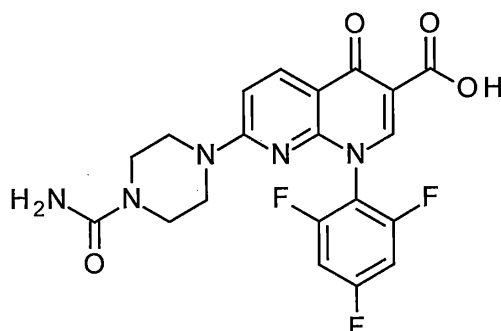
) , 3 . 63 - 3 . 73 (m , 1 H) , 3 . 22 - 3 . 30 (m , 2 H) , 2 . 95 - 3 . 17 (m , 1 H) , 1 . 83 - 1 . 93 (m , 1 H) , 1 . 58 - 1 . 69 (m , 1 H) , 0 . 96 (t , 3 H) , 0 . 76 - 0 . 86 (m , 18 H) , 0 . 08 (s , 6 H) , - 0 . 03 - 0 . 05 (m , 6 H) .

【 0 3 9 0 】

実施例168A

7 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【 化 2 2 9 】



10

一般的手順3により、7-クロロ-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(実施例100B)500g(1.41mmol)を、ピペラジン-1-カルボキサミド219mg(1.69mmol)とDMF6.3ml中DIPEA860 μ l(4.90mmol)の存在下で反応させた。沈殿(標記化合物358mg)を反応混合物から濾過し、母液を分取HPLC(アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。沈殿と合わせて、標記化合物418mg(理論値の67%、純度100%)が得られた。

20

LC-MS(方法1): $R_t = 0.70$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 448 [M+H]^+$

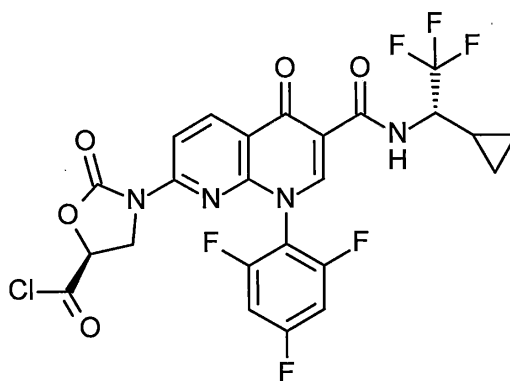
1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): ppm = 15.09(br s, 1 H), 9.04(s, 1 H), 8.34(d, 1 H), 7.59(t, 2 H), 7.23(d, 1 H), 6.04(s, 2 H), 3.44-3.59(m, 4 H).

【 0 3 9 1 】

実施例169A

(5S)-3-[6-{[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]カルバモイル}-5-オキソ-8-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-カルボニルクロリド

【 化 2 3 0 】



40

実施例667の化合物317mg(556 μ mol)のジクロロメタン7.0ml中溶液に、塩化チオニル410 μ l(5.60mmol)を添加し、混合物を還流下でさらに3時間攪拌し、塩化チオニルさらに820 μ l(11.2mmol)を添加した。反応混合物を還流下で一晩攪拌し、次いで、全ての揮発性成分を減圧下で除去した。粗生成物を、さらに後処理することなく次のステップに

50

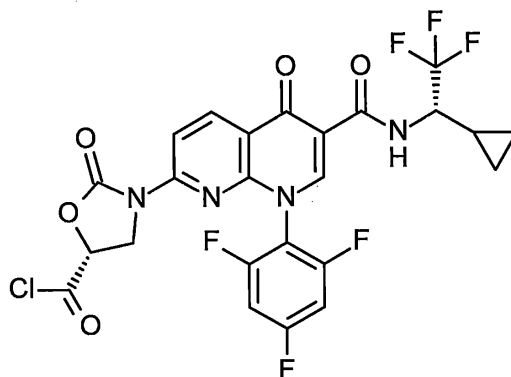
使用した（変換を定量的であると仮定した）。

【0392】

実施例170A

(5R) - 3 - [6 - { [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] カルバモイル } - 5 - オキソ - 8 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 5, 8 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - カルボニルクロリド

【化231】



10

実施例670の化合物440mg (771 μ mol) のジクロロメタン10ml中溶液に、塩化チオニル560 μ l (7.70mmol) を添加し、混合物を還流下でさらに3時間攪拌し、塩化チオニルさらに1.12ml (15.4mmol) を添加した。反応混合物を還流下で一晩攪拌し、次いで、全ての揮発性成分を減圧下で除去した。粗生成物を、さらに後処理することなく次のステップに使用した（変換を定量的であると仮定した）。

20

【0393】

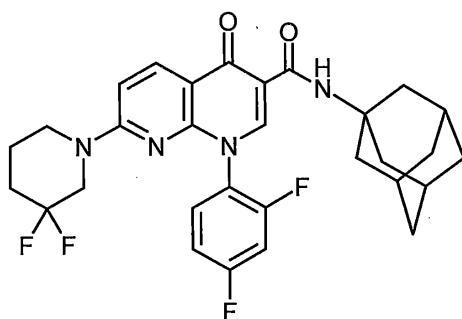
実施例：

実施例1

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - N - (トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカ - 1 - イル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化232】



40

実施例65Aの化合物80mg (0.17mmol)、3, 3 - ジフルオロピペリジン塩酸塩54mg (0.34mmol) およびDIPEA88mg (0.68mmol) のNMP1.5ml中混合物を、23℃で2時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC (方法7) を介して精製した。これにより、標記化合物43mg (理論値の45%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : - 0.008 (1.85), 0.008 (1.65), 1.609 (0.87), 1.620 (1.04), 1.673 (7.07), 2.011 (0.49), 2.029 (0.86), 2.058 (16.00), 2.073 (2.19), 2.366 (0.53), 2.710 (0.50), 3.534 (0.91), 3.546 (1.26), 3.562 (0.86), 3.824 (0.46), 3.841 (0.59), 3.855 (0.75), 3.885 (0.41), 7.185 (1.64), 7.208 (1.68), 7.339 (0.69)

50

, 7.348 (0.66), 7.568 (0.46), 7.575 (0.47), 7.590 (0.61), 7.597 (0.72), 7.600 (0.63), 7.616 (0.46), 7.623 (0.45), 7.779 (0.44), 7.795 (0.53), 7.802 (0.90), 7.816 (0.89), 7.823 (0.51), 7.839 (0.42), 8.295 (2.38), 8.318 (2.19), 8.514 (4.49), 9.883 (2.53).

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.34$ 分 ; $m/z = 479.2 [M+H]^+$

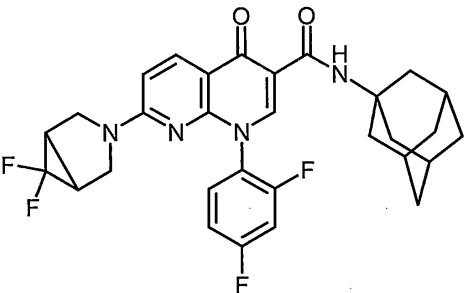
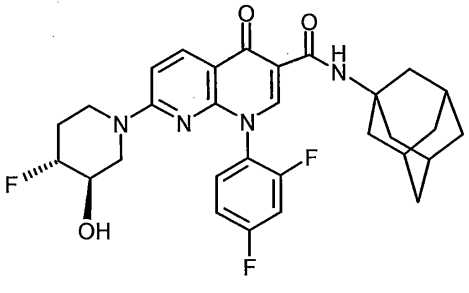
【0394】

実施例1と同様に、実施例65Aの化合物を、適当なアミン（またはその塩）と記載される反応条件下で反応させることによって、表1に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【0395】

【表4A】

表1:

実施例		分析データ
2	<p>7-(6,6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の92%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t = 1.42$分 ; MS(ESpos): $m/z = 553.4 [M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.67$(m, 6 H), 2.06(m, 9H), 2.58-2.77(m, 2H, partially overlapping with DMSO signal), 3.44(br.s, 2H), 3.80(br.s, 2H), 6.74(d, 1H), 7.29-7.36(m, 1H), 7.53-7.64(m, 1H), 7.76-7.84(m, 1H), 8.30(d, 1H), 8.50(s, 1H), 9.91(br.s, 1H).</p>
3	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3R,4R)-4-フルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の80%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t = 1.26$分 MS(ESpos): $m/z = 553.4 [M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.39$-1.55(m, 1H), 1.68(s, 6 H), 1.88-2.01(m, 1H), 2.06(m, 9H), 2.90-3.09(m, 1H), 3.11-3.27(m, 2H), 3.38-3.51(m, 2H), 4.36-4.45(m, 1H), 4.48-4.59(m, 1H), 5.41-5.49(m, 2H), 7.11(d, 1H), 7.29-7.36(m, 1H), 7.52-7.62(m, 1H), 7.77-7.84(m, 1H), 8.28(d, 1H), 8.49(s, 1H), 9.91(br.s, 1H).</p>

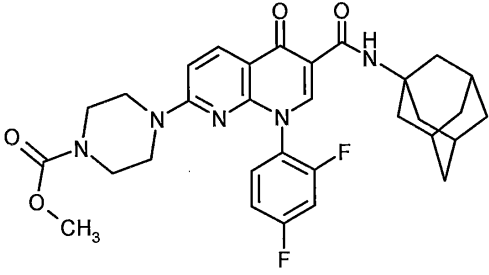
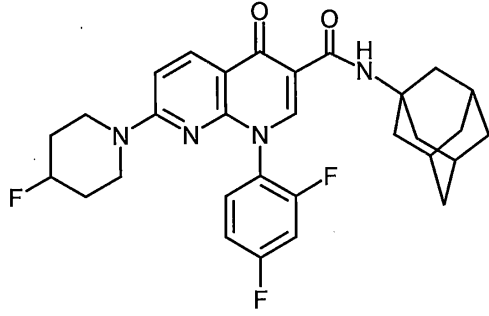
10

20

30

40

【表 4 B】

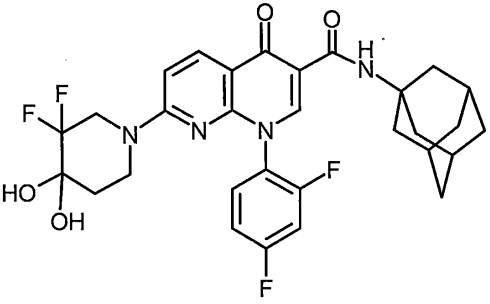
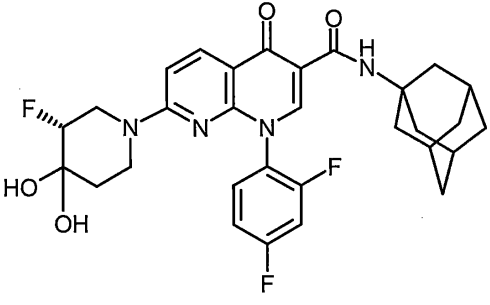
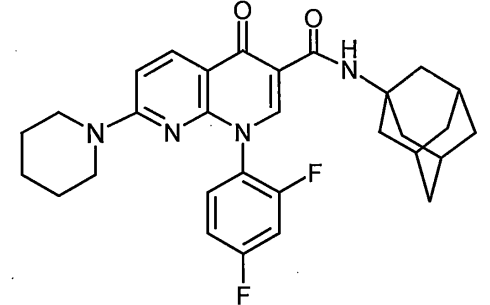
<p>4</p> <p>メチル4-[8-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソ-6-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルカルバモイル)-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート</p>  <p>(理論値の74%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.30分</p> <p>MS(ESpos):m/z=578.2[M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: -0.008(1.17),0.008(0.97),1.157(1.26),1.175(2.57),1.193(1.30),1.672(7.47),1.988(4.65),2.055(16.00),3.360(1.42),3.374(3.07),3.388(2.46),3.493(2.28),3.506(2.93),3.520(1.59),3.603(13.90),4.021(1.08),4.038(1.07),7.070(2.00),7.093(2.02),7.308(0.42),7.325(0.78),7.332(0.76),7.334(0.61),7.344(0.41),7.348(0.43),7.351(0.45),7.354(0.40),7.555(0.52),7.562(0.55),7.578(0.70),7.581(0.76),7.585(0.78),7.589(0.65),7.604(0.54),7.611(0.52),7.761(0.51),7.775(0.61),7.782(1.00),7.797(1.01),7.804(0.56),7.819(0.49),8.297(2.65),8.319(2.43),8.503(5.19),9.897(2.86).</p>
<p>5</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の81%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.38分</p> <p>MS(ESpos):m/z=537.5[M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: 1.670(8.34),1.828(0.58),2.055(16.00),2.365(0.20),2.710(0.19),3.494(1.01),3.602(0.95),4.797(0.41),4.919(0.41),7.124(1.42),7.147(1.47),7.309(0.45),7.330(0.88),7.351(0.49),7.562(0.47),7.584(0.83),7.604(0.48),7.772(0.40),7.794(0.82),7.809(0.82),7.830(0.38),8.272(1.60),8.295(1.52),8.493(3.05),9.909(2.30)</p>

10

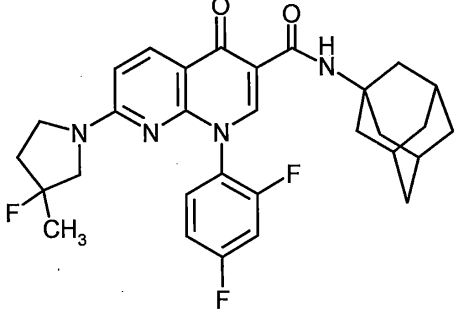
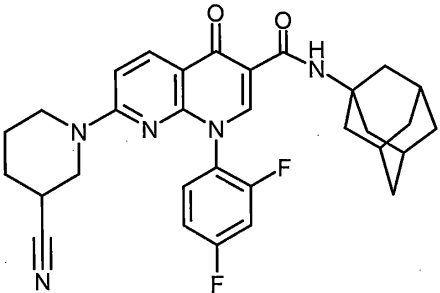
20

30

【表 4 C】

6	<p>7-(3,3-ジフルオロ-4,4-ジヒドロキシペリジン-1-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の18%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.17分 MS(ESpos):m/z=587.4[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: 1.003(5.12),1.020(4.58),1.174(1.24),1.671(8.60),1.987(2.21),2.057(16.00),3.560(1.43),3.824(0.84),6.433(1.52),7.197(1.18),7.220(1.24),7.346(0.81),7.594(0.81),7.798(0.93),7.813(0.94),8.191(1.88),8.294(2.21),8.317(2.03),8.516(4.68),9.880(2.69).</p>	10
7	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3R)-3-フルオロ-4,4-ジヒドロキシペリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の10%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.10分 MS(ESpos):m/z=569.5[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: 0.976(1.80),0.992(1.66),1.507(0.39),1.537(0.33),1.671(8.13),2.057(16.00),2.328(0.30),2.366(0.39),2.670(0.34),2.711(0.38),3.026(0.31),3.168(0.84),3.934(0.41),3.964(0.41),4.152(0.42),4.229(0.43),4.264(0.69),5.946(0.85),5.959(0.93),6.045(1.02),7.105(1.27),7.128(1.32),7.317(0.44),7.337(0.85),7.354(0.47),7.559(0.44),7.566(0.48),7.585(0.77),7.608(0.46),7.615(0.43),7.782(0.45),7.799(0.65),7.815(0.42),8.209(0.39),8.247(1.41),8.270(1.34),8.486(2.39),9.915(2.26).</p>	20
8	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(ピペリジン-1-イル)-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の73%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.48分 MS(ESpos):m/z=519.4[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: -0.001(14.80),0.938(0.69),0.953(0.65),1.427(2.32),1.578(1.22),1.670(7.45),2.054(16.00),2.365(0.41),2.694(0.59),2.709(0.44),3.470(2.58),7.048(1.93),7.071(1.98),7.301(0.42),7.323(0.81),7.343(0.44),7.545(0.51),7.552(0.54),7.574(0.76),7.593(0.52),7.600(0.49),7.760(0.50),7.782(0.99),7.797(0.99),7.819(0.49),8.227(2.51),8.250(2.35),8.466(5.28),9.935(2.69).</p>	40

【表4D】

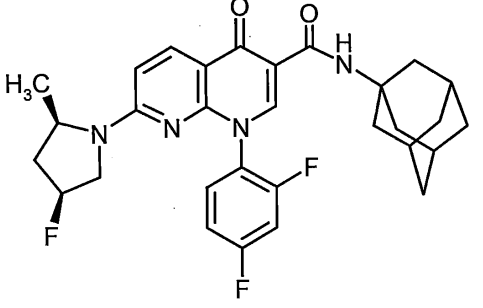
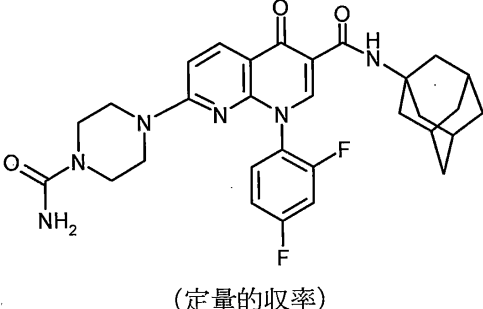
<p>9</p> <p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3-フルオロ-3-メチルピロリジン-1-イル)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の85%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.43分</p> <p>MS(ESpos):m/z=537.4[M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: -0.150(0.31),-0.009(2.72),0.007(2.36),0.146(0.29),1.243(0.52),1.258(0.65),1.272(0.33),1.508(0.80),1.671(7.35),1.987(0.32),2.056(16.00),2.212(0.24),2.322(0.25),2.327(0.34),2.365(1.68),2.518(1.52),2.523(2.13),2.557(0.97),2.560(0.88),2.562(0.73),2.564(0.52),2.567(0.41),2.569(0.47),2.577(0.26),2.580(0.27),2.660(0.25),2.665(0.33),2.669(0.45),2.674(0.29),2.694(0.21),2.709(1.76),3.144(0.22),3.161(0.59),3.174(0.64),3.195(0.19),3.217(0.19),3.380(0.28),3.431(0.22),3.448(0.25),3.459(0.24),3.472(0.21),3.507(0.25),3.681(0.22),6.722(0.27),7.301(0.33),7.322(0.64),7.341(0.38),7.550(0.25),7.573(0.46),7.764(0.29),7.786(0.62),7.800(0.60),7.823(0.27),8.283(0.75),8.305(0.75),8.482(3.76),9.934(2.64).</p>
<p>10</p> <p>7-(3-シアノピペリジン-1-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の87%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.27分</p> <p>MS(ESpos):m/z=544.3[M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: 0.936(1.41),0.951(1.34),1.235(0.32),1.475(0.40),1.558(0.43),1.672(7.37),1.862(0.58),1.882(1.03),1.901(1.49),1.920(1.32),1.937(0.61),2.057(16.00),2.155(1.02),2.176(1.43),2.195(0.76),2.327(0.29),2.669(0.31),2.694(6.05),2.961(0.60),3.285(2.06),3.477(0.41),3.561(0.38),3.680(0.35),3.713(0.77),3.743(0.54),3.760(0.53),7.166(1.68),7.189(1.72),7.321(0.53),7.555(0.54),7.575(0.53),7.786(0.49),7.802(0.58),7.822(0.46),8.292(2.36),8.315(2.20),8.514(3.44),9.891(2.51).</p>

10

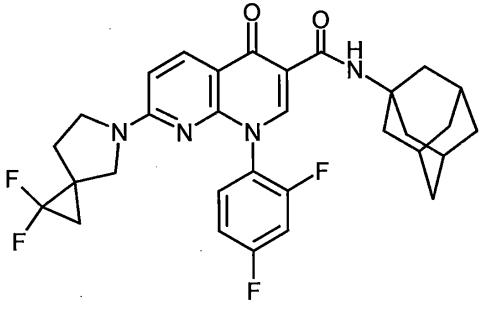
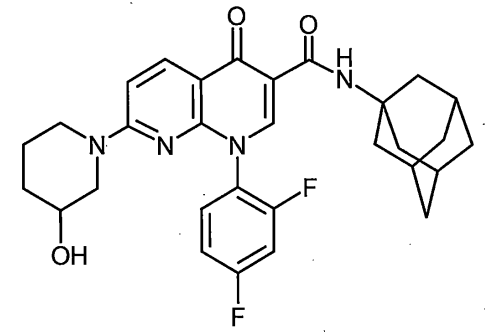
20

30

【表 4 E】

11	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2R,4S)-4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の70%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.43分 MS(ESpos):m/z=537.4[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: -0.150(0.18),0.145(0.20),0.840(0.16),0.889(0.59),0.919(0.47),0.934(2.34),0.951(2.23),1.066(0.31),1.146(0.27),1.234(0.18),1.672(7.79),1.901(0.20),1.959(0.24),2.058(16.00),2.218(0.20),2.327(0.34),2.366(1.39),2.408(0.22),2.427(0.23),2.669(0.35),2.694(0.24),2.709(1.39),2.960(0.19),3.584(0.17),3.915(0.17),5.326(0.24),5.457(0.24),6.737(0.27),7.322(0.66),7.344(0.38),7.569(0.46),7.592(0.47),7.767(0.28),7.788(0.62),7.804(0.62),7.825(0.27),8.281(1.86),8.303(1.78),8.498(1.45),9.940(2.44).</p>	10
12	<p>7-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(定量的収率)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.10分 MS(ESpos):m/z=563.4[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: -0.001(0.96),1.669(1.15),1.861(0.09),1.881(0.29),1.901(0.34),1.916(0.24),1.919(0.30),1.937(0.12),2.055(2.40),2.155(0.34),2.175(0.47),2.195(0.24),2.694(2.11),3.284(0.84),3.302(1.37),3.315(16.00),3.453(0.43),6.021(0.47),7.083(0.28),7.106(0.28),7.314(0.07),7.335(0.12),7.356(0.07),7.560(0.08),7.567(0.09),7.586(0.12),7.608(0.08),7.615(0.08),7.770(0.08),7.785(0.10),7.792(0.15),7.807(0.15),7.814(0.08),7.829(0.07),8.280(0.38),8.303(0.35),8.497(0.81),9.907(0.41).</p>	20
			30

【表 4 F】

<p>13</p>	<p>7- (1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-イル) -1- (2,4-ジフルオロフェニル) -4-オキソ-N- (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル) -1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の95%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.46$分 MS(ESpos):$m/z=567.4[M+H]^+$ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: -0.150(0.85),-0.009(8.08),0.008(6.51),0.146(0.85),1.147(0.31),1.156(0.33),1.174(0.66),1.192(0.37),1.240(0.31),1.258(0.33),1.616(0.81),1.622(0.76),1.636(0.85),1.672(7.46),1.988(1.36),2.056(16.00),2.131(0.39),2.156(0.37),2.177(0.37),2.327(0.66),2.366(3.16),2.608(0.25),2.669(0.74),2.673(0.54),2.694(1.07),2.709(3.12),3.285(1.30),3.461(0.33),3.505(0.29),4.020(0.31),4.038(0.31),6.742(0.48),6.765(0.50),7.293(0.37),7.307(0.76),7.330(0.43),7.526(0.39),7.533(0.37),7.555(0.68),7.575(0.39),7.760(0.35),7.780(0.72),7.796(0.70),7.816(0.33),8.291(1.90),8.313(1.84),8.488(4.22),9.928(2.71).</p>
<p>14</p>	<p>rac-1- (2,4-ジフルオロフェニル) -7- (3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) -4-オキソ-N- (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル) -1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の96%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.19$分 MS(ESpos):$m/z=535.3[M+H]^+$ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: -0.009(1.19),0.007(1.22),0.942(0.31),1.263(0.83),1.391(0.47),1.669(7.58),1.803(0.43),1.881(0.20),1.901(0.21),1.920(0.19),2.054(16.00),2.155(0.20),2.176(0.27),2.195(0.16),2.327(0.18),2.366(0.33),2.669(0.23),2.694(1.18),2.709(0.39),2.949(0.25),3.030(0.21),3.057(0.30),3.090(0.23),3.126(0.30),3.154(0.21),3.285(0.44),3.370(0.20),3.429(0.42),3.670(0.32),3.806(0.27),3.839(0.46),3.869(0.25),4.796(1.50),4.808(1.49),7.027(1.79),7.050(1.83),7.296(0.38),7.300(0.42),7.322(0.82),7.339(0.44),7.343(0.46),7.558(0.45),7.757(0.30),7.779(0.66),7.795(0.66),7.816(0.29),8.222(1.38),8.245(1.32),8.464(4.15),9.934(2.51).</p>

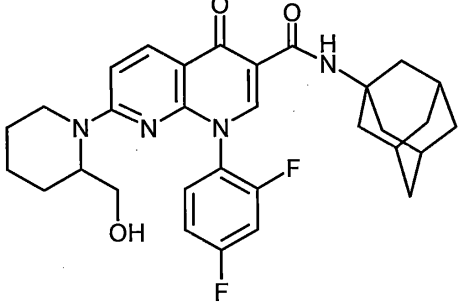
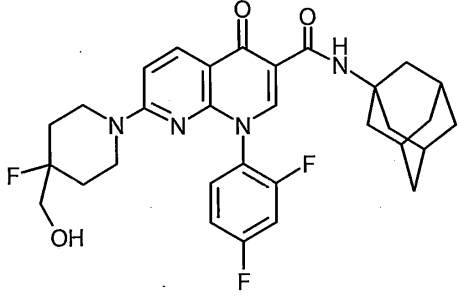
10

20

30

40

【表 4 G】

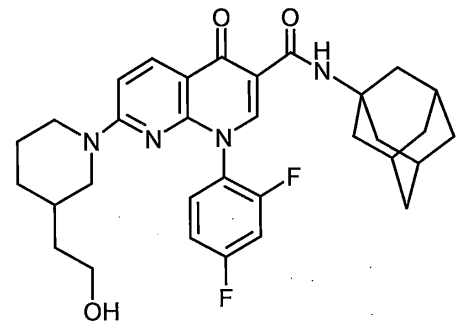
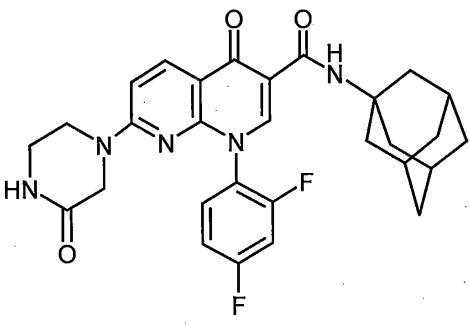
<p>15</p>	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2S) -2-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の30%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.29分 MS(ESpos):m/z=549.5[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: -0.150(0.21),-0.009(1.84),0.007(1.70),1.236(0.37),1.482(0.76),1.535(0.66),1.567(0.70),1.670(7.53),1.764(0.57),1.796(0.50),2.054(16.00),2.072(5.28),2.365(0.29),2.709(0.31),2.797(0.25),3.502(0.84),4.064(0.44),4.098(0.42),4.216(0.54),4.660(0.70),7.023(1.61),7.046(1.69),7.290(0.40),7.312(0.79),7.332(0.44),7.538(0.42),7.564(0.41),7.751(0.44),7.773(0.89),7.788(0.89),7.810(0.43),8.207(2.03),8.230(1.91),8.457(4.04),9.953(2.51).</p>
<p>16</p>	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の85%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.28分 MS(ESpos):m/z=567.4[M+H]⁺ ¹H-NMR(500 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: -0.004(1.82),1.158(0.27),1.172(0.55),1.187(0.28),1.226(0.04),1.493(0.22),1.517(0.43),1.538(0.34),1.588(0.43),1.608(0.33),1.666(7.42),1.921(0.06),1.986(1.03),2.052(16.00),2.180(0.05),3.171(0.46),3.357(1.33),3.369(1.34),3.397(1.31),3.408(1.34),3.968(0.84),3.989(0.79),4.020(0.26),4.034(0.24),4.049(0.08),4.942(0.95),4.954(2.16),4.965(0.91),7.113(1.93),7.131(1.95),7.305(0.40),7.309(0.43),7.322(0.78),7.326(0.80),7.339(0.43),7.343(0.43),7.552(0.50),7.558(0.53),7.573(0.76),7.576(0.77),7.591(0.51),7.596(0.49),7.771(0.48),7.783(0.58),7.788(0.95),7.800(0.94),7.806(0.54),7.818(0.45),8.266(2.80),8.284(2.54),8.492(5.72),9.913(2.79).</p>

10

20

30

【表 4 H】

<p>17</p>	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>後処理：水、次いで、1M塩酸水溶液を添加した。形成した沈殿を濾別した。 (理論値の86%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.27分 MS(ESpos):m/z=563.3[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: -0.009(0.83),0.007(0.78),0.935(3.19),0.951(2.99),1.145(0.47),1.172(0.53),1.242(1.02),1.258(1.12),1.447(0.35),1.583(0.44),1.669(7.61),1.741(0.45),1.881(0.30),1.901(0.37),1.920(0.32),1.937(0.14),2.053(16.00),2.155(0.33),2.176(0.46),2.195(0.25),2.327(0.13),2.366(0.20),2.409(0.36),2.426(0.36),2.669(0.16),2.694(1.84),2.709(0.23),2.944(0.40),2.960(0.40),3.284(0.93),4.019(0.87),4.346(0.46),4.359(0.56),7.043(1.77),7.067(1.81),7.298(0.38),7.320(0.75),7.340(0.41),7.549(0.51),7.568(0.52),7.756(0.47),7.771(0.56),7.778(0.91),7.793(0.91),7.799(0.53),7.814(0.44),8.224(2.04),8.246(1.89),8.463(3.15),9.938(2.76).</p>
<p>18</p>	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(3-オキソピペラジン-1-イル)-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の96%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.11分 MS(ESpos):m/z=534.4[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]: -0.013(0.90),0.003(0.81),0.915(0.58),0.930(4.33),0.946(4.10),1.666(7.41),1.877(0.19),1.897(0.25),1.915(0.21),2.052(16.00),2.151(0.23),2.171(0.30),2.191(0.17),2.322(0.13),2.361(0.17),2.386(0.18),2.404(0.48),2.421(0.47),2.439(0.17),2.664(0.14),2.689(1.26),2.705(0.18),2.939(0.26),2.955(0.35),2.972(0.26),3.219(1.44),3.280(0.50),3.631(1.43),3.896(2.24),7.041(1.72),7.064(1.76),7.315(0.41),7.337(0.79),7.358(0.44),7.562(0.50),7.569(0.52),7.591(0.74),7.610(0.52),7.617(0.50),7.773(0.50),7.788(0.58),7.794(0.96),7.809(0.96),7.816(0.54),7.831(0.47),8.138(1.26),8.309(2.58),8.332(2.40),8.503(4.84),9.886(2.76).</p>

【 0 3 9 6 】

実施例19

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-N-(4-メチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

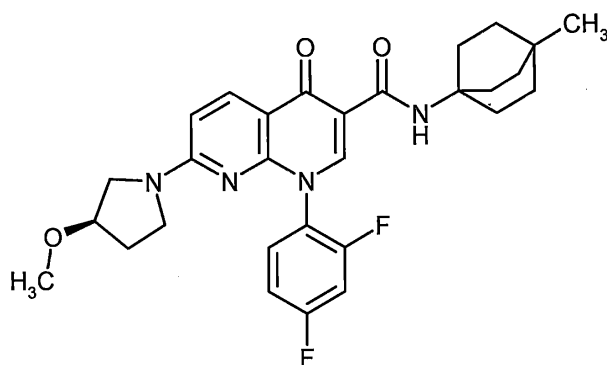
10

20

30

40

【化 2 3 3】



10

実施例70Aの化合物100mg (0.18mmol)、(3R)-3-メトキシピロリジントリフルオロアセテート50mg (0.23mmol) およびDIPEA114mg (0.89mmol) のNMP3.6ml中混合物を、23で24時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC (方法7) を介して精製した。これにより、標記化合物61mg (理論値の66%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.38$ 分 ; $m/z = 523.3$ [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] : -0.150 (0.80), -0.009 (7.08), 0.007 (6.82), 0.146 (0.80), 0.786 (16.00), 0.824 (0.73), 0.947 (0.63), 0.965 (0.63), 1.147 (0.53), 1.156 (0.75), 1.174 (1.49), 1.192 (0.80), 1.235 (0.53), 1.447 (4.65), 1.467 (6.04), 1.487 (5.65), 1.893 (5.84), 1.906 (5.88), 1.914 (6.31), 1.933 (5.14), 1.987 (2.90), 2.327 (1.20), 2.366 (2.84), 2.520 (3.49), 2.523 (3.78), 2.525 (3.98), 2.559 (1.63), 2.562 (1.22), 2.569 (0.71), 2.573 (0.55), 2.664 (0.98), 2.669 (1.27), 2.673 (0.90), 2.709 (2.86), 3.203 (3.51), 3.369 (0.53), 3.510 (0.75), 4.020 (0.69), 4.038 (0.75), 4.056 (0.53), 6.713 (4.24), 6.735 (4.29), 7.290 (0.65), 7.309 (1.27), 7.335 (0.75), 7.559 (0.86), 7.747 (0.67), 7.769 (1.33), 7.784 (1.31), 7.805 (0.55), 8.246 (3.49), 8.268 (3.25), 8.465 (8.24), 9.893 (4.82)。

20

30

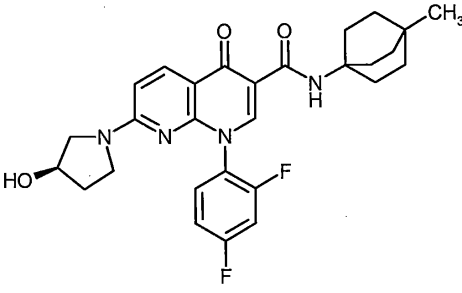
【0 3 9 7】

実施例19と同様に、実施例70Aの化合物を(R)-(-)-3-ヒドロキシピロリジン塩酸塩と反応させることによって、表2に示される実施例化合物を調製した。

【0 3 9 8】

【表5】

表2:

実施例		分析データ
20	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-N-(4-メチルビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の69%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.21$分 MS(ESpos): $m/z=509.3[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]$: -0.150(0.42), 0.146(0.38), 0.786(12.69), 1.156(4.38), 1.174(8.48), 1.192(4.27), 1.448(4.66), 1.467(6.21), 1.487(5.27), 1.782(0.40), 1.893(6.18), 1.914(6.62), 1.933(4.80), 1.987(16.00), 2.327(0.72), 2.366(0.96), 2.669(0.74), 2.710(1.01), 3.054(0.40), 3.149(0.75), 3.498(0.91), 4.002(1.32), 4.020(3.89), 4.038(3.86), 4.056(1.25), 4.248(0.53), 4.370(0.46), 4.894(0.37), 4.954(0.34), 5.007(0.35), 6.707(1.01), 7.288(0.71), 7.309(1.31), 7.328(0.77), 7.538(0.71), 7.560(1.28), 7.579(0.66), 7.745(0.53), 7.765(1.05), 7.780(1.03), 7.802(0.51), 8.237(1.63), 8.259(1.67), 8.458(5.07), 9.902(4.00).</p>

10

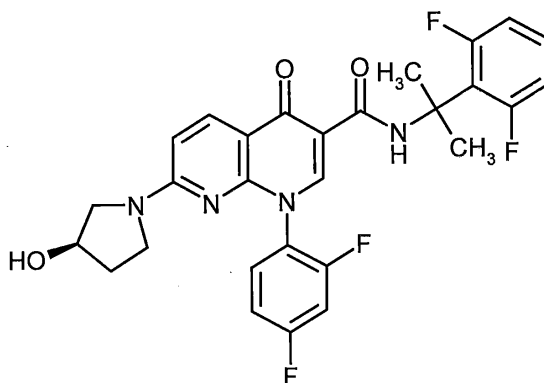
20

【0399】

実施例21

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)プロパン-2-イル]-7-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化234】



30

40

実施例71Aの化合物400mg (0.61mmol)、(R)-(-)-3-ヒドロキシピロリジン塩酸塩151mg (1.2mmol)およびDIPEA396mg (3.0mmol)のNMP12.5ml中混合物を、23℃で4時間攪拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮し、分取HPLC(方法7)を介して精製した。これにより、標記化合物201mg(理論値の59%)が得られた。

LC-MS(方法1): $R_t=1.10$ 分; $m/z=541.3[M+H]^+$ 。

$^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)$ [ppm]: -0.009(2.16), -0.007(1.87), 0.007(2.12), 1.156(3.27), 1.174(6.61), 1.192(3.31), 1.824(16.00), 1.899(0.99), 1.987(12.10), 2.327(0.40), 2.366(0.62), 2.520(1.01), 2.523(1.08), 2.525(1.05), 2.558(0.48), 2.560(0.39), 2

50

. 563 (0.35), 2.665 (0.32), 2.669 (0.41), 2.673 (0.33), 2.709 (0.62), 3.047 (0.34), 3.154 (0.68), 3.507 (0.82), 4.002 (0.92), 4.020 (2.74), 4.038 (2.73), 4.055 (0.88), 4.252 (0.52), 4.379 (0.44), 4.892 (0.29), 4.953 (0.32), 5.007 (0.29), 6.733 (0.92), 6.756 (0.59), 6.923 (0.37), 6.935 (2.26), 6.957 (3.14), 6.982 (2.65), 6.995 (0.39), 7.226 (0.48), 7.241 (1.09), 7.247 (1.04), 7.262 (2.30), 7.277 (2.05), 7.283 (2.06), 7.298 (1.07), 7.510 (0.64), 7.515 (0.68), 7.537 (1.19), 7.557 (0.67), 7.563 (0.64), 7.730 (0.45), 7.751 (0.96), 7.767 (0.93), 7.788 (0.41), 8.148 (0.29), 8.274 (1.68), 8.297 (1.63), 8.398 (6.56), 10.700 (4.58).

10

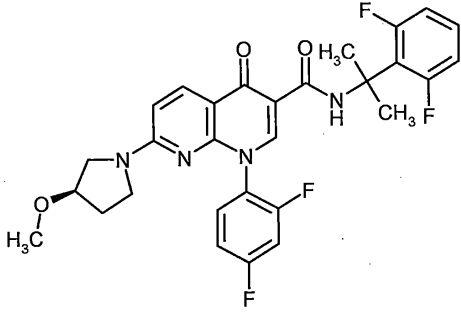
【0400】

実施例21と同様に、実施例71Aの化合物を(3R)-3-メトキシピロリジントリフルオロアセテートと反応させることによって、表3に示される実施例化合物を調製した。

【0401】

【表6】

表3:

実施例		分析データ
22	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)プロパン-2-イル]-7-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の80%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.19$分 MS(ESpos):$m/z=541.3[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:-0.009(1.27),0.007(1.11),1.156(4.13),1.174(8.37),1.192(4.22),1.824(11.59),1.907(1.33),1.936(1.03),1.987(16.00),3.205(2.05),3.444(0.43),3.526(0.53),3.573(0.41),4.002(1.30),4.020(3.76),4.038(3.78),4.055(1.40),6.739(2.53),6.761(2.58),6.935(1.64),6.957(2.30),6.982(1.93),7.242(0.81),7.248(0.82),7.262(1.61),7.278(1.49),7.283(1.44),7.299(0.73),7.515(0.40),7.538(0.66),7.555(0.46),7.733(0.43),7.755(0.85),7.770(0.86),8.284(2.18),8.306(2.06),8.379(0.40),8.406(5.65),8.426(0.41),10.691(3.02).</p>

20

30

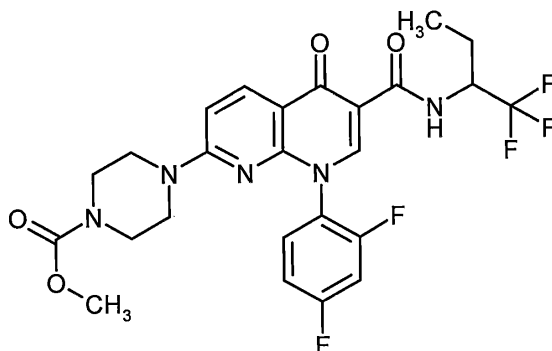
【0402】

実施例23

rac-メチル4-{8-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソ-6-[(1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)カルバモイル]-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル}ピペラジン-1-カルボキシレート

40

【化235】



10

実施例66Aの化合物100mg (0.2mmol)、メチルピペラジン-1-カルボキシレート65mg (0.45mmol) およびDIPEA116mg (0.9mmol) のNMP4.6ml中混合物を、23℃で24時間撹拌した。次いで、混合物を水で希釈し、1M塩酸水溶液でpH7にし、沈殿した固体を濾別した。得られた固体を水および石油エーテルで洗浄した。これにより、標記化合物98mg (理論値の76%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.11$ 分 ; $m/z = 554.2$ [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] : -0.009 (2.77), 0.007 (2.54), 0.946 (2.28), 0.964 (5.05), 0.983 (2.47), 1.156 (1.15), 1.174 (2.29), 1.192 (1.16), 1.615 (0.44), 1.632 (0.54), 1.641 (0.48), 1.650 (0.45), 1.658 (0.53), 1.859 (0.47), 1.868 (0.46), 1.878 (0.54), 1.884 (0.47), 1.894 (0.42), 1.987 (4.10), 2.523 (0.64), 3.381 (3.36), 3.394 (2.76), 3.508 (2.37), 3.519 (3.03), 3.594 (1.16), 3.604 (16.00), 4.020 (0.95), 4.038 (0.96), 4.734 (0.46), 4.754 (0.43), 7.108 (2.25), 7.131 (2.32), 7.312 (0.43), 7.329 (0.82), 7.334 (0.85), 7.350 (0.46), 7.355 (0.46), 7.560 (0.51), 7.567 (0.54), 7.586 (0.80), 7.589 (0.80), 7.609 (0.54), 7.616 (0.52), 7.801 (0.54), 7.811 (0.55), 7.825 (0.53), 8.321 (3.02), 8.344 (2.79), 8.641 (1.92), 8.647 (1.77), 10.431 (1.61), 10.455 (1.56)。

20

ラセミ標記化合物660mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel (登録商標) Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 × 20mm ; 溶離液 : 85%CO₂ / 15%イソプロパノール ; 流量70ml / 分 ; 40℃、検出 : 210nm) によってエナンチオマーに分離した。

30

これにより、(カラムからの溶出の順序で) エナンチオマーA $R_t = 2.24$ 分252mgおよびエナンチオマーB $R_t = 2.51$ 分230mgが得られた。

[分析HPLC : カラム : SFC Daicel (登録商標) Chiralpak AD-3, 3ml / 分 ; 溶離液A : CO₂、溶離液B : イソプロパノール、勾配5%B → 50%B]

【0403】

実施例24

ent - メチル4 - { 8 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - オキソ - 6 - [(1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル) カルバモイル] - 5, 8 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート (エナンチオマーA)

40

【0404】

実施例25

ent - メチル4 - { 8 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - オキソ - 6 - [(1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル) カルバモイル] - 5, 8 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート (エナンチオマーB)

【0405】

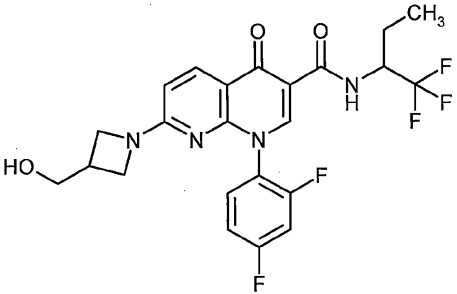
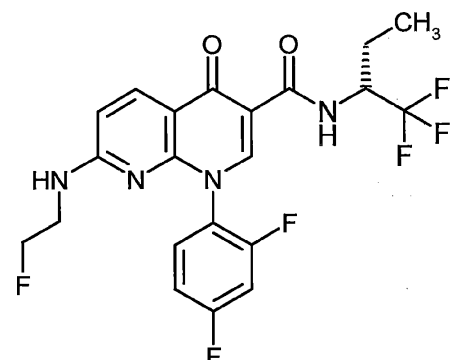
実施例23と同様に、実施例66Aまたは67Aの化合物を、適当なアミン (またはその塩) と記載される反応条件下で反応させることによって、表4に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

50

【 0 4 0 6 】

【 表 7 A 】

表4:

実施例		分析データ
26	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の80%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.98$分 MS(ESpos):$m/z=497.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:-0.009(2.48),0.007(2.54),0.943(7.17),0.961(16.00),0.979(7.83),1.156(2.16),1.174(4.31),1.192(2.20),1.592(1.08),1.610(1.44),1.617(1.31),1.627(1.76),1.635(1.60),1.645(1.56),1.652(1.71),1.671(1.29),1.845(1.29),1.855(1.50),1.864(1.51),1.873(1.71),1.880(1.53),1.890(1.34),1.899(1.16),1.908(1.03),1.987(7.76),2.709(0.66),2.722(0.66),2.736(1.22),2.742(1.47),2.756(2.11),2.770(1.55),2.776(1.32),2.791(0.75),3.499(5.39),3.513(9.07),3.527(5.29),3.777(0.78),4.002(1.02),4.020(2.25),4.037(2.22),4.055(0.99),4.703(0.79),4.718(1.35),4.726(1.43),4.747(1.44),4.764(3.32),4.777(5.94),4.790(2.69),6.559(9.51),6.581(9.58),7.280(1.33),7.284(1.45),7.287(1.39),7.301(2.68),7.306(2.81),7.322(1.50),7.327(1.54),7.329(1.42),7.524(1.63),7.530(1.72),7.549(2.56),7.553(2.59),7.572(1.72),7.579(1.66),7.761(0.88),7.782(1.90),7.798(1.86),7.818(0.79),8.254(9.96),8.276(9.63),8.593(10.07),10.486(5.14),10.510(4.93).</p>
27	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-フルオロエチルアミノ]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例67Aの化合物および2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (理論値の28%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.08$分 MS(ESpos):$m/z=473.3[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:-0.010(1.41),0.943(7.22),0.961(16.00),0.980(7.84),1.594(1.08),1.612(1.45),1.619(1.30),1.628(1.78),1.637(1.59),1.647(1.52),1.654(1.72),1.672(1.30),1.846(1.27),1.856(1.47),1.864(1.51),1.875(1.70),1.881(1.52),1.891(1.34),1.900(1.15),1.908(1.18),3.161(5.33),3.174(5.48),3.241(1.95),4.075(1.84),4.088(1.80),4.248(2.71),4.366(2.71),4.727(1.47),4.743(1.38),6.728(4.34),6.750(4.47),7.298(1.44),7.319(2.88),7.336(1.53),7.340(1.58),7.539(1.60),7.546(1.68),7.565(2.66),7.568(2.69),7.587(1.71),7.594(1.66),7.805(1.94),7.813(1.70),7.827(1.93),8.199(5.46),8.221(5.11),8.602(5.92),10.503(4.35),10.527(4.24).</p>

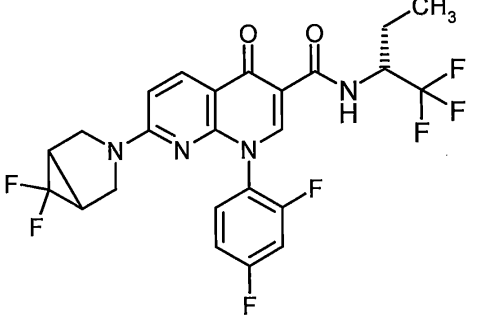
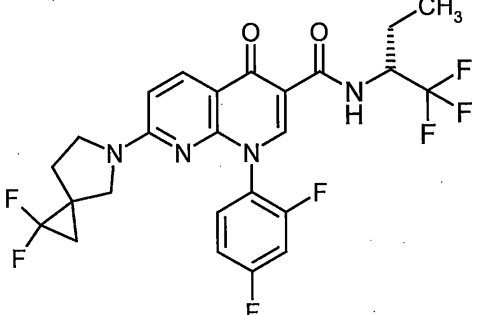
10

20

30

40

【表 7 B】

<p>28</p> <p>7- (6,6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル) -1- (2,4-ジフルオロフェニル) -4-オキソ-N-[(2R) -1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例67Aの化合物および6,6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニ塩酸塩 (理論値の81%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.14$分 MS(ESpos):$m/z=529.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: -0.009(5.85), 0.007(5.33), 0.946(5.73), 0.965(1.267), 0.983(6.30), 1.156(4.25), 1.174(8.61), 1.192(4.36), 1.615(1.09), 1.623(0.95), 1.632(1.35), 1.641(1.24), 1.650(1.18), 1.658(1.35), 1.676(0.99), 1.849(1.00), 1.858(1.19), 1.867(1.21), 1.877(1.36), 1.884(1.23), 1.894(1.09), 1.987(16.00), 2.365(1.97), 2.519(3.11), 2.522(3.24), 2.561(1.42), 2.563(1.28), 2.623(1.10), 2.669(1.19), 2.709(2.96), 2.730(1.03), 3.438(1.56), 3.818(2.15), 4.002(1.31), 4.020(3.85), 4.038(3.83), 4.055(1.28), 4.733(1.15), 4.747(1.10), 6.772(5.99), 6.794(6.14), 7.309(1.00), 7.329(1.92), 7.346(1.08), 7.581(1.05), 7.815(1.42), 7.831(1.36), 8.318(6.82), 8.340(6.51), 8.638(6.35), 10.443(3.83), 10.467(3.73).$</p>
<p>29</p> <p>7- (1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-イル) -1- (2,4-ジフルオロフェニル) -4-オキソ-N-[(2R) -1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)</p>  <p>実施例67Aの化合物および1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン塩酸塩 (理論値の74%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.23$分 MS(ESpos):$m/z=543.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: -0.150(2.00), 0.007(16.00), 0.146(1.96), 0.948(5.32), 0.967(10.79), 0.986(5.25), 1.156(3.44), 1.174(6.39), 1.192(3.21), 1.237(0.78), 1.618(3.03), 1.634(2.73), 1.860(1.18), 1.870(1.26), 1.879(1.29), 1.896(1.18), 1.987(12.34), 2.127(0.96), 2.327(1.74), 2.366(6.87), 2.671(1.81), 2.710(6.54), 3.599(0.92), 4.002(1.18), 4.020(2.85), 4.038(2.85), 4.055(0.92), 4.735(1.22), 6.783(1.18), 7.297(1.22), 7.316(2.11), 7.333(1.18), 7.539(1.07), 7.558(1.81), 7.580(0.96), 7.805(1.55), 7.819(1.59), 8.315(3.92), 8.338(3.77), 8.629(5.54), 10.468(3.21), 10.492(3.07).$</p>

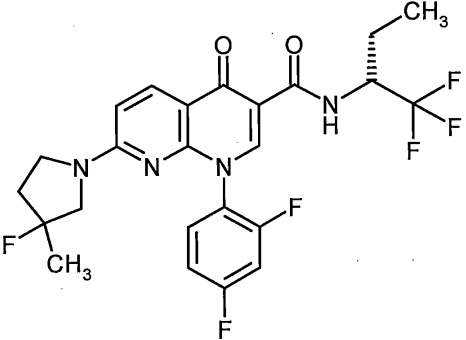
10

20

30

40

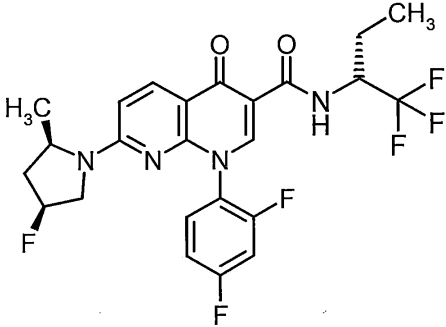
【表7C】

30	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3-フルオロ-3-メチルピロリジン-1-イル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)</p>  <p>実施例67Aの化合物および3-フルオロ-3-メチルピロリジンパラ-トルエンスルホン酸塩 (理論値の85%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.26分 MS(ESpos):m/z=513.3[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:-0.002(16.00),0.948(5.01),0.967(11.10),0.985(5.46),1.156(1.21),1.173(2.44),1.191(1.23),1.459(1.19),1.511(2.33),1.565(1.27),1.599(0.91),1.617(1.07),1.624(0.94),1.633(1.24),1.642(1.13),1.652(1.06),1.659(1.21),1.677(0.91),1.695(0.26),1.850(0.89),1.860(1.04),1.868(1.07),1.878(1.19),1.885(1.05),1.895(0.94),1.903(0.82),1.913(0.70),1.987(4.81),2.137(0.61),2.366(0.59),2.709(0.59),3.166(7.39),3.532(0.58),3.699(0.58),4.001(0.41),4.019(1.16),4.037(1.20),4.055(0.66),4.077(1.28),4.089(1.19),4.733(1.03),4.752(0.97),6.755(0.65),6.797(0.60),7.305(0.82),7.325(1.62),7.343(0.96),7.575(1.25),7.595(0.87),7.810(1.27),7.826(1.24),8.309(1.63),8.330(1.59),8.625(5.70),10.476(3.51),10.500(3.39).</p>
----	--	---

10

20

【表 7 D】

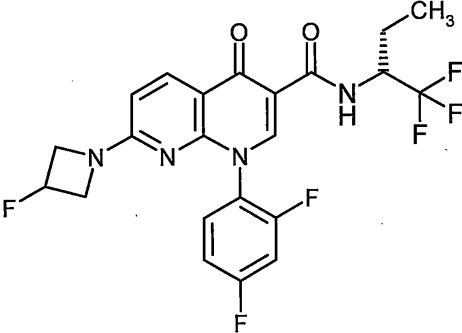
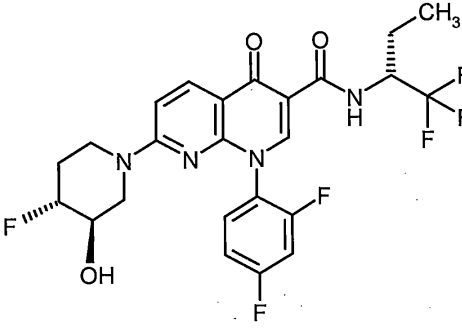
<p>31</p>	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2R,4S) -4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R) -1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例67Aの化合物および (2R,4S) -4-フルオロ-2-メチルピロリジンパラ-トルエンスルホン酸塩 (理論値の70%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.27分 MS(ESpos):m/z=513.3[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:-0.150(0.90),-0.009(8.02),0.007(7.82),0.145(0.90),0.891(0.90),0.949(7.45),0.968(16.00),0.986(8.02),1.047(1.02),1.133(0.70),1.146(0.90),1.156(0.94),1.174(1.51),1.192(0.98),1.235(0.57),1.600(1.06),1.618(1.43),1.625(1.35),1.635(1.68),1.643(1.60),1.653(1.47),1.660(1.72),1.679(1.35),1.698(0.37),1.851(1.35),1.861(1.51),1.870(1.64),1.880(1.88),1.886(1.72),1.896(1.64),1.904(1.51),1.914(1.43),1.987(2.58),2.226(0.53),2.251(0.53),2.322(1.15),2.327(1.47),2.331(1.19),2.347(0.57),2.365(6.55),2.454(0.45),2.518(6.51),2.564(2.25),2.567(2.13),2.575(1.15),2.585(0.65),2.589(0.49),2.594(0.49),2.596(0.49),2.611(0.41),2.665(0.90),2.669(1.19),2.674(0.86),2.709(6.38),3.161(2.46),3.174(2.70),3.443(0.37),3.456(0.49),3.820(0.53),3.916(0.53),4.002(0.41),4.020(0.57),4.038(0.61),4.061(0.37),4.074(0.70),4.087(0.70),4.712(0.82),4.735(1.39),4.754(1.35),5.331(0.70),5.462(0.70),6.759(0.82),7.307(1.27),7.328(2.58),7.348(1.43),7.574(1.47),7.591(1.64),7.792(1.15),7.813(2.33),7.829(2.25),7.850(1.06),8.306(7.53),8.328(7.12),8.644(9.49),10.479(5.07),10.503(4.87).</p>
-----------	--	---

10

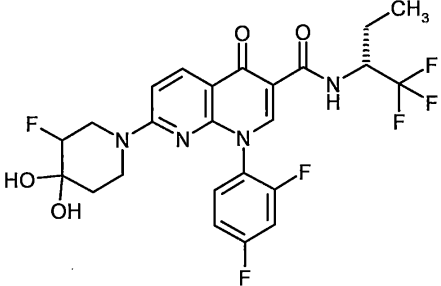
20

30

【表 7 E】

<p>32</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例67Aの化合物および3-フルオロアゼチジン塩酸塩 (理論値の37%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.19$分 MS(ESpos): $m/z=485.3[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: -0.013(4.92), 0.003(4.10), 0.851(3.11), 0.869(6.83), 0.887(3.72), 0.940(7.25), 0.959(16.00), 0.977(7.76), 1.083(1.53), 1.103(2.06), 1.123(1.81), 1.276(1.29), 1.295(2.23), 1.313(2.25), 1.573(1.82), 1.592(2.84), 1.611(2.42), 1.628(1.99), 1.636(1.74), 1.646(1.61), 1.653(1.84), 1.671(1.50), 1.844(1.34), 1.854(1.55), 1.863(1.53), 1.872(1.73), 1.879(1.53), 1.889(1.38), 1.983(1.34), 4.016(1.51), 4.033(1.42), 4.260(1.47), 4.728(1.44), 4.748(1.39), 5.365(1.42), 5.372(1.67), 5.379(1.36), 5.508(1.35), 5.515(1.72), 5.522(1.36), 6.654(9.23), 6.676(9.40), 7.289(1.50), 7.306(2.80), 7.311(2.88), 7.328(1.57), 7.332(1.64), 7.527(1.81), 7.534(1.84), 7.553(2.73), 7.556(2.77), 7.576(1.81), 7.582(1.71), 7.792(2.02), 7.808(1.97), 8.320(9.70), 8.342(9.33), 8.629(10.09), 10.427(4.92), 10.450(4.79).</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p>33</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3R,4R)-4-フルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例67Aの化合物および(4R)-フルオロ-(3R)-ピペリジノール(HCl塩) (理論値の75%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.07$分 MS(ESpos): $m/z=529.3[M+H]^+$ 1H-NMR(500 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: -0.005(6.51), 0.949(7.71), 0.964(16.00), 0.978(7.85), 1.483(1.21), 1.605(1.14), 1.611(0.61), 1.620(1.52), 1.626(1.37), 1.633(1.76), 1.640(1.60), 1.648(1.52), 1.654(1.65), 1.668(1.22), 1.840(0.49), 1.855(1.29), 1.862(1.50), 1.869(1.53), 1.877(1.72), 1.882(1.56), 1.890(1.39), 1.897(1.19), 1.905(1.04), 1.977(1.18), 1.986(1.37), 3.044(0.64), 3.172(1.08), 3.180(1.05), 3.207(0.72), 3.216(0.73), 3.242(1.01), 3.262(0.72), 3.458(1.12), 3.800(0.90), 3.879(0.84), 3.910(1.36), 3.940(0.77), 4.427(0.95), 4.525(0.97), 4.733(1.48), 4.745(1.40), 4.761(0.80), 5.444(1.68), 5.454(2.00), 5.463(2.46), 5.473(2.06), 7.144(6.66), 7.162(6.72), 7.314(1.45), 7.331(2.76), 7.345(1.54), 7.539(0.72), 7.561(1.54), 7.582(1.53), 7.602(0.74), 7.811(1.41), 7.822(1.95), 7.834(1.51), 8.289(3.51), 8.293(3.42), 8.307(3.42), 8.311(3.20), 8.636(6.64), 10.447(4.07), 10.466(3.95).</p>	<p>30</p> <p>40</p>

【表 7 F】

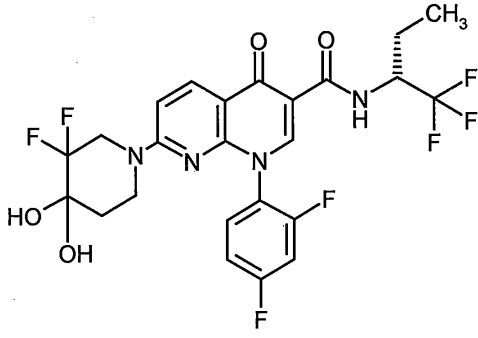
<p>34</p>	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-フルオロ-4,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R) -1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)</p>  <p>実施例67Aの化合物およびrac.3-フルオロピペリジン-4-オン塩酸塩。分取HPLC（溶離液：アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸）による精製。（理論値の10%）</p>	<p>LC-MS（方法1）：R_t=0.95分 MS(ESpos):m/z=545.4[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:-0.150(1.60),-0.009(15.46),0.007(13.56),0.146(1.68),0.824(0.88),0.841(2.18),0.857(3.04),0.875(1.57),0.946(7.18),0.964(16.00),0.982(8.24),1.052(0.41),1.073(0.52),1.146(0.93),1.235(1.42),1.291(1.44),1.551(1.16),1.597(1.83),1.614(2.50),1.631(3.47),1.641(3.64),1.649(3.77),1.658(3.02),1.675(1.98),1.849(1.38),1.858(1.98),1.867(2.13),1.876(2.22),1.884(2.29),1.893(1.94),1.911(1.25),1.919(0.95),2.327(2.16),2.366(3.80),2.406(1.08),2.669(2.24),2.709(3.13),2.992(0.58),3.173(8.88),3.935(0.80),4.055(0.71),4.087(0.73),4.151(0.60),4.277(1.90),4.387(0.67),4.466(0.56),4.563(0.97),4.745(1.94),4.930(0.37),5.041(0.39),5.960(1.49),5.974(1.79),6.061(1.51),6.271(1.01),6.322(1.08),7.144(2.37),7.155(2.05),7.167(2.67),7.179(2.05),7.320(1.81),7.341(3.47),7.355(3.82),7.378(2.54),7.394(1.83),7.468(0.37),7.565(1.55),7.590(3.13),7.613(2.18),7.817(2.11),7.830(2.35),7.853(1.90),8.271(2.74),8.281(2.72),8.294(2.85),8.303(2.46),8.406(5.13),8.428(4.72),8.630(5.80),8.708(2.98),8.715(3.39),10.386(2.67),10.409(2.46),10.443(2.44),10.451(2.31),10.468(2.50).</p>
-----------	--	---

10

20

30

【表 7 G】

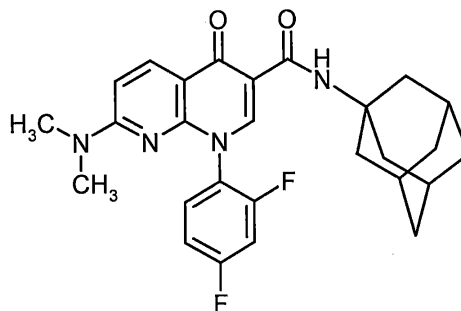
<p>35</p>	<p>7-(3,3-ジフルオロ-4,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例67Aの化合物および3,3-ジフルオロピペリジン-4-オン塩酸塩を分取HPLC（溶離液：アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸）を介して精製した。（理論値の62%）</p>	<p>LC-MS（方法1）：R_t=0.97分 MS(ESpos):m/z=563.4[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:-0.009(3.57),0.007(3.08),0.878(1.06),0.897(2.32),0.915(1.20),0.946(7.02),0.964(15.55),0.983(7.62),1.156(3.54),1.174(7.22),1.191(3.64),1.599(1.09),1.617(1.49),1.624(1.38),1.634(1.87),1.643(1.90),1.652(2.23),1.660(3.02),1.677(3.45),1.719(1.10),1.725(1.09),1.735(1.10),1.743(1.04),1.753(0.94),1.851(1.22),1.860(1.42),1.869(1.41),1.879(1.61),1.885(1.45),1.896(1.25),1.904(1.15),1.914(0.91),1.987(13.10),2.523(1.19),3.243(14.94),3.563(2.61),3.842(1.83),4.001(1.06),4.019(3.06),4.037(3.03),4.055(1.02),4.736(1.36),4.751(1.28),5.752(2.70),6.432(16.00),6.787(5.50),7.238(2.48),7.253(2.10),7.261(2.70),7.275(1.77),7.329(1.38),7.350(2.70),7.366(1.42),7.371(1.44),7.574(1.36),7.580(1.33),7.599(2.36),7.622(1.39),7.628(1.22),7.818(1.57),7.830(1.84),7.842(1.61),8.320(5.05),8.330(3.54),8.343(4.70),8.353(3.13),8.658(4.55),8.661(4.61),8.665(4.83),10.399(2.31),10.408(3.19),10.424(2.26),10.432(2.93).</p>
-----------	---	--

【 0 4 0 7 】

実施例36

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 2 3 6】



実施例36Aの化合物80mg(0.23mmol)を最初にDMF2.3mlに装入し、HATU106mg(0.28mmol)およびDIPEA99mg(0.77mmol)を添加し、混合物を20℃で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン49mg(0.32mmol)を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC（溶離液：アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸）を介して精製した。これにより、標記化合物63mg（理論値の57%）が得られた。

LC-MS（方法1）：R_t=1.34分；m/z=479[M+H]⁺。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]：-0.008(2.42), 0.009(2.27), 1.

671 (7 . 70) , 2 . 054 (16 . 00) , 2 . 076 (1 . 22) , 2 . 936 (2 . 35) , 6 . 892 (2 . 41) , 6 . 915 (2 . 39) , 7 . 304 (0 . 41) , 7 . 319 (0 . 71) , 7 . 327 (0 . 84) , 7 . 340 (0 . 41) , 7 . 346 (0 . 47) , 7 . 350 (0 . 41) , 7 . 554 (0 . 53) , 7 . 560 (0 . 54) , 7 . 575 (0 . 69) , 7 . 580 (0 . 79) , 7 . 586 (0 . 68) , 7 . 602 (0 . 55) , 7 . 609 (0 . 52) , 7 . 767 (0 . 50) , 7 . 781 (0 . 59) , 7 . 789 (1 . 00) , 7 . 803 (0 . 99) , 7 . 810 (0 . 55) , 7 . 825 (0 . 46) , 8 . 251 (2 . 69) , 8 . 275 (2 . 54) , 8 . 477 (5 . 26) , 9 . 952 (2 . 61) .

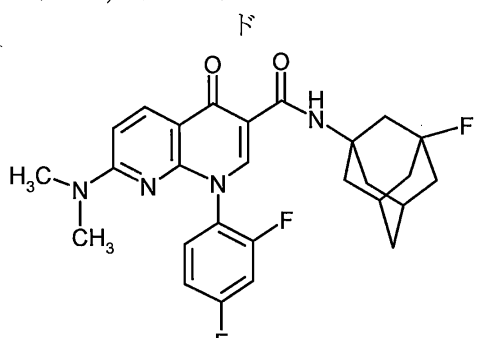
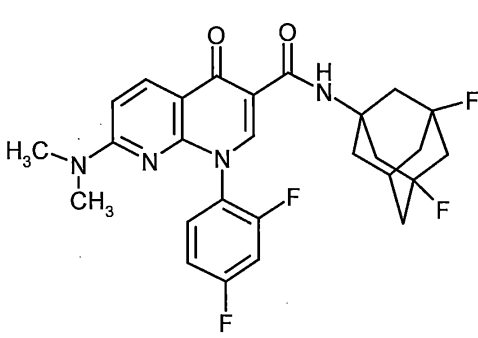
【 0 4 0 8 】

実施例36と同様に、実施例36Aまたは60Aの化合物を、適当なアミン（またはその塩）と記載される反応条件下で反応させることによって、表5に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【 0 4 0 9 】

【 表 8 A 】

表5:

実施例		分析データ
37	<p>1- (2,4-ジフルオロフェニル) -7- (ジメチルアミノ) -N- (3-フルオロトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル) -4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の33%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.29分 MS(ESpos):m/z=497.3[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,CDCl₃)δ[ppm]:0.009(6.24),0.017(0.22),0.078(0.31),1.576(16.00),1.631(0.21),1.889(0.30),1.944(0.26),2.015(0.21),2.053(0.18),2.083(0.35),2.137(0.30),2.379(0.60),2.450(0.15),2.795(0.16),2.993(1.92),3.500(0.66),6.656(0.74),6.679(0.75),7.007(0.28),7.022(0.32),7.028(0.30),7.041(0.32),7.047(0.28),7.059(0.15),7.351(0.15),7.372(0.19),7.386(0.20),7.394(0.14),7.409(0.12),7.529(0.15),8.407(0.75),8.429(0.73),8.627(1.17),10.134(0.34).</p>
38	<p>1- (2,4-ジフルオロフェニル) -N- (3,5-ジフルオロトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル) -7- (ジメチルアミノ) -4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の61%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.16分 MS(ESpos):m/z=515.3[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:-0.009(9.96),0.007(6.42),1.803(11.32),1.899(7.42),2.072(2.34),2.138(3.86),2.317(4.06),2.939(8.32),3.161(10.82),3.174(10.98),4.062(1.20),4.075(3.14),4.088(3.06),6.902(7.86),6.925(7.90),7.303(1.50),7.325(2.64),7.341(1.46),7.554(1.88),7.576(2.60),7.595(1.78),7.766(1.76),7.788(3.30),7.803(3.20),7.825(1.56),8.256(8.82),8.279(8.28),8.512(16.00),10.263(7.66).</p>

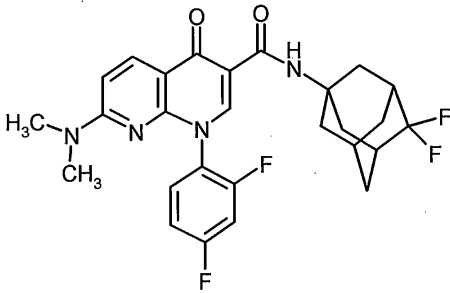
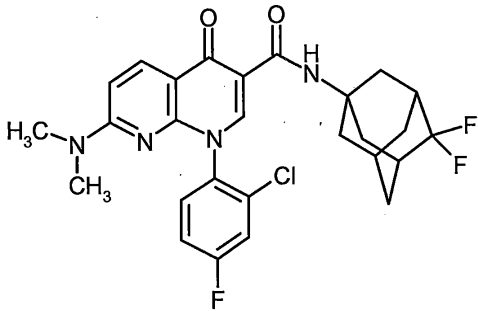
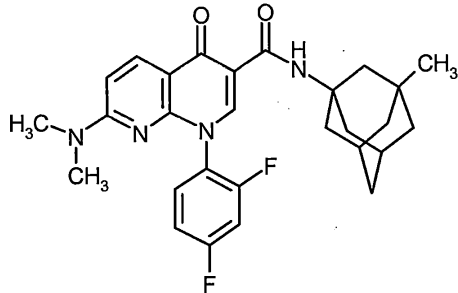
10

20

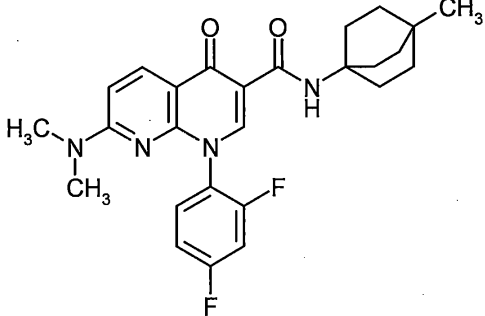
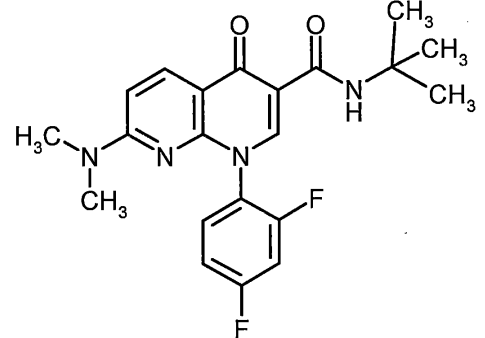
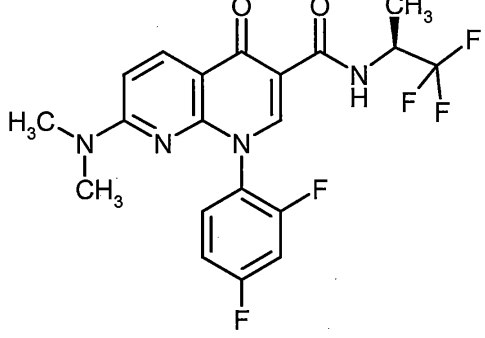
30

40

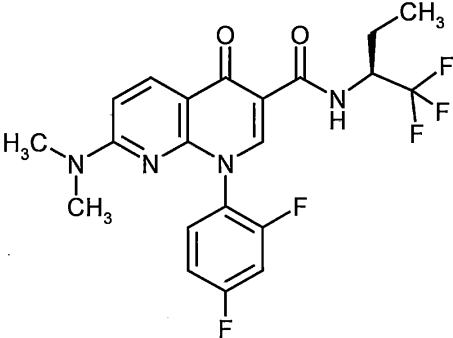
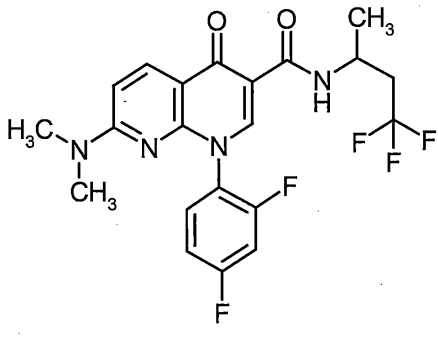
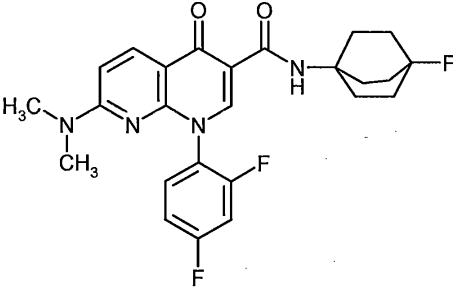
【表 8 B】

39	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4,4-ジフルオロトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の28%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.26分 MS(ESpos):m/z=515.3[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:1.785(9.36),2.065(16.00),2.277(8.35),2.362(2.47),2.932(8.32),6.892(5.42),6.914(5.67),7.318(2.44),7.571(2.32),7.778(2.38),8.246(5.88),8.269(5.64),8.483(10.54),10.042(6.95).</p>	10
40	<p>1-(2-クロロ-4-フェニル)-N-(4,4-ジフルオロトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例60Aの化合物 (理論値の45%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.30分 MS(ESpos):m/z=531.2[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:1.790(8.79),2.068(16.00),2.280(7.81),2.366(2.24),2.709(2.36),2.906(6.43),6.882(6.22),6.905(6.28),7.473(2.99),7.494(1.91),7.773(4.13),7.787(4.64),7.809(2.78),8.250(6.52),8.272(6.22),8.410(12.62),10.064(7.15).</p>	20
41	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-N-(3-メチルトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の67%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.41分 MS(ESpos):m/z=493.3[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:0.836(16.00),1.415(9.74),1.516(1.11),1.546(1.92),1.599(1.99),1.630(1.04),1.761(7.37),1.912(2.13),1.940(3.65),1.999(3.82),2.027(2.14),2.092(4.16),2.366(0.43),2.936(6.28),6.890(3.74),6.912(3.75),7.302(0.93),7.318(1.65),7.339(0.89),7.553(0.98),7.572(1.58),7.595(0.96),7.758(0.93),7.779(1.71),7.794(1.68),7.816(0.79),8.247(3.92),8.269(3.64),8.467(6.71),9.958(4.38).</p>	40

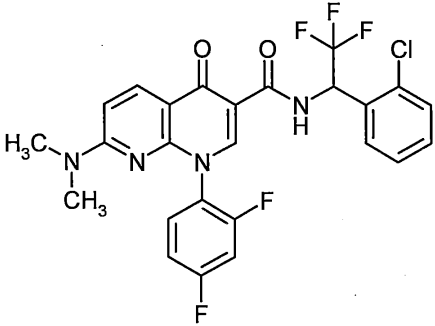
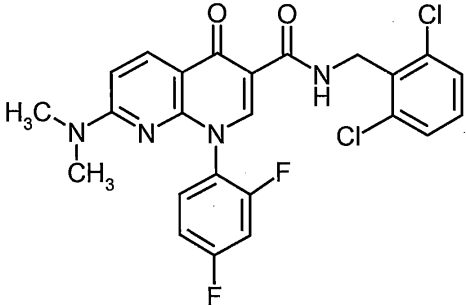
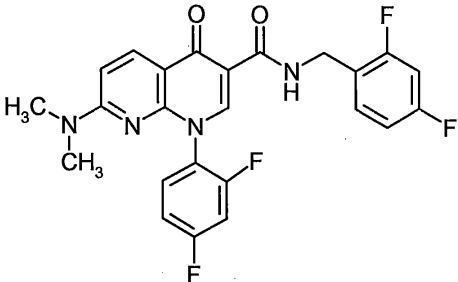
【表 8 C】

42	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-N-(4-メチルビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の96%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.38$分 MS(ESpos): $m/z=467.3[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: -0.014(1.72), 0.003(1.72), 0.781(16.00), 1.442(4.66), 1.461(6.05), 1.481(5.60), 1.888(5.60), 1.900(5.04), 1.909(5.99), 1.928(4.77), 2.726(8.77), 2.885(12.33), 2.928(4.93), 6.879(4.49), 6.902(4.55), 7.285(0.67), 7.289(0.74), 7.292(0.70), 7.306(1.37), 7.311(1.42), 7.328(0.78), 7.332(0.80), 7.335(0.72), 7.534(0.90), 7.541(0.95), 7.560(1.32), 7.563(1.35), 7.582(0.94), 7.589(0.92), 7.748(0.89), 7.763(1.05), 7.769(1.78), 7.784(1.76), 7.791(1.00), 7.806(0.87), 7.947(1.22), 8.238(4.90), 8.260(4.64), 8.462(8.75), 9.879(4.75).</p>	10
43	<p>N-tert-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の88%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.12$分 MS(ESpos): $m/z=401.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: -0.009(0.52), 0.007(0.34), 1.388(16.00), 2.523(0.72), 2.890(0.41), 2.938(1.24), 6.894(1.26), 6.916(1.25), 7.317(0.34), 7.321(0.34), 7.552(0.25), 7.568(0.32), 7.571(0.33), 7.574(0.33), 7.578(0.29), 7.759(0.24), 7.774(0.29), 7.780(0.46), 7.795(0.46), 7.802(0.26), 8.253(1.33), 8.276(1.27), 8.501(2.21), 10.014(1.06).</p>	20
44	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の35%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.13$分 MS(ESpos): $m/z=441.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: -0.150(1.10), -0.008(11.13), 0.007(9.84), 0.146(1.10), 1.360(15.85), 1.377(16.00), 2.365(0.82), 2.709(0.88), 2.945(6.97), 4.860(1.15), 4.880(1.78), 4.901(1.81), 4.919(1.13), 6.927(7.86), 6.949(8.04), 7.306(1.38), 7.326(2.83), 7.348(1.53), 7.558(1.54), 7.580(2.58), 7.599(1.57), 7.808(1.47), 8.267(8.65), 8.290(8.27), 8.607(6.53), 10.543(3.31), 10.566(3.23).</p>	40

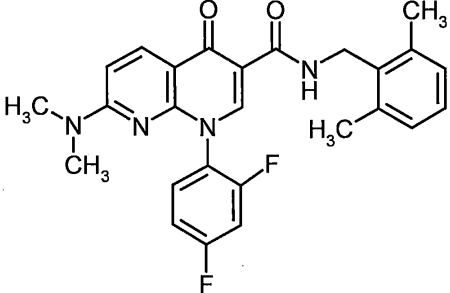
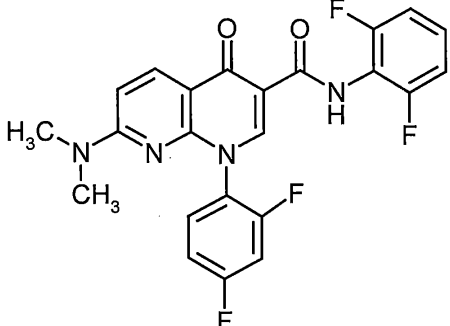
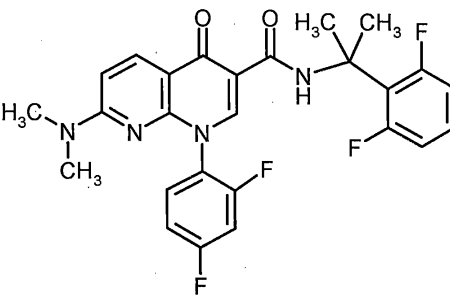
【表 8 D】

45	<p>1- (2,4-ジフルオロフェニル) -7- (ジメチルアミノ) -4-オキソ-N- [(2S) -1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル] -1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の74%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.21$分 MS(ESpos): $m/z=455.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz, DMSO-}d_6)\delta[ppm]: -0.009(4.23), 0.007(4.21), 0.946(7.18), 0.965(16.00), 0.983(7.72), 1.613(1.53), 1.630(1.75), 1.639(1.51), 1.648(1.41), 1.655(1.78), 1.858(1.43), 1.867(1.52), 1.876(1.65), 1.883(1.44), 2.669(1.34), 2.947(6.45), 4.732(1.34), 4.747(1.36), 6.929(9.58), 6.952(9.93), 7.304(1.41), 7.327(2.80), 7.343(1.55), 7.551(1.78), 7.558(1.87), 7.576(2.74), 7.599(1.90), 7.606(1.86), 7.805(1.90), 7.827(1.83), 8.275(11.06), 8.298(10.59), 8.614(7.21), 10.490(4.78), 10.514(4.65).$</p>	10
46	<p>rac-1- (2,4-ジフルオロフェニル) -7- (ジメチルアミノ) -4-オキソ-N-[4,4,4-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の82%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.10$分 MS(ESpos): $m/z=455.3[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz, DMSO-}d_6)\delta[ppm]: 1.272(15.86), 1.289(15.96), 2.522(1.97), 2.560(2.34), 2.573(1.89), 2.589(1.88), 2.602(1.76), 2.653(1.74), 2.672(1.77), 2.939(10.25), 4.357(1.92), 4.373(2.32), 4.388(1.85), 6.900(7.38), 6.923(7.55), 7.317(2.97), 7.322(3.10), 7.343(1.66), 7.546(1.71), 7.553(1.80), 7.572(2.88), 7.594(1.79), 7.601(1.69), 7.791(2.15), 8.252(8.40), 8.275(8.03), 8.534(16.00), 10.126(4.93), 10.147(4.79).$</p>	20
47	<p>1- (2,4-ジフルオロフェニル) -7- (ジメチルアミノ) -N- (4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル) -4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の85%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.19$分 MS(ESpos): $m/z=471.3[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz, CDCl}_3)\delta[ppm]: 0.001(0.16), 0.017(0.15), 0.078(0.09), 1.576(16.00), 1.935(0.16), 1.950(0.30), 1.965(0.31), 1.976(0.33), 1.990(0.21), 2.235(0.37), 2.247(0.28), 2.257(0.35), 2.275(0.28), 2.634(0.10), 2.966(0.08), 2.988(0.82), 6.651(0.35), 6.674(0.36), 7.006(0.15), 7.022(0.15), 7.027(0.14), 7.041(0.15), 7.046(0.12), 7.051(0.09), 7.059(0.07), 7.343(0.07), 7.357(0.08), 7.364(0.08), 7.377(0.09), 8.392(0.37), 8.415(0.36), 8.607(0.58), 10.007(0.15).$</p>	30
			40

【表 8 E】

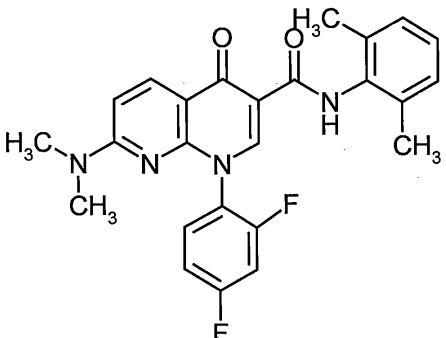
48	<p>rac-N-[1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の74%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.19$分 MS(ESpos): $m/z=471.3[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: -0.013(6.67), 0.003(6.02), 2.322(0.99), 2.361(1.40), 2.664(1.24), 2.705(1.56), 2.944(4.69), 6.425(1.75), 6.446(2.37), 6.466(1.61), 6.943(8.07), 6.966(8.08), 7.306(1.62), 7.325(1.64), 7.471(1.19), 7.475(1.31), 7.490(3.28), 7.494(3.47), 7.508(3.26), 7.513(3.29), 7.525(2.21), 7.544(4.34), 7.561(3.07), 7.594(7.00), 7.598(7.38), 7.613(5.54), 7.617(4.99), 7.738(0.97), 7.753(0.91), 7.812(0.95), 7.827(0.96), 8.312(9.17), 8.335(8.61), 8.620(16.00), 11.614(2.88), 11.637(2.62).$</p>	10
49	<p>N-(2,6-ジクロロベンジル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の73%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.22$分 MS(ESpos): $m/z=503.0[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: 2.726(3.73), 2.886(6.85), 2.927(11.71), 4.786(4.36), 4.800(4.64), 4.812(4.61), 4.825(4.28), 6.879(8.07), 6.902(8.27), 7.315(3.57), 7.374(3.40), 7.395(6.06), 7.414(5.77), 7.520(16.00), 7.540(12.58), 7.565(3.42), 7.773(3.72), 7.788(3.61), 8.217(8.38), 8.240(8.00), 8.565(14.86), 10.336(2.96), 10.350(5.68), 10.362(2.79).$</p>	20
50	<p>N-(2,4-ジフルオロベンジル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の78%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.15$分 MS(ESpos): $m/z=471.1[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: -0.009(7.30), 0.007(6.62), 2.939(8.43), 4.558(4.82), 4.567(4.86), 6.898(7.29), 6.921(7.44), 7.048(1.32), 7.054(1.43), 7.070(2.82), 7.075(2.95), 7.091(1.54), 7.097(1.58), 7.218(1.78), 7.225(1.74), 7.243(2.60), 7.248(2.50), 7.268(1.90), 7.274(1.76), 7.301(1.33), 7.315(2.57), 7.321(2.64), 7.336(1.40), 7.341(1.43), 7.413(1.64), 7.435(3.27), 7.451(3.31), 7.473(1.48), 7.545(1.64), 7.552(1.70), 7.575(2.53), 7.594(1.75), 7.601(1.63), 7.756(1.66), 7.771(1.95), 7.778(3.29), 7.793(3.27), 7.799(1.86), 7.814(1.57), 8.255(8.00), 8.278(7.61), 8.555(16.00), 10.346(2.21), 10.361(4.55), 10.376(2.15).$</p>	40

【表 8 F】

51	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-N-(2,6-ジメチルベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の41%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.22$分 MS(ESpos): $m/z=463.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: -0.013(1.23), 0.003(1.03), 2.068(0.40), 2.393(16.00), 2.922(1.87), 4.526(0.91), 4.540(1.40), 4.554(0.82), 6.869(1.65), 6.892(1.65), 7.043(0.92), 7.060(2.86), 7.084(1.56), 7.099(0.78), 7.106(0.56), 7.121(0.34), 7.294(0.32), 7.311(0.56), 7.337(0.29), 7.540(0.39), 7.547(0.39), 7.566(0.55), 7.588(0.37), 7.595(0.35), 7.750(0.38), 7.771(0.70), 7.786(0.69), 7.808(0.32), 8.198(1.92), 8.221(1.79), 8.564(3.61), 10.077(0.52), 10.090(0.94), 10.102(0.43).$</p>	10
52	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の62%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.13$分 MS(ESpos): $m/z=457.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: -0.009(2.92), 0.007(2.64), 2.962(5.97), 6.953(7.45), 6.976(7.64), 7.188(4.26), 7.209(9.81), 7.229(6.29), 7.328(2.60), 7.336(3.06), 7.354(3.59), 7.374(3.14), 7.395(1.60), 7.558(1.60), 7.565(1.68), 7.584(2.45), 7.588(2.46), 7.607(1.70), 7.614(1.64), 7.808(1.66), 7.823(1.94), 7.830(3.26), 7.845(3.24), 7.852(1.81), 7.867(1.58), 8.327(8.17), 8.350(7.85), 8.690(16.00), 11.813(9.92).$</p>	20
53	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)プロパン-2-イル]-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の100%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.22$分 MS(ESpos): $m/z=499.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: -0.013(8.59), 0.003(7.77), 1.819(16.00), 2.934(4.18), 6.906(4.62), 6.929(6.51), 6.953(3.18), 6.977(2.76), 7.257(2.44), 7.278(2.11), 7.539(1.48), 7.755(1.87), 7.770(1.85), 8.276(5.32), 8.299(4.95), 8.402(10.08), 10.676(4.51).$</p>	30

40

【表 8 G】

54	<p>1- (2,4-ジフルオロフェニル) -7- (ジメチルアミノ) -N- (2,6-ジメチルフェニル) -4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の72%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.20$分 MS(ESpos): $m/z=449.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz, DMSO-}d_6)\delta[\text{ppm}]$: -0.001(3.96), 2.211(16.00), 2.889(0.60), 2.962(1.78), 6.939(1.47), 6.962(1.47), 7.114(6.25), 7.321(0.66), 7.326(0.65), 7.580(0.61), 7.832(0.70), 7.847(0.69), 8.339(1.66), 8.362(1.57), 8.657(3.43), 11.593(1.96).</p>
----	--	---

10

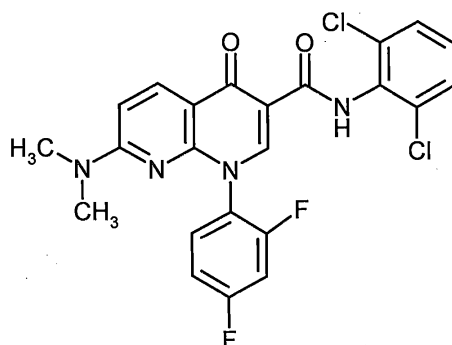
【 0 4 1 0 】

実施例55

N - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

20

【 化 2 3 7 】



30

実施例36Aの化合物100mg (0.29mmol) を最初にDMF3mlに装入し、HATU132mg (0.35mmol) およびDIPEA119mg (0.93mmol) を添加し、混合物を20 で30分間攪拌した。次いで、2,6-ジクロロアニリン66mg (0.4mmol) とNaH (パラフィン中60%) 29mg (0.72mmol) の混合物を添加し、混合物を23 で18時間攪拌した。その後、混合物を分取RP-HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物27mg (理論値の19%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.38$ 分 ; $m/z = 523.3 [M+H]^+$ 。

$^1H-NMR(400\text{ MHz, DMSO-}d_6)$ [ppm] : -0.009(1.63), 0.007(1.55), 2.689(15.32), 2.730(12.82), 2.889(16.00), 2.965(4.17), 6.953(6.16), 6.976(6.30), 7.328(2.09), 7.352(3.89), 7.372(5.08), 7.392(4.16), 7.563(1.58), 7.575(15.18), 7.586(2.51), 7.595(12.02), 7.605(1.69), 7.837(1.53), 7.844(2.57), 7.859(2.51), 7.951(1.95), 8.332(6.93), 8.355(6.69), 8.685(13.85), 12.019(7.76)。

40

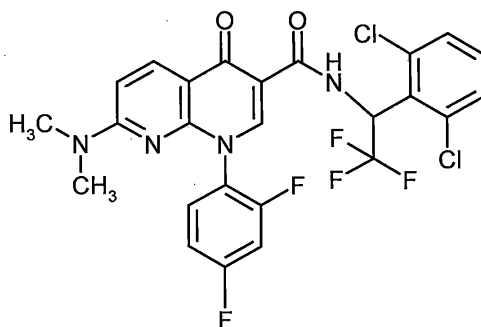
【 0 4 1 1 】

実施例56

rac - N - [1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化238】



10

実施例36Aの化合物200mg (0.58mmol) および1-(2,6-ジクロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタンアミン283mg (1.2mmol) を、最初にDMF4mlに装入し、DIPEA210mg (1.6mmol) およびPyBOP422mg (0.81mmol) を添加し、混合物を23℃で40分間攪拌した。次いで、1M塩酸水溶液で反応混合物をpH1に調整し、次いで、沈殿した固体を吸引濾別し、水および石油エーテルで洗浄した。これにより、標記化合物300mg (理論値の86%、0.25当量のDMFを含有) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.36$ 分 ; $m/z = 571.0 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] : -0.001 (16.00), 0.006 (0.72), 1.242 (0.19), 1.258 (0.19), 1.713 (0.27), 1.722 (0.31), 1.730 (0.67), 1.737 (0.27), 1.746 (0.25), 2.731 (2.00), 2.890 (2.47), 2.946 (0.87), 2.991 (0.45), 3.001 (0.49), 3.007 (0.62), 3.017 (0.60), 3.024 (0.38), 3.034 (0.25), 6.922 (0.96), 6.945 (0.97), 7.028 (0.15), 7.052 (0.20), 7.067 (0.21), 7.310 (0.24), 7.329 (0.27), 7.423 (0.17), 7.443 (0.14), 7.489 (0.45), 7.509 (1.14), 7.529 (0.87), 7.564 (0.36), 7.591 (0.82), 7.611 (0.50), 7.645 (0.69), 7.665 (0.52), 7.735 (0.15), 7.754 (0.15), 7.815 (0.15), 7.830 (0.15), 7.951 (0.33), 8.315 (1.18), 8.338 (1.08), 8.621 (0.72), 11.803 (0.29), 11.822 (0.27)。

20

【0412】

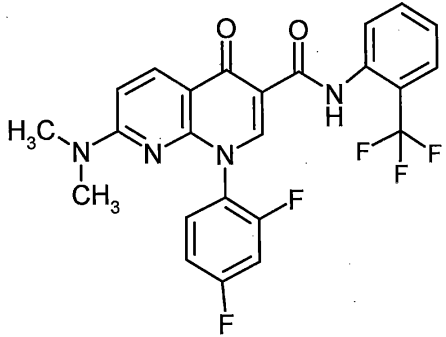
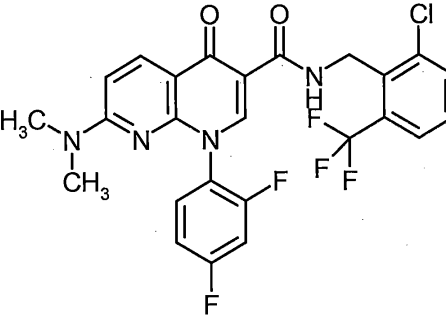
実施例56と同様に、実施例36Aの化合物を、適当なアミン (またはその塩) と記載される反応条件下で反応させることによって、表6に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【0413】

30

【表 9 A】

表6:

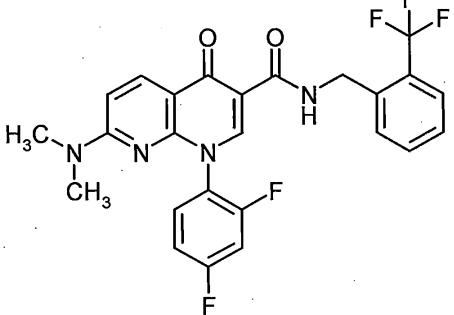
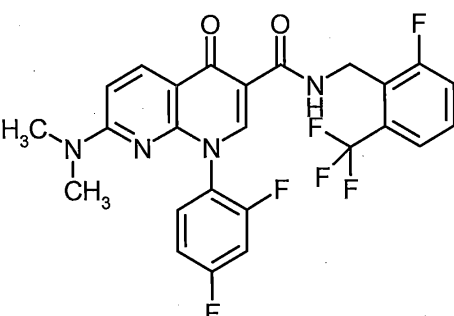
実施例		分析データ
57	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>23°Cで3日間;分取HPLC(溶離液:アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸)による精製。 (理論値の27%)</p>	<p>LC-MS(方法1): $R_t=1.29$分; $m/z=469.3$ $[M+H]^+$。 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: 0.009(0.87), -0.001(16.00), 0.005(0.30), 0.007(0.48), 2.958(0.27), 6.938(0.37), 6.961(0.36), 7.322(0.17), 7.343(0.31), 7.361(0.18), 7.594(0.12), 7.673(0.10), 7.693(0.17), 7.712(0.10), 7.746(0.20), 7.765(0.18), 7.824(0.10), 7.830(0.16), 7.845(0.16), 8.311(0.22), 8.331(0.21), 8.347(0.44), 8.369(0.41), 8.724(0.83), 12.669(0.40).</p>
58	<p>N-[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の86%)</p>	<p>LC-MS(方法1): $R_t=1.23$分; $m/z=537.3$ $[M+H]^+$。 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: 1.244(3.96), 1.259(5.15), 1.275(2.54), 2.889(3.79), 2.928(9.26), 4.791(6.78), 6.873(6.91), 6.896(7.09), 7.318(2.92), 7.323(3.02), 7.572(2.88), 7.619(2.39), 7.639(5.38), 7.659(3.27), 7.790(3.43), 7.805(3.57), 7.818(6.03), 7.838(4.78), 7.905(5.21), 7.925(4.46), 8.188(7.85), 8.211(7.45), 8.588(16.00), 10.251(2.62), 10.264(5.29), 10.276(2.47).</p>

10

20

30

【表 9 B】

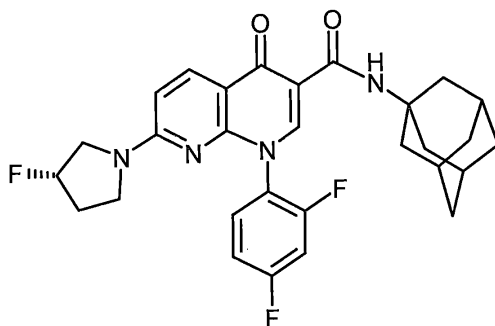
59	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の75%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.21$分 ; $m/z=503.4$ [M+H]⁺. ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:0.010(2.01),0.007(1.99),2.940(7.80),4.728(5.35),4.743(5.41),6.899(7.30),6.922(7.44),7.317(2.38),7.322(2.51),7.484(1.65),7.503(3.70),7.522(2.30),7.548(1.63),7.555(1.70),7.573(2.43),7.577(2.54),7.580(2.51),7.588(3.28),7.596(2.10),7.607(5.24),7.657(2.95),7.676(3.89),7.741(4.52),7.761(4.24),7.779(1.88),7.786(3.19),7.801(3.15),7.808(1.76),8.263(8.28),8.286(7.89),8.573(16.00),10.449(2.12),10.464(4.38),10.479(2.00).</p>
60	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-N-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の81%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.22$分 ; $m/z=521.3$ [M+H]⁺. ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:0.007(3.36),2.366(2.57),2.709(2.59),2.730(0.61),2.929(6.92),4.744(3.85),6.878(6.28),6.901(6.36),7.298(1.15),7.320(2.22),7.341(1.24),7.543(1.40),7.550(1.41),7.573(2.16),7.592(1.56),7.599(1.38),7.628(2.72),7.641(5.46),7.657(16.00),7.758(1.32),7.773(1.58),7.779(2.63),7.794(2.62),7.801(1.49),7.816(1.25),8.209(6.65),8.232(6.36),8.571(11.91),10.338(1.95),10.351(3.90),10.364(1.83).</p>

【 0 4 1 4 】

実施例61

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 2 3 9】



実施例45Aの化合物100mg(0.26mmol)を最初にDMF2.9mlに装入し、HATU117mg(0.31

10

20

30

40

50

mmol) およびDIPEA106mg (0.82mmol) を添加し、混合物を20 で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン54mg (0.36mmol) を添加し、次いで、混合物を20 で2時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配+0.1% 酢酸) を介して精製した。これにより、標記化合物103mg (理論値の77%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.38$ 分 ; $m/z = 523.3 [M+H]^+$ 。

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] : -0.008 (1.49), 0.008 (1.35), 1.157 (2.39), 1.175 (4.83), 1.193 (2.46), 1.356 (0.71), 1.674 (7.25), 1.988 (8.83), 2.058 (16.00), 4.003 (0.70), 4.021 (2.07), 4.038 (2.06), 4.056 (0.68), 6.763 (0.54), 6.785 (0.56), 7.323 (0.65), 7.782 (0.40), 7.790 (0.66), 7.805 (0.66), 8.138 (1.19), 8.292 (1.32), 8.314 (1.29), 8.491 (4.34), 9.938 (2.58)。

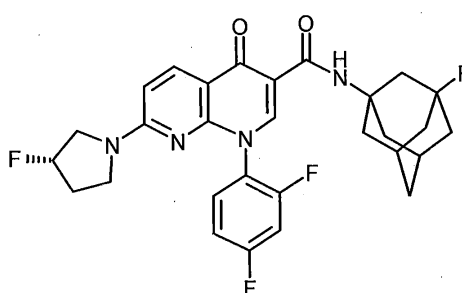
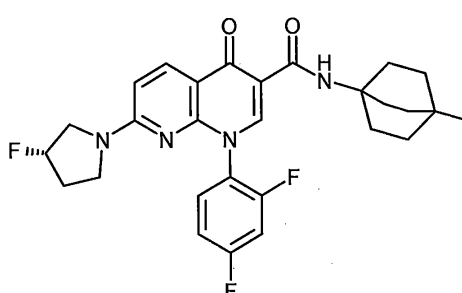
【0415】

実施例61と同様に、実施例45Aの化合物を、適当なアミン (またはその塩) と記載される反応条件下で反応させることによって、表7に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【0416】

【表10A】

表7:

実施例		分析データ
62	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-(3-フルオロトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の87%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t = 1.24$分 MS(ESpos): $m/z = 541.3 [M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]: 0.000(1.22), 0.016(1.21), 0.077(0.68), 1.231(0.26), 1.296(1.42), 1.309(1.45), 1.441(0.77), 1.592(16.00), 1.733(0.25), 1.754(0.25), 1.889(1.68), 1.950(1.39), 2.053(1.22), 2.083(2.24), 2.138(1.82), 2.169(0.98), 2.324(0.52), 2.378(3.30), 2.449(0.56), 2.794(0.45), 2.812(0.99), 2.892(3.80), 2.965(4.40), 3.488(0.35), 3.601(0.79), 5.242(0.24), 5.370(0.24), 6.540(0.62), 6.561(0.61), 7.006(0.79), 7.026(1.24), 7.046(1.69), 7.065(0.86), 7.348(0.51), 7.368(0.89), 7.383(0.88), 7.404(0.39), 7.528(0.44), 8.025(0.47), 8.442(3.20), 8.464(3.08), 8.639(5.60), 10.109(1.88).</p>
63	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-フルオロピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の100%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t = 1.18$分 MS(ESpos): $m/z = 515.3 [M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]: -0.140(0.04), 0.001(0.37), 0.017(0.29), 0.078(0.19), 0.155(0.04), 1.421(0.08), 1.441(0.12), 1.576(16.00), 1.937(0.28), 1.951(0.53), 1.967(0.53), 1.977(0.58), 1.992(0.37), 2.132(0.03), 2.236(0.64), 2.258(0.61), 2.276(0.48), 2.373(0.04), 2.449(0.13), 2.794(0.12), 2.812(0.13), 2.893(0.28), 2.965(0.35), 3.177(0.03), 3.594(0.10), 5.243(0.03), 5.377(0.03), 6.536(0.08), 6.556(0.08), 7.006(0.17), 7.027(0.16), 7.046(0.23), 7.065(0.11), 7.340(0.07), 7.361(0.12), 7.375(0.12), 7.395(0.06), 7.529(0.12), 8.027(0.04), 8.429(0.48), 8.451(0.47), 8.620(0.81), 9.983(0.29).</p>

10

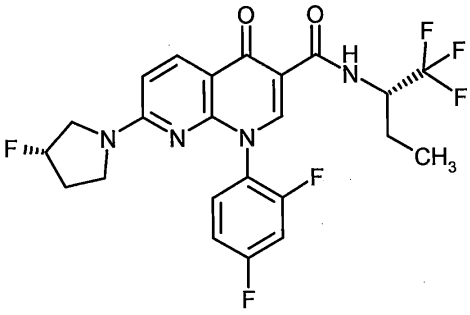
20

30

40

50

【表 10 B】

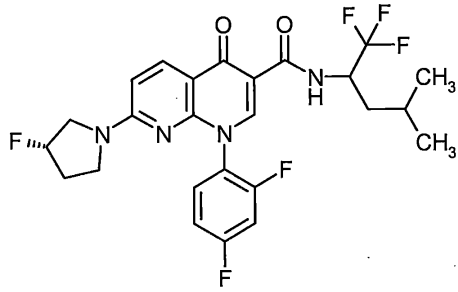
64	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>後処理：生成物を1M塩酸水溶液および水で沈殿させ、次いで、沈殿を濾別した。 (理論値の86%)</p>	<p>LC-MS (方法2) : R_t=2.82分 MS(ESpos):m/z=499.0[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:-0.150(0.56),-0.048(0.52),-0.042(0.74),-0.038(0.83),-0.035(0.90),-0.033(0.93),-0.031(1.01),-0.028(1.10),-0.026(1.26),-0.023(1.40),-0.021(1.53),-0.018(1.77),-0.016(2.10),-0.014(2.33),-0.012(3.16),-0.009(6.86),-0.007(6.14),-0.006(7.26),0.004(4.31),0.006(3.08),0.007(4.66),0.010(1.10),0.013(0.63),0.015(0.47),0.018(0.40),0.145(0.56),0.950(7.53),0.968(16.00),0.987(7.73),1.146(0.34),1.156(0.33),1.169(0.46),1.174(0.59),1.581(0.39),1.599(1.18),1.617(1.60),1.624(1.41),1.634(1.83),1.643(1.66),1.652(1.56),1.660(1.77),1.678(1.30),1.697(0.38),1.833(0.51),1.852(1.38),1.861(1.57),1.870(1.57),1.880(1.73),1.886(1.53),1.896(1.36),1.904(1.17),1.914(1.01),1.987(0.93),2.166(0.83),2.327(0.76),2.332(0.60),2.366(0.84),2.519(3.20),2.521(3.13),2.523(3.42),2.526(3.67),2.558(0.99),2.560(0.80),2.563(0.66),2.565(0.58),2.568(0.53),2.570(0.50),2.573(0.42),2.575(0.33),2.578(0.33),2.587(0.33),2.665(0.55),2.669(0.69),2.674(0.52),2.709(0.89),3.132(0.37),3.496(0.81),3.690(0.92),4.735(1.51),4.747(1.40),4.771(0.78),5.278(0.44),5.402(0.55),5.510(0.34),5.753(4.85),6.807(1.77),7.324(2.28),7.546(0.78),7.569(1.54),7.587(1.29),7.812(1.76),7.831(1.67),8.136(0.79),8.316(4.26),8.338(4.02),8.631(10.61),10.479(4.79),10.503(4.55).</p>
----	---	--

10

20

30

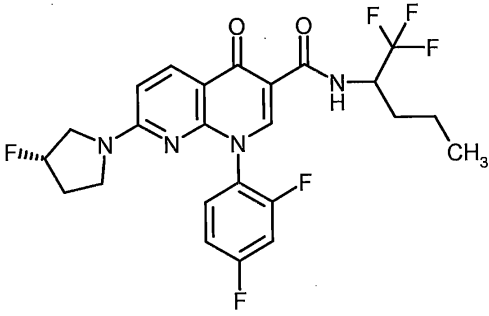
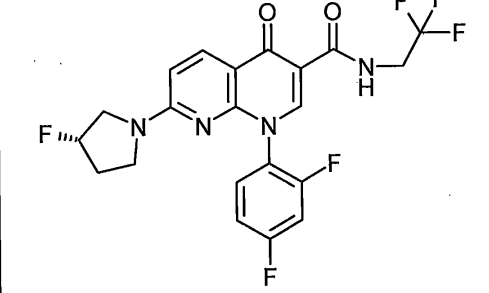
【表 10C】

65	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)</p>  <p>(理論値の92%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.29分 MS(ESpos):m/z=527.3[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,CDCl₃)δ[ppm]:0.001(0.58),0.017(0.41),0.078(0.30),0.959(1.73),0.975(1.96),0.984(3.35),1.001(3.17),1.232(0.09),1.379(0.07),1.396(0.06),1.442(0.38),1.459(0.11),1.492(0.12),1.508(0.13),1.518(0.12),1.576(16.00),1.602(0.52),1.611(0.65),1.619(0.37),1.636(0.42),1.645(0.30),1.714(0.32),1.724(0.41),1.742(0.32),1.752(0.52),1.758(0.35),1.768(0.16),1.778(0.40),1.786(0.49),1.795(0.26),1.802(0.22),1.811(0.26),1.821(0.16),1.826(0.16),1.837(0.09),2.069(0.08),2.153(0.08),2.280(0.06),2.384(0.11),2.450(0.21),2.634(0.36),2.795(0.16),2.813(0.23),2.893(0.24),2.966(0.30),3.612(0.30),4.877(0.15),4.895(0.24),4.920(0.24),4.929(0.16),4.939(0.13),4.947(0.10),5.245(0.08),5.379(0.09),6.560(0.22),7.006(0.26),7.040(0.52),7.060(0.68),7.078(0.35),7.280(0.28),7.364(0.21),7.385(0.36),7.399(0.36),7.421(0.17),7.529(0.22),8.450(1.52),8.472(1.49),8.697(1.99),10.362(0.46),10.386(0.46).</p>
----	---	---

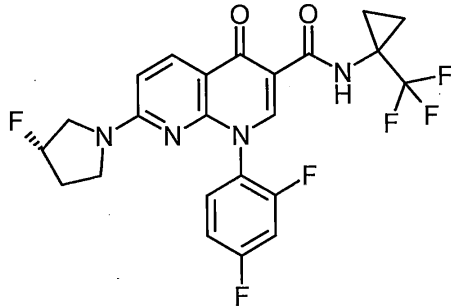
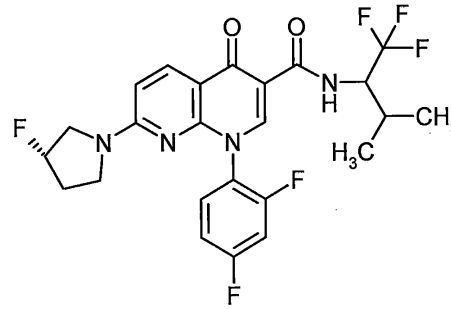
10

20

【表10D】

<p>66</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S) -3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロペンタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)</p>  <p>後処理：生成物を1M塩酸水溶液および水で沈殿させ、次いで、沈殿を濾別した。 (理論値の90%)</p>	<p>LC-MS (方法2) : $R_t=2.95$分 MS(ESpos):$m/z=513.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:-0.15 1(0.40),-0.009(3.50),0.007(3.30),0.144(0.41), 0.866(0.27),0.894(7.06),0.912(16.00),0.930(8.28), 0.998(0.63),1.067(0.57),1.146(0.48),1.168(0.59), 1.231(0.25),1.280(0.26),1.299(0.59),1.317(0.99), 1.335(1.38),1.355(2.83),1.373(1.58),1.391(1.13), 1.410(0.91),1.433(1.07),1.444(1.40),1.464(1.26), 1.480(0.73),1.497(0.45),1.594(0.59),1.606(0.60), 1.621(0.88),1.629(1.55),1.641(1.14),1.655(1.61), 1.667(1.09),1.678(0.85),1.690(0.65),1.739(0.85), 1.748(1.00),1.765(1.39),1.772(1.51),1.781(1.19), 1.790(1.30),1.796(0.94),1.815(0.53),1.823(0.45), 2.182(0.85),2.225(0.67),2.322(0.46),2.326(0.53), 2.331(0.40),2.365(0.64),2.522(1.03),2.664(0.37), 2.669(0.45),2.689(0.62),2.709(0.66),2.730(0.62), 2.889(0.78),3.090(0.45),3.136(0.33),3.486(0.70), 3.697(0.77),4.773(0.73),4.797(1.25),4.816(1.27), 4.835(0.70),5.283(0.36),5.409(0.46),5.512(0.26), 6.804(1.49),6.821(1.46),7.302(1.11),7.324(2.12), 7.342(1.19),7.546(0.65),7.566(1.37),7.588(1.15), 7.792(0.91),7.813(1.86),7.829(1.85),7.850(0.81), 8.311(3.82),8.334(3.68),8.629(9.55),10.474(4.44), 10.498(4.28).</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p>67</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S) -3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>後処理：生成物を1M塩酸水溶液および水で沈殿させ、次いで、沈殿を濾別した。 (理論値の91%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.07$分 MS(ESpos):$m/z=471.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,CDCl$_3$)δ[ppm]:0.001(0.23), 0.017(0.25),0.079(0.15),1.442(0.09),1.571(16.00), 2.156(0.04),2.390(0.06),2.450(0.09),2.794(0.06), 2.894(0.08),2.966(0.09),3.608(0.16),4.098(0.11), 4.118(0.14),4.137(0.17),4.158(0.14),4.177(0.10), 5.243(0.05),5.375(0.05),6.575(0.12),7.006(0.11), 7.047(0.27),7.066(0.35),7.086(0.18),7.365(0.11), 7.386(0.19),7.400(0.19),7.421(0.08),7.529(0.11), 8.460(0.82),8.470(0.06),8.482(0.80),8.492(0.04), 8.694(1.41),8.705(0.06),10.563(0.14),10.579(0.25), 10.594(0.13).</p>	<p>30</p> <p>40</p>

【表 10E】

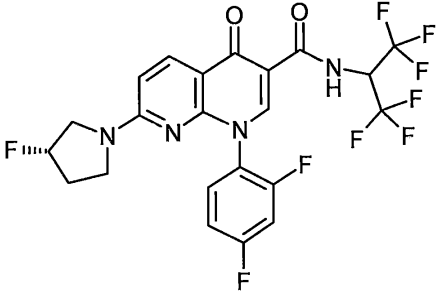
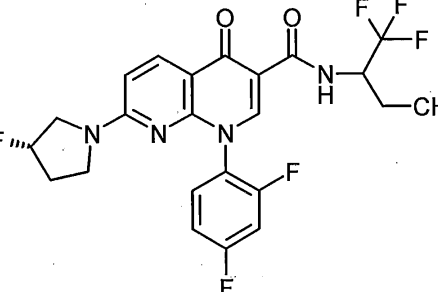
<p>68</p>	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の94%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.12$分 MS(ESpos):$m/z=497.3[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]:0.016(0.30),0.078(0.15),1.234(0.52),1.354(0.11),1.371(0.17),1.391(1.08),1.416(0.12),1.431(0.07),1.441(0.18),1.502(0.05),1.580(16.00),2.059(0.06),2.150(0.06),2.380(0.08),2.450(0.14),2.794(0.10),2.893(0.23),2.965(0.27),3.607(0.23),5.237(0.06),5.368(0.07),6.554(0.18),6.570(0.17),7.006(0.13),7.039(0.36),7.058(0.48),7.078(0.24),7.353(0.15),7.373(0.26),7.388(0.27),7.409(0.13),7.529(0.10),8.438(0.91),8.460(0.88),8.469(0.07),8.677(1.57),8.704(0.07),10.627(0.63).</p>
<p>69</p>	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロ-3-メチルプタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)</p>  <p>後処理：生成物を1M塩酸水溶液および水で沈殿させ、次いで、沈殿を濾別した。 (理論値の98%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.23$分 MS(ESpos):$m/z=513.3[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]:0.000(0.84),0.017(0.61),0.078(0.50),0.863(0.16),0.976(0.27),0.995(0.27),1.063(4.55),1.081(4.67),1.138(4.58),1.155(4.44),1.232(0.20),1.267(0.14),1.284(0.14),1.293(0.13),1.441(0.48),1.584(16.00),2.064(0.15),2.089(0.14),2.268(0.22),2.285(0.47),2.295(0.51),2.302(0.62),2.313(0.65),2.320(0.51),2.330(0.50),2.347(0.28),2.384(0.18),2.450(0.34),2.793(0.23),2.812(0.60),2.893(1.00),2.965(1.23),3.609(0.52),4.754(0.11),4.765(0.33),4.775(0.36),4.790(0.46),4.797(0.44),4.811(0.34),4.822(0.32),5.242(0.15),5.372(0.15),6.560(0.39),7.006(0.33),7.044(0.86),7.063(1.17),7.082(0.60),7.366(0.35),7.386(0.62),7.401(0.63),7.422(0.29),7.529(0.30),8.027(0.13),8.480(2.49),8.502(2.40),8.700(3.93),10.580(0.77),10.605(0.76)</p>

10

20

30

【表 10F】

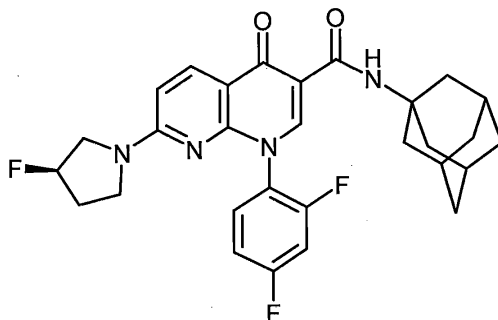
70	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S) - 3-フルオロピロリジン-1-イル]-N-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>後処理：生成物を1M塩酸水溶液および水で沈殿させ、次いで、沈殿を濾別した。 (理論値の11%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.24$分 MS(ESpos):$m/z=539.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]:0.140(0.11),0.001(0.99),0.017(0.82),0.079(0.21),0.155(0.11),1.265(0.11),1.557(16.00),2.101(0.10),2.152(0.11),2.430(0.12),2.449(0.24),2.794(0.16),3.376(0.10),3.496(0.21),3.505(0.21),3.624(0.35),5.235(0.09),5.371(0.09),5.554(0.15),5.572(0.35),5.579(0.18),5.589(0.44),5.597(0.38),5.607(0.33),5.614(0.46),5.625(0.16),5.632(0.32),5.650(0.13),6.586(0.25),7.006(0.21),7.059(0.55),7.079(0.75),7.098(0.37),7.371(0.24),7.391(0.40),7.407(0.40),7.426(0.17),7.529(0.20),8.469(1.94),8.492(1.89),8.691(2.87),11.305(0.64),11.330(0.63).</p>	10
71	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S) - 3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)</p>  <p>後処理：生成物を1M塩酸水溶液および水で沈殿させ、次いで、沈殿を濾別した。 (理論値の86%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.18$分 MS(ESpos):$m/z=499.3[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]:0.000(0.22),0.016(0.19),0.078(0.13),1.057(0.57),1.076(1.25),1.094(0.62),1.231(0.04),1.440(0.17),1.457(0.05),1.485(0.06),1.501(0.06),1.511(0.06),1.590(16.00),1.687(0.05),1.705(0.10),1.712(0.05),1.723(0.12),1.731(0.11),1.740(0.15),1.749(0.13),1.759(0.13),1.766(0.15),1.778(0.05),1.784(0.12),1.803(0.04),1.913(0.04),1.932(0.11),1.942(0.12),1.950(0.12),1.961(0.13),1.967(0.11),1.977(0.11),1.986(0.09),1.996(0.09),2.005(0.05),2.014(0.04),2.072(0.03),2.126(0.03),2.399(0.05),2.451(0.08),2.795(0.06),2.812(0.09),2.893(0.08),2.965(0.10),3.611(0.14),4.726(0.05),4.735(0.06),4.750(0.10),4.759(0.10),4.769(0.10),4.778(0.10),4.785(0.07),4.794(0.06),4.804(0.04),5.237(0.04),5.379(0.04),6.565(0.10),7.006(0.10),7.045(0.22),7.064(0.29),7.083(0.15),7.364(0.09),7.385(0.15),7.399(0.15),7.420(0.07),7.529(0.09),8.456(0.66),8.478(0.65),8.694(0.97),10.419(0.20),10.443(0.20).</p>	20
		30	40

【0417】

実施例72

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化240】



10

実施例44Aの化合物100mg (0.26mmol) を最初にDMF2.9mlに装入し、HATU117mg (0.31mmol) およびDIPEA106mg (0.82mmol) を添加し、混合物を20℃で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン54mg (0.36mmol) を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸) を介して直接精製した。これにより、標記化合物103mg (理論値の77%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.38$ 分; $m/z = 523.3 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] : -0.150 (0.23), -0.041 (0.10), -0.023 (0.69), -0.018 (0.95), -0.009 (3.93), -0.007 (3.54), 0.006 (1.08), 0.007 (1.84), 0.011 (0.32), 0.013 (0.18), 0.016 (0.13), 0.146 (0.25), 1.156 (1.38), 1.174 (2.79), 1.192 (1.39), 1.234 (0.24), 1.355 (0.69), 1.672 (7.42), 1.825 (0.14), 1.988 (4.88), 2.057 (16.00), 2.182 (0.33), 2.215 (0.29), 2.322 (0.25), 2.327 (0.32), 2.332 (0.22), 2.366 (0.28), 2.519 (1.27), 2.521 (1.30), 2.523 (1.58), 2.558 (0.24), 2.560 (0.20), 2.563 (0.17), 2.565 (0.13), 2.568 (0.14), 2.570 (0.12), 2.573 (0.13), 2.575 (0.11), 2.665 (0.25), 2.669 (0.30), 2.674 (0.22), 2.709 (0.30), 3.161 (1.88), 3.174 (1.86), 3.467 (0.26), 3.675 (0.25), 4.002 (0.39), 4.020 (1.11), 4.038 (1.09), 4.056 (0.43), 4.073 (0.52), 4.086 (0.49), 4.099 (0.18), 5.323 (0.11), 5.412 (0.14), 6.764 (0.58), 6.785 (0.57), 7.300 (0.36), 7.321 (0.67), 7.339 (0.38), 7.565 (0.42), 7.585 (0.38), 7.767 (0.35), 7.789 (0.69), 7.804 (0.68), 7.826 (0.30), 8.149 (0.45), 8.291 (1.37), 8.313 (1.30), 8.490 (4.58), 8.519 (0.13), 9.937 (2.54)。

20

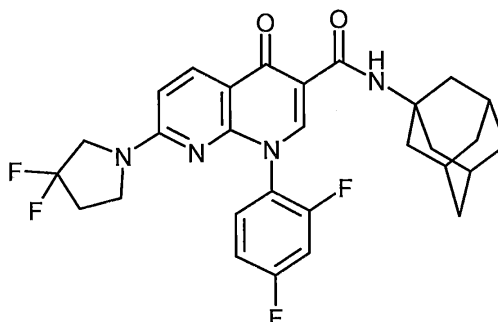
30

【0418】

実施例73

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化241】



40

50

実施例43Aの化合物100mg (0.26mmol) を最初にDMF2.8mlに装入し、HATU112mg (0.3mmol) およびDIPEA101mg (0.79mmol) を添加し、混合物を20℃で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン52mg (0.34mmol) を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配 + 0.1%ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物76mg (理論値の57%) が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.41$ 分 ; $m/z = 541.3$ [M+H]⁺。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : -0.009 (0.75) , 0.007 (0.74) , 1.232 (0.33) , 1.672 (7.44) , 2.057 (16.00) , 2.365 (0.15) , 2.709 (0.15) , 3.161 (2.40) , 3.174 (2.48) , 3.546 (0.24) , 4.060 (0.26) , 4.073 (0.71) , 4.086 (0.69) , 4.099 (0.24) , 6.791 (0.59) , 6.813 (0.61) , 7.306 (0.40) , 7.328 (0.78) , 7.349 (0.43) , 7.557 (0.41) , 7.563 (0.43) , 7.586 (0.69) , 7.605 (0.43) , 7.612 (0.41) , 7.770 (0.49) , 7.785 (0.57) , 7.791 (0.97) , 7.806 (0.96) , 7.813 (0.55) , 7.828 (0.46) , 8.336 (1.86) , 8.358 (1.78) , 8.519 (4.96) , 9.897 (2.61) .

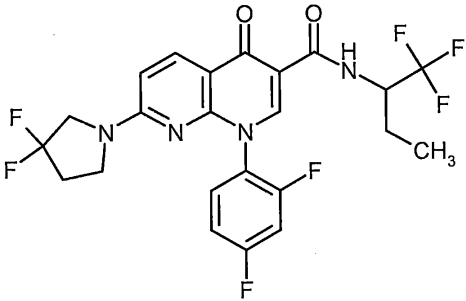
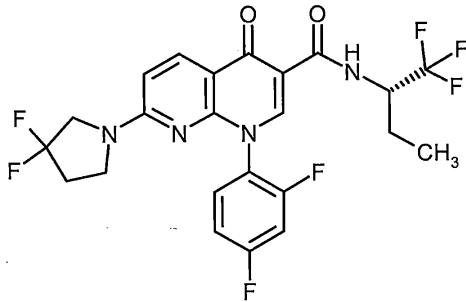
【0419】

実施例73と同様に、実施例43Aの化合物を、適当なアミン (またはその塩) と記載される反応条件下で反応させることによって、表8に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【0420】

【表 1 1 A】

表8:

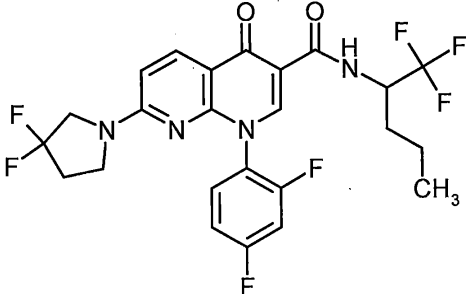
実施例		分析データ
74	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の88%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.22分 MS(ESpos):m/z=517.2[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,CDCl₃)δ[ppm]:0.079(1.42),1.057(7.39),1.076(15.90),1.095(7.93),1.232(5.14),1.572(16.00),1.705(1.42),1.723(1.66),1.740(1.97),1.766(1.94),1.784(1.50),1.964(1.56),2.450(2.28),3.619(2.76),4.753(1.34),6.541(2.25),6.563(2.32),7.006(1.26),7.045(2.37),7.065(3.90),7.078(3.60),7.360(1.50),7.380(2.31),7.394(2.41),7.529(1.20),8.505(8.37),8.528(7.99),8.712(12.30),10.344(2.52),10.368(2.49).</p>
75	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の90%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.22分 MS(ESpos):m/z=517.2[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,CDCl₃)δ[ppm]:0.001(3.23),0.017(2.20),0.079(1.12),1.057(7.43),1.075(16.00),1.094(7.94),1.253(5.33),1.442(1.10),1.587(6.32),1.705(1.64),1.723(1.85),1.730(1.63),1.740(2.10),1.748(1.79),1.758(1.81),1.765(2.06),1.784(1.62),1.935(1.36),1.945(1.43),1.953(1.47),1.963(1.58),1.980(1.25),2.450(2.19),2.471(2.26),3.000(0.76),3.622(2.74),4.761(1.35),6.541(2.20),6.563(2.21),7.006(1.01),7.045(2.38),7.059(3.52),7.065(3.84),7.077(3.64),7.084(3.12),7.359(1.55),7.380(2.28),7.394(2.36),7.416(1.18),7.529(0.88),8.505(8.69),8.527(8.30),8.712(12.29),10.344(2.49),10.368(2.49).</p>

10

20

30

【表 1 1 B】

76	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロペンタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の82%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.28$分 MS(ESpos):$m/z=531.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, CDCl_3)\delta$[ppm]:0.001(3.68),0.017(2.94),0.079(1.31),0.957(7.45),0.975(16.00),0.994(8.03),1.161(4.06),1.233(1.72),1.442(2.18),1.461(1.88),1.479(2.03),1.497(1.61),1.583(14.64),1.686(1.15),1.721(1.97),1.733(1.47),1.747(2.16),1.759(1.56),1.770(1.26),1.782(1.01),1.841(1.54),1.859(1.34),2.450(2.21),2.470(2.11),3.618(2.48),4.859(1.21),6.539(2.05),6.562(2.05),7.006(1.29),7.043(2.11),7.063(3.49),7.076(3.17),7.358(1.38),7.379(2.09),7.393(2.17),7.415(1.10),7.529(1.23),8.502(8.83),8.524(8.43),8.710(11.39),10.325(2.44),10.349(2.44).</p>
----	---	---

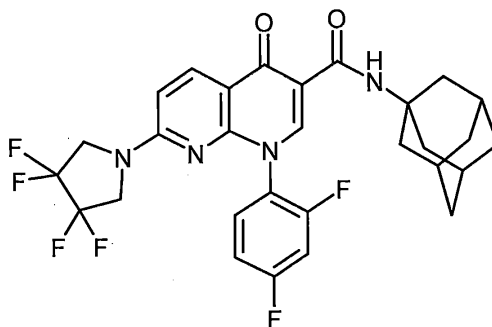
10

【0421】

実施例77

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)-N-(トリシクロ[3.3.1.^{1,3}.⁷]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化242】



30

実施例46Aの化合物110mg(0.21mmol、純度86%)を最初にDMF2.4mlに装入し、HATU97mg(0.26mmol)およびDIPEA88mg(0.68mmol)を添加し、混合物を20℃で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン45mg(0.3mmol)を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC(溶離液:アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸)を介して精製した。これにより、標記化合物61mg(理論値の50%)が得られた。

40

LC-MS(方法1): $R_t=1.41$ 分; $m/z=577.3[M+H]^+$ 。

$^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)$ [ppm]:0.000(16.00),1.235(0.38),1.674(4.18),2.060(8.85),3.161(0.98),3.175(1.04),4.069(0.63),4.083(0.61),6.877(1.25),6.899(1.26),7.337(0.45),7.570(0.31),7.589(0.43),7.612(0.30),7.787(0.29),7.809(0.54),7.823(0.54),7.846(0.27),8.433(1.51),8.455(1.40),8.562(2.73),9.835(1.41)。

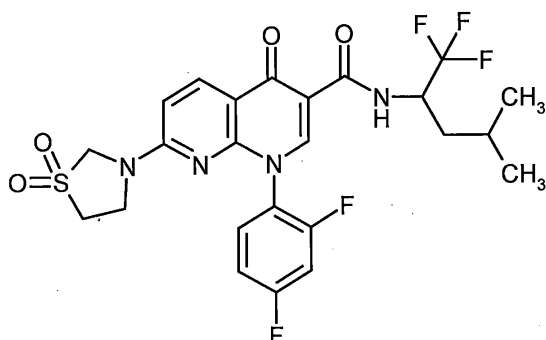
【0422】

実施例78

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(1,1-ジオキシド-1,3-チアゾリジン-3

50

-イル) - 4 - オキソ - N - [1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 2 4 3】



10

実施例50Aの化合物80mg (0.15mmol、純度80%)を最初にDMF1.7mlに装入し、HATU70mg (0.18mmol)およびDIPEA63mg (0.49mmol)を添加し、混合物を20℃で30分間攪拌した。次いで、1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-アミン塩酸塩59mg (0.39mmol)を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。次いで、1M塩酸水溶液1mlおよび水2mlを添加し、沈殿した固体を濾別し、水2mlおよび石油エーテル1mlで洗浄し、高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物72mg (理論値の84%)が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.15$ 分 ; $m/z = 559.3$ [M+H]⁺。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) [ppm] : -0.140 (0.90), 0.001 (7.91), 0.017 (7.32), 0.079 (2.03), 0.155 (0.80), 0.937 (0.81), 0.957 (6.31), 0.965 (6.32), 0.973 (7.22), 0.982 (7.57), 0.988 (9.90), 1.004 (9.53), 1.233 (1.77), 1.343 (3.73), 1.430 (0.86), 1.442 (2.01), 1.580 (16.00), 1.621 (4.52), 1.647 (2.46), 1.708 (1.59), 1.718 (1.97), 1.737 (1.56), 1.746 (2.37), 1.773 (1.76), 1.799 (1.17), 2.450 (1.53), 2.602 (0.92), 2.794 (1.57), 2.894 (1.25), 2.965 (1.59), 2.999 (0.85), 3.179 (0.78), 3.379 (3.94), 3.397 (8.19), 3.414 (4.27), 3.986 (4.62), 4.003 (8.47), 4.021 (3.86), 4.390 (4.78), 4.893 (0.90), 4.918 (0.94), 6.685 (5.10), 6.708 (5.24), 7.006 (1.92), 7.064 (1.40), 7.084 (3.11), 7.104 (2.61), 7.370 (1.09), 7.385 (1.41), 7.391 (1.53), 7.405 (1.57), 7.427 (0.86), 7.529 (1.90), 8.616 (5.68), 8.639 (5.59), 8.757 (5.70), 10.146 (1.87), 10.170 (1.82)。

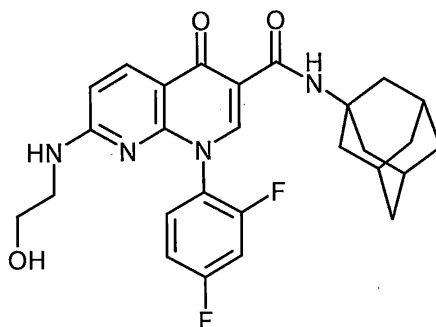
30

【 0 4 2 3 】

実施例79

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 4 - オキソ - N - (トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカ - 1 - イル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化 2 4 4】



40

実施例40Aの化合物100mg (0.28mmol)を最初にDMF3.1mlに装入し、HATU126mg (0.33

50

mmol) およびDIPEA114mg (0.89mmol) を添加し、混合物を20 で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン59mg (0.39mmol) を添加し、混合物を20 で2時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物77mg (理論値の56%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.20$ 分 ; $m/z = 495.3 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] : -0.013 (0.84) , -0.005 (16.00) , 0.003 (1.54) , 0.011 (1.70) , 1.665 (1.85) , 2.047 (3.60) , 3.025 (0.21) , 3.305 (14.58) , 3.320 (2.20) , 4.595 (0.20) , 6.661 (0.24) , 6.684 (0.27) , 7.302 (0.21) , 7.541 (0.19) , 7.760 (0.23) , 7.775 (0.25) , 7.940 (0.14) , 8.132 (0.18) , 8.425 (0.71) , 9.985 (0.44) .

10

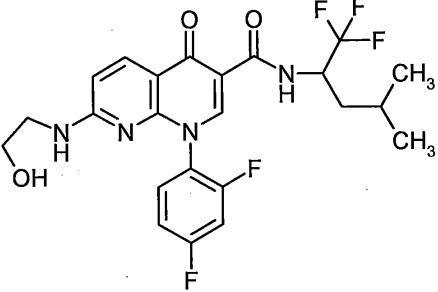
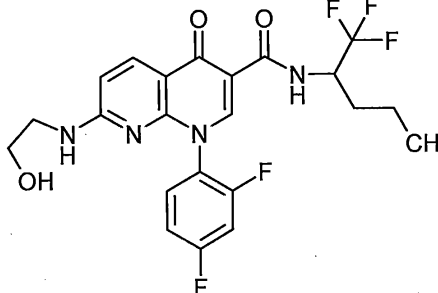
【0424】

実施例79と同様に、実施例40Aの化合物を、適当なアミン(またはその塩)と記載される反応条件下で反応させることによって、表9に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【0425】

【表 1 2】

表9:

実施例		分析データ
80	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の52%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.08分 MS(ESpos):m/z=499.3[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,CDCl₃)δ[ppm]:0.000(0.62),0.009(16.00),0.017(0.54),0.078(1.39),0.953(1.91),0.969(2.16),0.975(2.17),0.981(3.89),0.997(3.76),1.590(8.07),1.635(1.25),1.709(0.55),1.719(0.66),1.737(0.54),1.747(0.83),1.753(0.57),1.779(0.61),1.791(0.40),1.801(0.44),2.449(0.72),2.599(0.31),2.601(0.42),2.604(0.53),2.633(1.92),2.635(1.25),2.637(0.96),2.639(0.83),2.641(0.61),2.644(0.43),2.646(0.29),2.649(0.34),2.794(0.78),3.321(0.51),3.334(1.26),3.345(1.44),3.359(0.71),3.650(0.95),3.662(1.38),3.674(0.74),4.889(0.31),4.913(0.32),5.459(0.38),5.474(0.66),5.488(0.38),6.535(1.92),6.557(1.98),7.006(0.49),7.032(0.37),7.052(1.16),7.073(1.04),7.091(0.32),7.282(0.47),7.285(0.32),7.364(0.46),7.379(0.49),7.386(0.61),7.400(0.59),7.407(0.41),7.421(0.34),7.529(0.50),8.379(1.44),8.401(1.39),8.671(2.40),10.330(0.62),10.353(0.60).</p>
81	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロペンタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の66%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.03分 MS(ESpos):m/z=485.1[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,CDCl₃)δ[ppm]:0.009(16.00),0.078(1.32),0.953(2.90),0.972(6.47),0.990(3.32),1.268(0.49),1.456(0.71),1.473(0.75),1.592(5.81),1.718(0.94),1.730(0.71),1.744(0.98),1.756(0.76),1.768(0.62),1.828(0.76),2.053(0.81),2.450(0.67),2.795(0.70),3.334(2.18),3.345(2.48),3.359(1.19),3.499(2.54),3.650(1.68),3.662(2.43),4.853(0.54),5.478(1.10),6.535(3.40),6.557(3.46),7.006(0.52),7.034(0.80),7.054(2.29),7.074(2.10),7.092(0.63),7.362(0.56),7.383(0.82),7.397(0.84),7.529(0.52),8.381(2.56),8.403(2.49),8.665(5.40),10.366(1.05),10.390(1.04).</p>

【0426】

実施例82

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

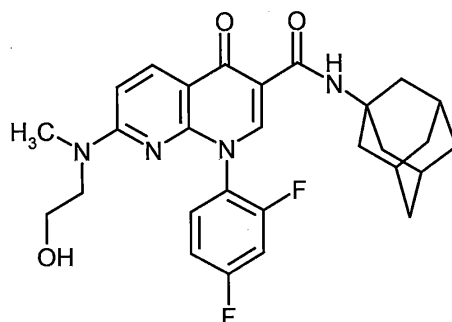
10

20

30

40

【化 2 4 5】



10

実施例39Aの化合物100mg (0.27mmol) を最初にDMF3mlに装入し、HATU121mg (0.32mmol) およびDIPEA110mg (0.85mmol) を添加し、混合物を20℃で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン56mg (0.37mmol) を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物92mg (理論値の68%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.19$ 分 ; $m/z = 509.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] : -0.150 (0.24), -0.023 (0.16), -0.020 (0.15), -0.009 (2.07), 0.007 (1.93), 0.145 (0.23), 1.146 (0.09), 1.168 (0.83), 1.174 (0.20), 1.233 (0.21), 1.270 (0.15), 1.671 (7.32), 1.987 (0.25), 2.055 (16.00), 2.322 (0.13), 2.327 (0.20), 2.365 (0.17), 2.523 (0.40), 2.669 (0.21), 2.674 (0.16), 2.709 (0.18), 3.020 (0.25), 3.162 (2.25), 3.173 (2.27), 4.073 (0.44), 4.087 (0.43), 4.648 (0.12), 6.578 (0.11), 6.903 (0.34), 7.285 (0.37), 7.290 (0.40), 7.306 (0.74), 7.312 (0.77), 7.328 (0.40), 7.332 (0.42), 7.526 (0.38), 7.533 (0.39), 7.556 (0.66), 7.574 (0.40), 7.581 (0.38), 7.747 (0.44), 7.762 (0.54), 7.769 (0.88), 7.784 (0.86), 7.790 (0.51), 7.805 (0.43), 8.143 (1.20), 8.231 (0.74), 8.254 (0.73), 8.473 (5.19), 9.954 (2.53)。

20

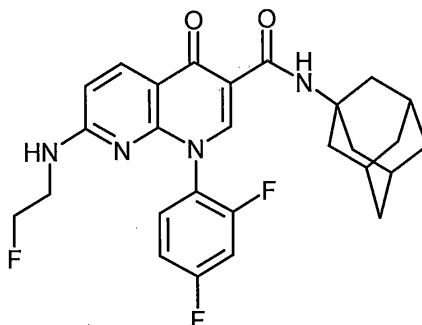
【0 4 2 7】

30

実施例83

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-フルオロエチル)アミノ]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 2 4 6】



40

実施例41Aの化合物100mg (0.17mmol, 純度77%) を最初にDMF2.4mlに装入し、HATU96mg (0.25mmol) およびDIPEA87mg (0.68mmol) を添加し、混合物を20℃で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン45mg (0.3mmol) を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物92mg (理論値の87%) が得られた。さらに、実

50

実施例84の標記化合物11mg (理論値の11%) が得られた (分析については実施例84参照)。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.25$ 分 ; $m/z = 497.1$ [M+H]⁺。

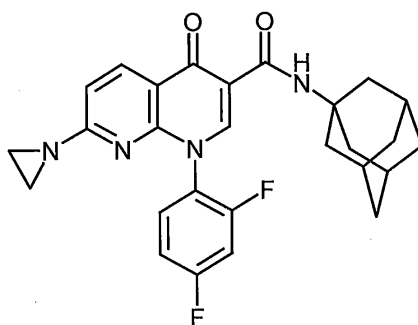
¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : -0.009 (1.89), 0.007 (1.26), 1.174 (0.32), 1.669 (7.54), 1.988 (0.63), 2.053 (16.00), 4.243 (0.76), 4.362 (0.77), 5.753 (3.13), 6.692 (1.39), 6.714 (1.40), 7.293 (0.46), 7.316 (0.83), 7.336 (0.45), 7.535 (0.54), 7.542 (0.55), 7.564 (0.77), 7.583 (0.54), 7.590 (0.53), 7.763 (0.52), 7.778 (0.73), 7.785 (1.00), 7.800 (1.00), 7.822 (0.48), 8.126 (0.44), 8.173 (1.35), 8.195 (1.26), 8.262 (0.52), 8.459 (4.10), 9.957 (2.41)。

【0428】

実施例84

7 - (アジリジン - 1 - イル) - 1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - N - (トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカ - 1 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化247】



実施例83の化合物の調製に記載されるように、実施例41Aの化合物100mg (0.17mmol) を使用して、標記化合物11mg (理論値の11%) を得た。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.34$ 分 ; $m/z = 479.2$ [M+H]⁺。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : -0.150 (1.66), -0.061 (0.29), -0.009 (16.00), 0.007 (12.85), 0.146 (1.63), 1.147 (0.73), 1.670 (4.93), 2.055 (10.44), 2.322 (1.15), 2.327 (1.55), 2.331 (1.20), 2.365 (1.43), 2.664 (1.49), 2.669 (1.88), 2.709 (1.75), 2.934 (1.81), 3.285 (1.03), 3.460 (0.27), 5.753 (5.19), 6.890 (1.66), 6.912 (1.65), 7.302 (0.31), 7.322 (0.58), 7.342 (0.34), 7.552 (0.36), 7.571 (0.50), 7.600 (0.38), 7.761 (0.39), 7.783 (0.61), 7.799 (0.61), 7.820 (0.29), 8.251 (1.83), 8.274 (1.69), 8.474 (3.26), 9.944 (1.67)。

【0429】

実施例83と同様に、実施例41Aの化合物を、適当なアミン (またはその塩) と記載される反応条件下で反応させることによって、表10に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【0430】

10

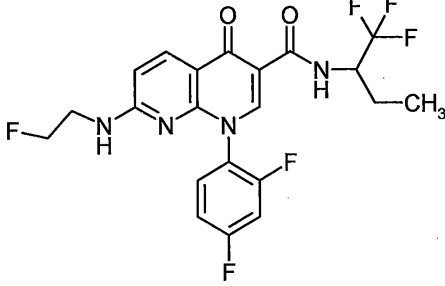
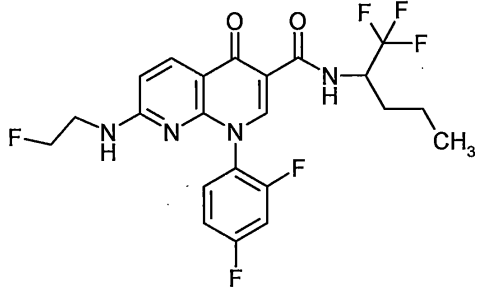
20

30

40

【表 13A】

表10:

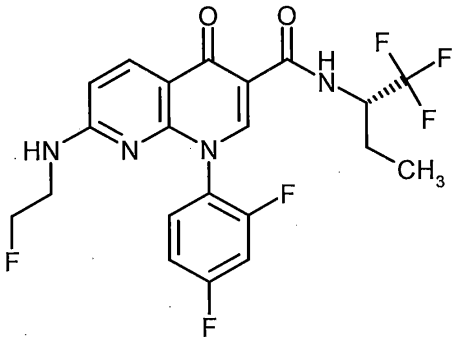
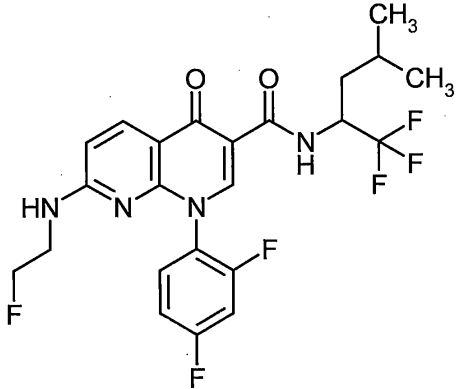
実施例		分析データ
85	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-フルオロエチル]アミノ]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の62%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.09$分 MS(ESpos):$m/z=473.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]:0.001(0.93), 0.017(0.79), 1.054(1.69), 1.073(3.70), 1.091(1.86), 1.570(16.00), 1.722(0.35), 1.729(0.30), 1.739(0.43), 1.748(0.36), 1.758(0.35), 1.765(0.42), 1.783(0.35), 1.933(0.29), 1.943(0.31), 1.951(0.33), 1.961(0.35), 1.969(0.30), 1.978(0.28), 3.422(0.41), 3.434(0.57), 3.447(0.46), 3.488(0.39), 3.501(0.48), 3.514(0.36), 4.338(0.59), 4.455(0.57), 4.749(0.32), 4.758(0.32), 4.768(0.29), 4.777(0.30), 5.308(0.55), 5.325(0.36), 5.339(0.64), 5.353(0.34), 6.551(2.21), 6.573(2.25), 7.022(0.32), 7.029(0.45), 7.050(1.36), 7.070(1.29), 7.091(0.34), 7.363(0.34), 7.378(0.45), 7.385(0.53), 7.399(0.54), 7.405(0.33), 8.408(1.71), 8.430(1.64), 8.690(2.98), 10.367(0.57), 10.391(0.56).</p>
86	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-フルオロエチル]アミノ]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロペンタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の80%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.18$分 MS(ESpos):$m/z=487.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$)δ[ppm]:0.890(4.26), 0.908(9.54), 0.926(4.93), 1.156(4.22), 1.174(8.57), 1.191(4.34), 1.293(0.33), 1.311(0.65), 1.329(0.91), 1.348(1.13), 1.366(1.05), 1.385(0.71), 1.403(0.59), 1.437(0.98), 1.457(0.87), 1.589(0.40), 1.601(0.41), 1.624(1.05), 1.636(0.79), 1.650(1.11), 1.662(0.77), 1.673(0.58), 1.685(0.45), 1.735(0.57), 1.744(0.68), 1.768(1.06), 1.777(0.82), 1.786(0.91), 1.987(16.00), 3.238(1.12), 4.001(1.31), 4.019(3.90), 4.037(3.86), 4.055(1.27), 4.248(1.63), 4.365(1.62), 4.787(0.88), 4.809(0.90), 6.727(2.72), 6.750(2.78), 7.296(0.91), 7.318(1.80), 7.339(0.95), 7.537(1.01), 7.544(1.05), 7.563(1.65), 7.586(1.05), 7.592(1.00), 7.788(0.71), 7.809(1.46), 7.825(1.47), 7.846(0.65), 8.195(3.34), 8.217(3.32), 8.601(4.68), 10.499(2.74), 10.523(2.63).</p>

10

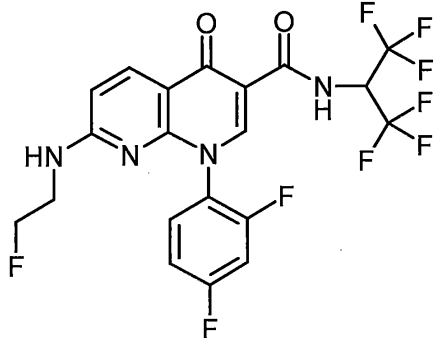
20

30

【表 13B】

<p>87</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-フルオロエチル)アミノ]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の88%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.10$分</p> <p>MS(ESpos): $m/z=473.1[M+H]^+$</p> <p>$^1H-NMR(400\text{ MHz}, CDCl_3)\delta$[ppm]: 0.001(0.70), 0.017(0.67), 1.054(2.82), 1.073(6.18), 1.091(3.08), 1.269(0.84), 1.571(16.00), 1.704(0.44), 1.722(0.57), 1.730(0.49), 1.739(0.70), 1.748(0.60), 1.758(0.60), 1.765(0.71), 1.783(0.56), 1.933(0.48), 1.943(0.53), 1.952(0.56), 1.962(0.60), 1.969(0.51), 1.979(0.47), 2.054(1.54), 3.422(0.69), 3.435(0.96), 3.448(0.77), 3.488(0.65), 3.502(0.81), 3.515(0.60), 4.338(0.98), 4.456(0.97), 4.749(0.52), 4.758(0.53), 4.767(0.50), 4.777(0.51), 5.322(0.60), 5.336(1.10), 5.350(0.59), 6.551(3.52), 6.573(3.59), 7.022(0.52), 7.029(0.73), 7.050(2.28), 7.070(2.18), 7.091(0.57), 7.363(0.60), 7.378(0.75), 7.385(0.95), 7.399(0.92), 7.405(0.56), 7.420(0.47), 8.408(2.76), 8.430(2.69), 8.690(4.93), 10.368(0.96), 10.393(0.94).</p>	10
<p>88</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-フルオロエチル)アミノ]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の81%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.21$分</p> <p>MS(ESpos): $m/z=501.1[M+H]^+$</p> <p>$^1H-NMR(400\text{ MHz}, CDCl_3)\delta$[ppm]: 0.002(1.23), 0.018(0.96), 0.954(3.69), 0.961(3.35), 0.970(4.10), 0.977(3.90), 0.983(6.77), 1.000(6.52), 1.251(1.45), 1.269(2.97), 1.287(1.48), 1.562(16.00), 1.605(0.50), 1.613(0.98), 1.621(0.57), 1.638(0.74), 1.711(0.73), 1.721(0.95), 1.739(0.76), 1.749(1.28), 1.755(0.82), 1.784(0.91), 1.793(0.54), 1.803(0.60), 2.054(5.63), 3.422(0.69), 3.434(0.94), 3.447(0.77), 3.487(0.65), 3.501(0.78), 3.514(0.58), 4.123(1.22), 4.140(1.19), 4.338(0.99), 4.455(0.98), 4.892(0.54), 4.897(0.51), 4.916(0.55), 5.308(0.65), 5.322(1.19), 5.336(0.63), 6.548(3.79), 6.570(3.87), 7.024(0.60), 7.045(1.87), 7.066(1.71), 7.089(0.51), 7.364(0.78), 7.378(0.90), 7.385(1.10), 7.399(1.12), 7.406(0.70), 7.420(0.61), 8.402(2.82), 8.424(2.74), 8.693(4.00), 10.314(1.02), 10.338(1.01).</p>	20
		30

【表 13C】

<p>89</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-フルオロエチル) アミノ]・N-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>後処理：生成物を水/1M塩酸水溶液から沈殿させ、沈殿を濾別する。 (理論値の49%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.16$分 MS(ESpos):$m/z=513.0[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:-0.009(7.65),0.007(6.55),2.520(2.86),2.523(3.34),2.525(3.18),3.244(2.42),4.249(3.34),4.367(3.31),6.293(1.94),6.298(1.86),6.317(2.05),6.750(5.02),6.772(5.07),7.302(2.00),7.306(2.17),7.309(2.15),7.322(3.87),7.328(4.05),7.344(2.18),7.348(2.17),7.351(2.07),7.547(2.40),7.554(2.64),7.572(3.49),7.576(3.71),7.595(2.54),7.602(2.55),7.799(2.53),7.814(3.05),7.821(4.81),7.836(5.18),7.843(2.65),7.857(2.68),8.216(4.87),8.239(4.83),8.278(2.50),8.290(3.13),8.705(16.00),11.489(5.43),11.515(5.18).</p>
--	--

10

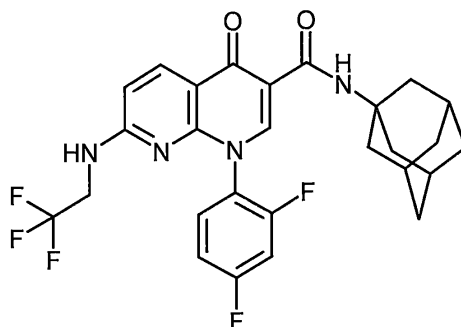
20

【0431】

実施例90

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化248】



30

実施例47Aの化合物73mg (0.18mmol) を最初にDMF2mlに装入し、HATU83mg (0.22mmol) およびDIPEA76mg (0.58mmol) を添加し、混合物を20℃で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン39mg (0.26mmol) を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物86mg (理論値の88%) が得られた。

40

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.35$ 分 ; $m/z = 533.3 [M+H]^+$ 。

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] : -0.150 (0.27) , -0.009 (2.24) , 0.007 (2.13) , 0.145 (0.26) , 1.671 (7.23) , 2.056 (16.00) , 2.327 (0.23) , 2.365 (0.31) , 2.669 (0.25) , 2.709 (0.31) , 3.842 (0.52) , 6.782 (1.04) , 6.804 (1.05) , 7.302 (0.41) , 7.323 (0.76) , 7.344 (0.42) , 7.529 (0.49) , 7.536 (0.52) , 7.554 (0.73) , 7.577 (0.51) , 7.584 (0.50) , 7.754 (0.48) , 7.769 (0.58) , 7.776 (0.96) , 7.791 (0.95) , 7.798 (0.54) , 7.813 (0.47) , 8.149 (0.31) , 8.271 (2.14) , 8.293 (2.02) , 8.

50

387 (0.42), 8.511 (4.59), 9.896 (2.62).

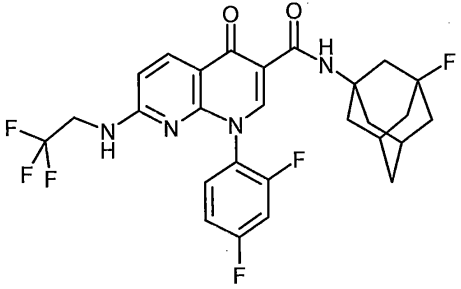
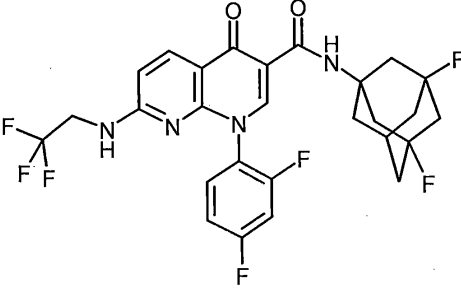
【0432】

実施例90と同様に、実施例47Aの化合物または実施例55Aの化合物を、適当なアミン（またはその塩）と記載される反応条件下で反応させることによって、表11に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【0433】

【表14A】

表11:

実施例		分析データ
91	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-フルオロトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-4-オキソ-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の62%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.21分 MS(ESpos):m/z=551.2[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,CDCl₃)δ[ppm]:0.009(2.02),0.078(0.26),1.250(0.62),1.268(1.29),1.286(0.65),1.576(16.00),1.631(0.40),1.891(0.69),1.940(0.58),2.053(2.80),2.083(0.82),2.132(0.59),2.376(1.07),2.894(0.75),2.966(0.89),3.798(0.25),3.820(0.77),3.837(0.87),3.842(0.82),3.859(0.79),3.881(0.25),4.104(0.18),4.122(0.52),4.140(0.53),4.158(0.17),5.245(0.48),6.600(1.56),6.622(1.58),7.006(0.15),7.024(0.24),7.031(0.41),7.044(0.67),7.051(0.65),7.063(0.74),7.070(0.59),7.076(0.40),7.081(0.37),7.351(0.32),7.365(0.37),7.372(0.42),7.385(0.42),7.394(0.30),7.408(0.24),7.529(0.15),8.465(1.55),8.487(1.50),8.674(2.56),9.991(0.80).</p>
92	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3,5-ジフルオロトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-4-オキソ-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の33%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.13分 MS(ESpos):m/z=569.3[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:0.150(0.90),-0.009(7.71),0.007(7.47),0.145(0.97),1.156(2.58),1.174(5.20),1.192(2.65),1.804(9.58),1.902(6.37),1.987(9.51),2.072(1.78),2.112(1.99),2.171(3.19),2.327(3.45),2.448(1.58),2.669(1.05),2.709(1.19),3.161(15.44),3.174(16.00),3.842(1.60),4.020(2.24),4.038(2.24),4.062(1.58),4.075(4.33),4.088(4.28),4.101(1.51),6.795(2.89),6.818(3.02),7.305(1.19),7.326(2.31),7.347(1.31),7.532(1.36),7.538(1.51),7.561(2.24),7.580(1.53),7.586(1.51),7.759(1.41),7.774(1.65),7.781(2.82),7.796(2.84),7.817(1.41),8.279(6.13),8.301(5.84),8.419(1.26),8.551(13.67),10.210(6.91).</p>

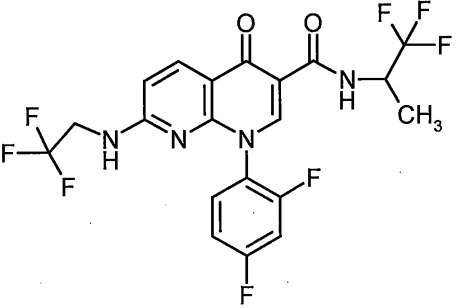
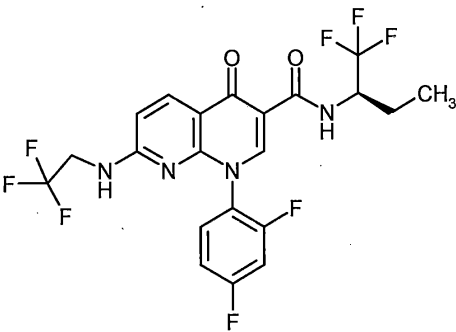
10

20

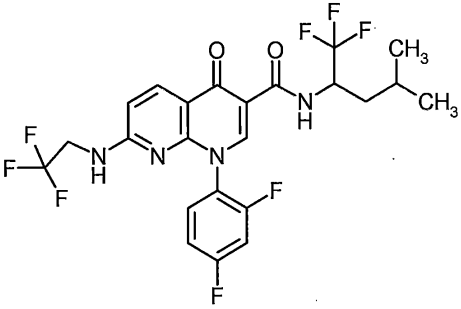
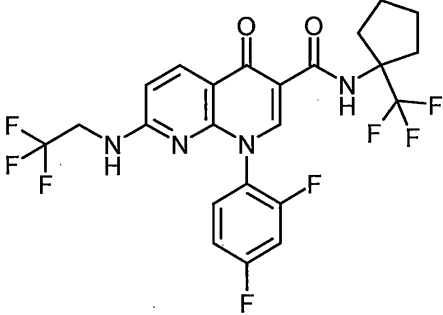
30

40

【表 1 4 B】

<p>93</p>	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル) アミノ]-N-[1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の45%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.09$分 MS(ESpos):$m/z=495.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]:0.00 1(0.87),0.016(0.49),0.017(0.80),1.251(0.34),1.269(0.71),1.287(0.37),1.451(2.80),1.468(2.83),1.566(16.00),2.054(1.26),2.630(0.83),2.634(0.30),2.637(0.20),3.818(0.41),3.827(0.36),3.835(0.40),3.842(0.52),3.849(0.38),3.857(0.36),3.866(0.41),4.122(0.27),4.140(0.27),4.918(0.24),4.937(0.24),5.265(0.36),6.621(1.63),6.643(1.66),7.042(0.21),7.049(0.33),7.065(0.67),7.068(0.60),7.084(0.69),7.093(0.41),7.102(0.30),7.259(0.24),7.261(0.42),7.276(0.51),7.280(0.23),7.382(0.30),7.401(0.29),8.479(1.56),8.501(1.52),8.722(1.17),10.364(0.37),10.388(0.36).</p>	10
<p>94</p>	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル) アミノ]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の45%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.10$分 MS(ESpos):$m/z=509.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$)δ[ppm]:0.009(7.83),0.007(6.82),0.945(7.20),0.963(16.00),0.982(7.83),1.617(1.49),1.624(1.37),1.634(1.79),1.643(1.63),1.652(1.56),1.659(1.75),1.678(1.35),1.850(1.25),1.860(1.49),1.868(1.53),1.878(1.70),1.885(1.49),1.895(1.30),1.903(1.13),2.523(2.31),3.851(1.98),3.869(1.96),3.892(1.42),4.735(1.44),4.754(1.37),6.819(3.40),6.841(3.45),7.306(1.39),7.328(2.81),7.345(1.53),7.534(1.56),7.542(1.63),7.560(2.64),7.565(2.69),7.583(1.68),7.590(1.63),7.796(1.86),7.805(1.86),7.819(1.84),8.300(7.29),8.322(6.91),8.467(1.63),8.655(6.11),8.662(5.52),10.426(4.88),10.450(4.72).</p>	20
			30

【表 1 4 C】

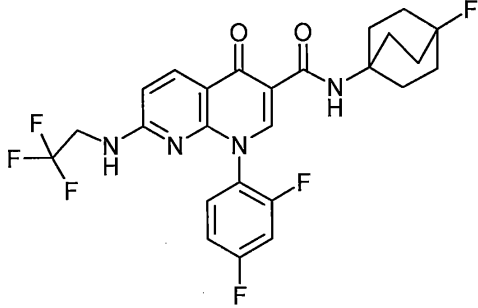
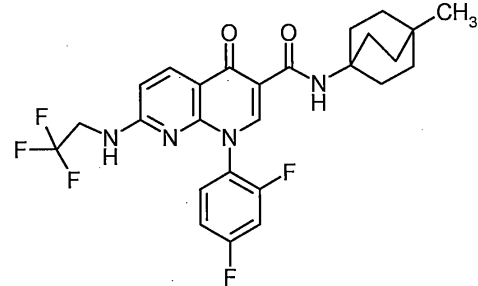
<p>95</p> <p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソソ-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-N-[1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の54%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.25$分 MS(ESpos):$m/z=537.1[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, CDCl_3)\delta$[ppm]:0.00 2(1.21),0.018(0.98),0.957(3.49),0.973(3.84),0.984(6.39),1.001(6.32),1.251(0.59), 1.269(1.24),1.287(0.60),1.559(16.00),1.609(0.40),1.617(0.79),1.625(0.46),1.643(0.60),1.708(0.56),1.718(0.76),1.736(0.61), 1.746(1.03),1.752(0.70),1.775(0.71),1.797(0.39),2.054(2.17),3.818(0.79),3.831(0.85),3.835(0.89),3.841(0.82),3.848(0.86), 3.853(0.88),3.857(0.85),3.870(0.78),4.123(0.47),4.141(0.46),4.892(0.42),4.897(0.39),4.917(0.43),5.210(0.48),5.226(0.89), 5.242(0.47),6.619(3.06),6.641(3.12),7.044(0.47),7.063(1.28),7.082(1.15),7.369(0.62),7.383(0.69),7.390(0.77),7.404(0.80), 7.411(0.52),7.426(0.42),8.478(2.53),8.500(2.48),8.735(3.20),10.235(0.79),10.259(0.78).</p>
<p>96</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソソ-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-N-[1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の50%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.21$分 MS(ESpos):$m/z=535.1[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta$[ppm]:-0.009(2.42),0.007(1.94),1.174(2.34),1.731(3.38),1.749(4.42),1.773(4.61),1.790(3.12),1.987(4.41),2.026(2.74),2.044(3.04),2.061(3.19),2.350(1.72),2.365(2.67),2.384(2.86),2.418(1.36),3.823(1.37),3.847(1.84),3.867(1.87),6.807(3.27),6.829(3.31),7.299(1.38),7.304(1.50),7.321(2.76),7.326(2.90),7.342(1.55),7.347(1.55),7.532(1.76),7.539(1.85),7.557(2.72),7.561(2.71),7.580(1.80),7.587(1.75),7.762(1.74),7.777(2.08),7.784(3.42),7.799(3.34),7.805(1.86),7.820(1.63),8.293(6.84),8.315(6.47),8.454(1.57),8.604(16.00),10.523(9.58).</p>

10

20

30

【表 1 4 D】

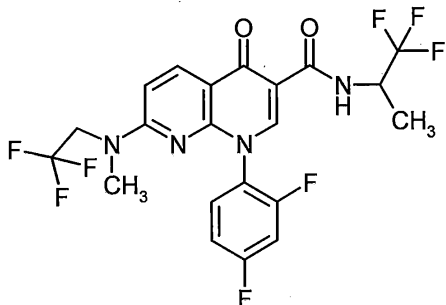
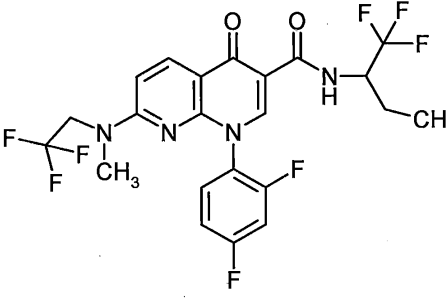
<p>97</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-フルオロピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-4-オキソ-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の59%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.16$分 MS(ESpos):$m/z=525.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]:0.010(3.66),0.079(0.26),1.233(0.17),1.251(0.35),1.269(0.74),1.287(0.37),1.566(16.00),1.939(0.49),1.953(0.93),1.969(0.95),1.980(1.01),1.993(0.63),2.054(1.38),2.234(1.14),2.246(0.89),2.255(1.03),2.274(0.83),3.811(0.21),3.816(0.49),3.833(0.54),3.838(0.50),3.855(0.48),4.123(0.29),4.140(0.29),5.205(0.26),6.594(1.02),6.616(1.03),7.031(0.24),7.045(0.44),7.051(0.41),7.055(0.26),7.065(0.43),7.070(0.38),7.076(0.25),7.082(0.21),7.344(0.20),7.358(0.22),7.365(0.25),7.378(0.26),7.387(0.19),8.454(0.99),8.476(0.95),8.657(1.56),9.864(0.47).</p>
<p>98</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-メチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-4-オキソ-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の56%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.28$分 MS(ESpos):$m/z=521.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]:0.001(0.28),0.017(0.22),0.816(1.69),1.507(0.44),1.527(0.51),1.547(0.58),1.564(16.00),2.021(0.50),2.041(0.48),2.061(0.42),3.816(0.20),3.832(0.22),3.838(0.20),3.855(0.20),5.174(0.10),6.582(0.44),6.604(0.46),7.006(0.11),7.023(0.10),7.037(0.19),7.044(0.18),7.056(0.19),7.062(0.16),7.342(0.09),7.363(0.11),7.376(0.12),7.399(0.08),7.529(0.10),8.464(0.43),8.486(0.42),8.674(0.69),9.766(0.19).</p>

10

20

30

【表 1 4 E】

<p>99</p> <p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例55Aの化合物および1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン</p>		<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.18$分 MS(ESpos):$m/z=509.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: 1.168(1.57), 1.232(1.49), 1.269(1.09), 1.368(15.88), 1.385(16.00), 3.094(6.92), 4.238(0.99), 4.872(1.17), 4.892(1.82), 4.911(1.83), 4.930(1.13), 7.099(1.62), 7.120(1.64), 7.306(1.51), 7.311(1.61), 7.328(2.88), 7.333(3.00), 7.349(1.64), 7.354(1.69), 7.547(1.45), 7.570(2.64), 7.595(1.43), 7.777(1.34), 7.792(1.49), 7.800(1.54), 7.808(1.57), 7.823(1.38), 8.408(4.61), 8.431(4.41), 8.692(6.39), 8.700(5.51), 10.428(2.96), 10.451(2.92).$</p>	
<p>100</p> <p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の100%)</p>		<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.22$分 MS(ESpos):$m/z=523.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: 0.009(6.06), 0.007(4.96), 0.950(7.55), 0.968(16.00), 0.987(7.84), 1.168(1.87), 1.233(1.40), 1.269(1.13), 1.604(1.17), 1.622(1.56), 1.630(1.41), 1.639(1.87), 1.648(1.62), 1.657(1.61), 1.665(1.81), 1.683(1.39), 1.854(1.34), 1.864(1.54), 1.873(1.55), 1.883(1.71), 1.889(1.50), 1.899(1.34), 1.908(1.20), 1.918(0.98), 2.327(0.87), 2.365(1.13), 2.523(1.71), 2.669(0.82), 2.709(1.03), 3.094(5.27), 4.232(0.96), 4.718(0.86), 4.742(1.43), 4.762(1.30), 7.102(1.57), 7.123(1.59), 7.312(1.54), 7.333(2.90), 7.349(1.59), 7.543(1.60), 7.550(1.63), 7.568(2.65), 7.592(1.70), 7.598(1.57), 7.803(1.81), 7.813(1.79), 7.827(1.76), 8.418(4.92), 8.440(4.73), 8.699(6.82), 8.707(6.06), 10.377(4.66), 10.401(4.47).$</p>	

【0434】

実施例101

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

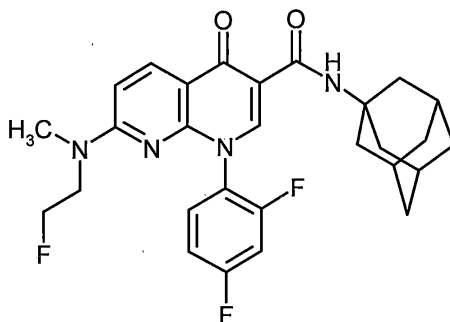
10

20

30

40

【化 2 4 9】



10

実施例42Aの化合物100mg (0.27mmol) を最初にDMF3mlに装入し、HATU121mg (0.32mmol) およびDIPEA110mg (0.85mmol) を添加し、混合物を20℃で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン56mg (0.37mmol) を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物46mg (理論値の34%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.38$ 分 ; $m/z = 511.3$ [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] : -0.013 (1.34), 0.003 (1.24), 1.229 (0.37), 1.667 (7.41), 1.983 (0.28), 2.052 (16.00), 2.322 (0.18), 2.664 (0.20), 3.021 (0.65), 3.157 (1.10), 3.170 (1.12), 3.612 (0.28), 4.069 (0.29), 4.082 (0.29), 4.328 (0.22), 4.438 (0.22), 5.749 (0.29), 6.938 (0.82), 6.961 (0.82), 7.291 (0.38), 7.295 (0.41), 7.311 (0.76), 7.316 (0.78), 7.331 (0.42), 7.337 (0.42), 7.536 (0.48), 7.543 (0.50), 7.562 (0.74), 7.566 (0.74), 7.585 (0.49), 7.592 (0.47), 7.761 (0.47), 7.776 (0.58), 7.783 (0.93), 7.798 (0.91), 7.804 (0.52), 7.819 (0.43), 8.279 (1.06), 8.302 (1.01), 8.495 (4.56), 9.916 (2.39)。

20

【0 4 3 5】

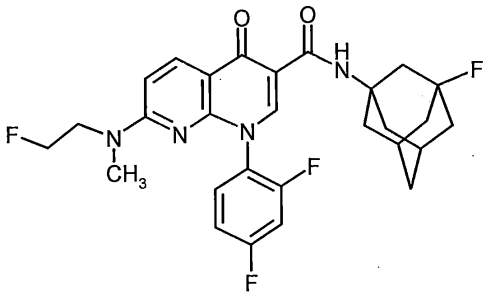
実施例101と同様に、実施例42Aの化合物を、適当なアミン (またはその塩) と記載される反応条件下で反応させることによって、表12に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

30

【0 4 3 6】

【表 15 A】

表12:

実施例		分析データ
102	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-フルオロエチル(メチル)アミノ]-N-(3-フルオロトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の90%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.24分 MS(ESpos):m/z=529.3[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,CDCl₃)δ[ppm]:0.017(0.33),0.078(0.23),1.043(1.05),1.059(1.12),1.232(0.17),1.581(16.00),1.632(0.29),1.890(0.44),1.948(0.36),2.051(0.26),2.081(0.54),2.137(0.36),2.380(0.77),2.450(0.14),2.794(0.14),2.893(0.23),2.965(0.30),3.136(1.37),3.607(0.16),4.304(0.19),4.421(0.19),6.695(0.88),6.718(0.90),7.006(0.36),7.027(0.73),7.047(0.71),7.066(0.19),7.333(0.20),7.347(0.23),7.355(0.27),7.369(0.27),7.529(0.15),8.453(0.81),8.476(0.78),8.636(1.49),10.081(0.46).</p>

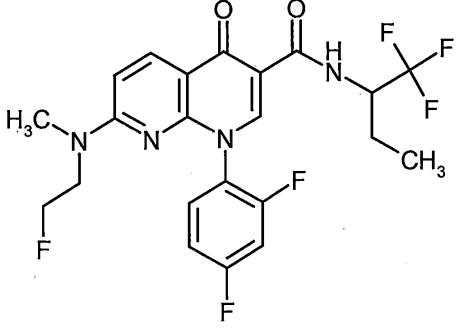
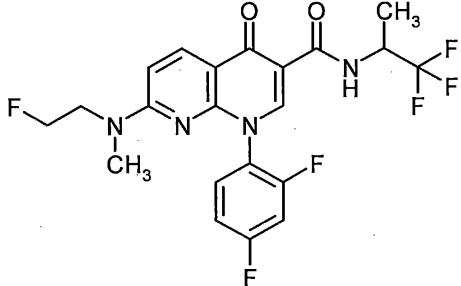
10

20

【表 15 B】

103	<p>1- (2,4-ジフルオロフェニル) -7- [(2-フルオロエチル) (メチル) アミノ] -4-オキソ-N-[(2S) -1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>	<p>LC-MS (方法2) : $R_t=2.81$分 MS(ESpos): $m/z=487.0[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: -0.150(1.09), -0.047(1.29), -0.039(1.70), -0.036(1.79), -0.034(1.99), -0.031(2.08), -0.029(2.31), -0.027(2.43), -0.024(2.68), -0.022(2.95), -0.019(3.40), -0.017(3.89), -0.014(4.70), -0.012(5.89), -0.009(12.50), -0.007(10.42), 0.004(3.50), 0.006(2.85), 0.007(6.27), 0.009(1.14), 0.146(0.86), 0.948(7.98), 0.966(16.00), 0.985(7.56), 1.146(0.53), 1.169(1.42), 1.243(0.90), 1.598(1.25), 1.617(1.59), 1.624(1.49), 1.633(1.96), 1.642(1.69), 1.652(1.62), 1.659(1.78), 1.677(1.33), 1.851(1.53), 1.860(1.67), 1.869(1.65), 1.879(1.82), 1.885(1.52), 1.895(1.39), 1.904(1.20), 1.913(1.01), 2.322(0.87), 2.327(1.15), 2.332(0.91), 2.366(1.73), 2.403(0.53), 2.416(0.72), 2.424(0.89), 2.518(4.50), 2.521(4.24), 2.665(0.61), 2.669(0.87), 2.674(0.60), 2.709(1.31), 3.040(1.83), 3.324(1.08), 3.327(0.74), 3.624(1.00), 4.334(0.70), 4.424(0.70), 4.710(0.98), 4.726(1.44), 4.749(1.41), 6.984(2.44), 7.007(2.46), 7.304(1.49), 7.326(2.78), 7.342(1.53), 7.347(1.53), 7.547(1.66), 7.554(1.78), 7.573(2.58), 7.576(2.63), 7.595(1.85), 7.602(1.70), 7.808(1.96), 7.816(1.71), 7.823(1.76), 7.830(1.89), 8.309(3.08), 8.331(3.03), 8.641(5.53), 8.647(5.09), 10.458(4.33), 10.482(4.24).</p>
		10
	(理論値の80%)	20
		30

【表 15 C】

<p>104</p>	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-フルオロエチル]-(メチル)アミノ]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の70%)</p>	<p>LC-MS (方法3) : $R_t=2.80$分 MS(ESpos):$m/z=487.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.150(1.38),-0.009(11.87),0.007(11.12),0.146(1.29),0.948(7.35),0.966(16.00),0.985(7.63),1.148(0.57),1.169(1.25),1.259(0.90),1.599(1.06),1.617(1.43),1.624(1.37),1.633(1.78),1.642(1.54),1.651(1.62),1.659(1.74),1.677(1.47),1.850(1.25),1.860(1.53),1.868(1.43),1.879(1.72),1.894(1.21),1.914(1.00),2.327(1.59),2.331(1.26),2.365(2.15),2.669(1.51),2.709(1.91),3.034(1.72),3.622(1.03),4.346(0.78),4.427(0.72),4.731(1.51),4.754(1.38),6.984(2.40),7.008(2.40),7.305(1.50),7.320(2.79),7.340(1.60),7.547(1.68),7.554(1.91),7.573(2.75),7.595(1.78),7.602(1.60),7.808(1.96),7.830(1.90),8.309(3.31),8.331(3.10),8.641(6.21),8.647(5.57),10.458(4.46),10.482(4.09).</p>
<p>105</p>	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-フルオロエチル]-(メチル)アミノ]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>後処理：水/1M塩酸水溶液を添加し、沈殿を濾別した。 (理論値の72%)</p>	<p>LC-MS (方法2) : $R_t=2.71$分 MS(ESpos):$m/z=473.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.150(0.75),-0.009(9.82),0.007(6.09),0.146(0.75),1.169(1.04),1.242(1.12),1.259(1.01),1.272(0.81),1.322(0.61),1.339(0.97),1.363(16.00),1.381(15.67),2.322(0.61),2.327(0.85),2.331(0.61),2.365(1.09),2.665(0.64),2.669(0.83),2.674(0.59),2.709(1.06),2.890(0.61),3.037(1.81),3.632(0.98),4.338(0.71),4.435(0.72),4.863(1.19),4.883(1.81),4.904(1.75),4.923(1.05),6.982(2.40),7.005(2.44),7.300(1.48),7.304(1.57),7.321(2.73),7.326(2.74),7.343(1.50),7.347(1.52),7.547(1.47),7.554(1.57),7.573(2.53),7.595(1.57),7.602(1.39),7.781(1.24),7.796(1.44),7.804(1.47),7.812(1.50),7.827(1.27),8.300(3.07),8.323(2.86),8.634(5.56),8.639(4.62),10.509(2.89),10.532(2.72).</p>

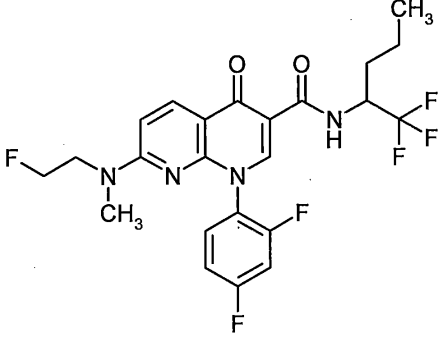
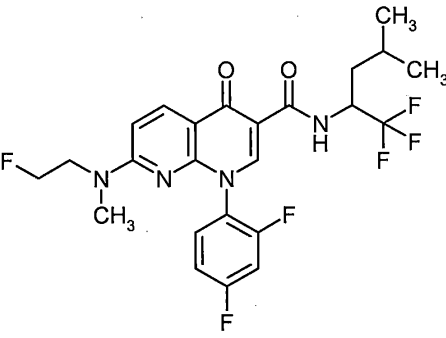
10

20

30

40

【表 15 D】

<p>106</p>	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-フルオロエチル) (メチル) アミノ]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロペンタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>後処理：水/1M塩酸水溶液を添加し、沈殿を濾別した。 (理論値の83%)</p>	<p>LC-MS (方法2) : $R_t=2.93$分 MS(ESpos):$m/z=501.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.009(3.94),0.007(3.37),0.881(0.92),0.893(7.30),0.912(16.00),0.930(8.22),1.168(1.40),1.243(1.28),1.259(1.19),1.273(1.01),1.298(0.80),1.316(1.26),1.322(1.31),1.338(1.79),1.353(1.95),1.371(1.81),1.389(1.27),1.409(1.09),1.430(1.25),1.442(1.60),1.462(1.43),1.594(0.71),1.606(0.76),1.621(1.05),1.628(1.78),1.640(1.35),1.654(1.83),1.667(1.25),1.677(0.98),1.690(0.77),1.739(1.00),1.748(1.15),1.765(1.62),1.772(1.74),1.780(1.38),1.790(1.48),1.796(1.09),2.523(0.94),2.890(0.90),3.040(1.77),3.616(0.94),3.626(0.96),4.324(0.71),4.443(0.69),4.773(0.86),4.792(1.43),4.816(1.45),4.834(0.81),6.983(2.47),7.006(2.53),7.298(1.43),7.302(1.51),7.319(2.85),7.324(2.87),7.340(1.55),7.345(1.59),7.545(1.73),7.551(1.83),7.570(2.71),7.574(2.69),7.593(1.86),7.600(1.73),7.790(1.08),7.810(2.21),7.828(2.23),7.847(0.94),8.305(3.19),8.327(3.09),8.641(6.69),10.453(4.58),10.477(4.39).</p>
<p>107</p>	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-フルオロエチル) (メチル) アミノ]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>後処理：水/1M塩酸水溶液を添加し、沈殿を濾別した。 (理論値の80%)</p>	<p>LC-MS (方法3) : $R_t=3.04$分 MS(ESpos):$m/z=515.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.009(6.42),0.007(4.09),0.883(13.44),0.895(14.22),0.941(15.51),0.956(16.00),1.168(2.55),1.562(3.80),1.589(3.13),1.644(4.16),1.671(5.56),1.698(2.43),2.365(0.82),2.669(0.70),2.709(0.89),3.040(2.45),3.617(1.28),4.438(0.95),4.816(1.94),6.982(3.12),7.005(3.15),7.301(2.00),7.322(3.69),7.338(1.98),7.542(2.15),7.549(2.23),7.568(3.47),7.591(2.21),7.597(2.11),7.794(1.99),7.816(3.88),7.831(3.84),7.853(1.76),8.302(4.18),8.324(4.00),8.648(13.72),10.450(5.71),10.474(5.53).</p>

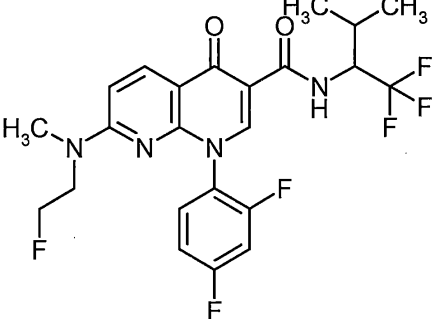
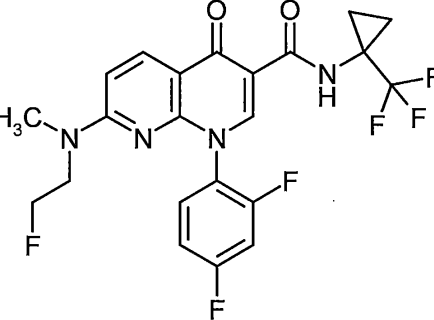
10

20

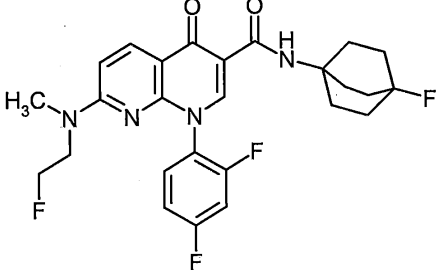
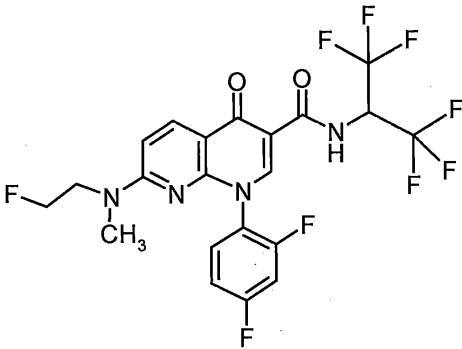
30

40

【表 15 E】

<p>108</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-フルオロエチル(メチル)アミノ]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>後処理：水/1M塩酸水溶液を添加し、沈殿を濾別した。 (理論値の99%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.22$分 MS(ESpos):$m/z=501.3[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, CDCl_3)\delta[ppm]: -0.00(0.10), 0.016(0.10), 0.077(0.05), 1.061(0.15), 1.079(0.15), 1.136(0.13), 1.153(0.13), 1.587(16.00), 2.285(0.01), 2.302(0.02), 2.312(0.02), 2.329(0.01), 2.450(0.03), 2.794(0.03), 2.892(0.13), 2.965(0.16), 3.144(0.11), 3.612(0.01), 3.641(0.01), 4.309(0.02), 4.419(0.02), 4.783(0.02), 4.806(0.01), 6.711(0.09), 6.734(0.09), 7.006(0.04), 7.022(0.02), 7.043(0.05), 7.063(0.05), 7.085(0.01), 7.352(0.02), 7.366(0.02), 7.374(0.03), 7.387(0.03), 7.394(0.02), 7.409(0.01), 7.529(0.04), 8.025(0.02), 8.490(0.08), 8.513(0.07), 8.697(0.13), 10.550(0.02), 10.575(0.02).$</p>	<p>10</p>
<p>109</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-フルオロエチル(メチル)アミノ]-4-オキソ-N-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>後処理：水/1M塩酸水溶液を添加し、沈殿を濾別した。 (理論値の75%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.11$分 MS(ESpos):$m/z=485.3[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, CDCl_3)\delta[ppm]: 0.001(0.18), 0.017(0.17), 0.078(0.11), 1.223(0.13), 1.237(0.14), 1.267(0.05), 1.355(0.04), 1.371(0.06), 1.392(0.32), 1.417(0.04), 1.573(16.00), 2.449(0.06), 2.794(0.06), 2.893(0.04), 2.965(0.05), 3.140(0.36), 3.607(0.05), 3.620(0.05), 3.633(0.05), 4.307(0.06), 4.419(0.06), 6.705(0.26), 6.728(0.27), 7.006(0.08), 7.016(0.07), 7.030(0.07), 7.039(0.18), 7.048(0.04), 7.059(0.19), 7.080(0.06), 7.339(0.06), 7.353(0.07), 7.361(0.09), 7.375(0.09), 7.528(0.06), 8.449(0.23), 8.472(0.22), 8.673(0.43), 10.596(0.15).$</p>	<p>20</p> <p>30</p>

【表 15 F】

<p>110</p>	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-7-[(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>後処理：水/1M塩酸水溶液を添加し、沈殿を濾別した。 (理論値の88%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.18$分 MS(ESpos):$m/z=503.3[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]:0.00 0(0.20),0.017(0.21),0.078(0.12),1.041(0.05),1.576(16.00),1.937(0.17),1.952(0.31),1.967(0.31),1.978(0.34),1.992(0.22),2.235(0.38),2.246(0.30),2.257(0.35),2.276(0.29),2.450(0.07),2.602(0.03),2.635(0.12),2.639(0.07),2.641(0.05),2.644(0.05),2.794(0.06),2.965(0.03),3.132(0.41),3.565(0.04),3.602(0.05),3.613(0.05),3.627(0.04),3.667(0.04),4.298(0.06),4.415(0.06),6.690(0.33),6.713(0.33),6.998(0.05),7.006(0.14),7.018(0.07),7.026(0.24),7.034(0.05),7.046(0.25),7.053(0.08),7.066(0.06),7.075(0.04),7.256(0.06),7.260(0.13),7.281(0.08),7.290(0.04),7.294(0.03),7.325(0.07),7.339(0.08),7.347(0.10),7.361(0.09),7.382(0.05),7.529(0.08),8.439(0.32),8.462(0.30),8.618(0.60),9.956(0.16).</p>
<p>111</p>	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ]-N-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の17%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.23$分 MS(ESpos):$m/z=527.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]:0.00 2(0.57),0.018(0.49),0.079(0.13),1.557(16.00),2.450(0.09),2.794(0.09),3.151(0.37),3.613(0.07),3.648(0.07),4.305(0.07),4.432(0.06),5.309(0.16),5.568(0.07),5.586(0.08),5.593(0.07),5.603(0.06),5.611(0.09),5.628(0.07),6.733(0.46),6.756(0.47),7.006(0.13),7.032(0.08),7.039(0.11),7.053(0.09),7.060(0.30),7.081(0.32),7.088(0.10),7.100(0.08),7.357(0.09),7.372(0.11),7.379(0.13),7.394(0.13),7.529(0.14),8.481(0.36),8.503(0.35),8.689(0.72),11.267(0.13),11.293(0.12).</p>

10

20

30

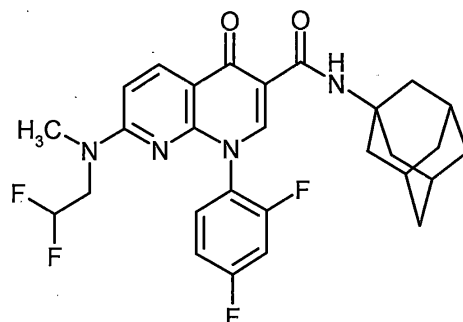
【0437】

実施例112

7-[(2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.^{1^3}.7]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

40

【化250】



10

実施例48Aの化合物278mg (0.7mmol) を最初にDMF7.9mlに装入し、HATU321mg (0.84mmol) およびDIPEA291mg (2.3mmol) を添加し、混合物を20℃で30分間撹拌した。次いで、1-アダマンタンアミン149mg (1.0mmol) を添加し、混合物を20℃で1時間撹拌した。その後、1M塩酸水溶液1mlを添加し、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配 + 0.1% 酢酸) を介して精製した。これにより、標記化合物65mg (理論値の18%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.35$ 分 ; $m/z = 529.2$ [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] : 1.669 (7.89), 1.946 (0.40), 1.983 (0.31), 2.055 (16.00), 3.077 (0.90), 3.157 (2.88), 3.170 (2.96), 3.725 (0.36), 4.056 (0.31), 4.069 (0.86), 4.082 (0.84), 4.095 (0.30), 6.993 (0.69), 7.016 (0.72), 7.297 (0.40), 7.319 (0.79), 7.336 (0.55), 7.540 (0.45), 7.547 (0.47), 7.569 (0.76), 7.589 (0.47), 7.595 (0.45), 7.770 (0.42), 7.786 (0.53), 7.792 (0.85), 7.807 (0.85), 7.814 (0.51), 7.829 (0.39), 8.339 (1.00), 8.361 (0.98), 8.531 (3.55), 9.880 (2.28)。

20

【0438】

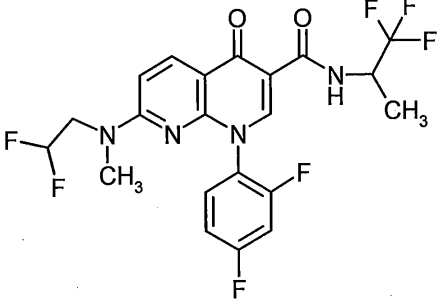
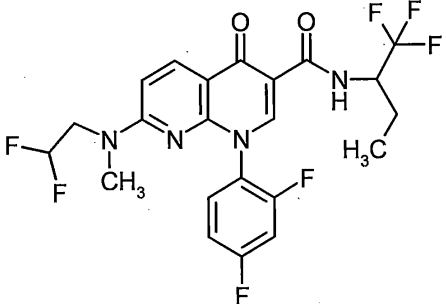
実施例112と同様に、実施例48Aの化合物を、適当なアミン (またはその塩) と記載される反応条件下で反応させることによって、表13に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

30

【0439】

【表 16 A】

表13:

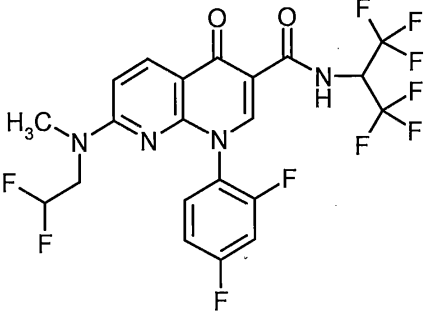
実施例		分析データ
113	<p>rac-7-[(2,2-ジフルオロエチル) (メチル) アミノ]-1- (2,4-ジフルオロフェニル) -4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の6%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.15$分 MS(ESpos):$m/z=491.3[M+H]^+$ 1H-NMR(500 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:-0.120(1.57),-0.007(16.00),0.006(12.71),0.116(1.53),1.235(0.81),1.368(14.07),1.382(14.02),2.361(1.27),2.635(1.20),3.101(1.58),3.725(0.75),4.890(1.59),4.907(1.60),5.753(2.66),7.038(1.51),7.311(1.38),7.328(2.64),7.340(1.37),7.559(1.33),7.577(2.44),7.597(1.28),7.790(1.10),7.802(1.56),7.820(1.63),7.833(1.19),8.362(2.37),8.380(2.31),8.672(5.13),8.679(4.44),10.466(2.23),10.483(2.24).</p>
114	<p>rac-7-[(2,2-ジフルオロエチル) (メチル) アミノ]-1- (2,4-ジフルオロフェニル) -4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の92%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.19$分 MS(ESpos):$m/z=505.3[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:-0.009(9.63),0.007(5.71),0.949(7.95),0.968(16.00),0.986(7.83),1.168(1.61),1.233(1.29),1.602(1.28),1.620(1.68),1.627(1.58),1.637(1.99),1.645(1.79),1.655(1.61),1.662(1.90),1.680(1.38),1.853(1.46),1.862(1.53),1.871(1.72),1.881(1.90),1.897(1.44),1.907(1.21),1.916(1.03),2.327(1.14),2.365(1.46),2.669(0.91),2.709(1.20),2.730(1.72),2.890(2.25),3.091(5.58),3.217(0.83),3.709(1.38),4.739(1.64),4.754(1.48),7.038(2.31),7.060(2.27),7.307(1.80),7.328(3.19),7.344(1.75),7.550(1.92),7.556(2.06),7.576(3.05),7.598(1.88),7.605(1.79),7.792(1.12),7.814(2.41),7.837(2.18),8.368(3.55),8.390(3.37),8.680(6.43),8.686(5.75),10.412(4.34),10.436(4.22).</p>

10

20

30

【表 16 B】

115	<p>7-[(2,2-ジフルオロエチル) (メチル) アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の17%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.24$分 MS(ESpos):$m/z=545.0[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, CDCl_3)\delta$[ppm]:1.269(0.10), 1.557(16.00), 2.054(0.15), 3.190(1.17), 3.597(0.09), 3.667(0.09), 5.611(0.17), 6.766(0.51), 6.789(0.52), 7.065(0.14), 7.083(0.36), 7.102(0.33), 7.120(0.12), 7.350(0.12), 7.371(0.15), 7.385(0.17), 8.536(0.49), 8.558(0.47), 8.723(0.89), 11.191(0.17), 11.215(0.18).</p>
-----	--	---

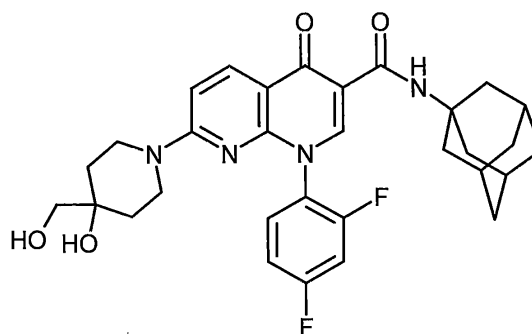
10

【 0 4 4 0 】

実施例116

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 2 5 1】



30

実施例58Aの化合物30mg (0.07mmol) を最初にDMF0.8mlに装入し、HATU32mg (0.08mmol) およびDIPEA29mg (0.22mmol) を添加し、混合物を20℃で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン15mg (0.1mmol) を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物6mg (理論値の15%) が得られた。

40

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.14$ 分 ; $m/z = 565.2 [M+H]^+$.

$^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)$ [ppm] : -0.150(0.51) , -0.009(4.42) , 0.007(3.91) , 0.146(0.50) , 1.146(0.38) , 1.234(0.81) , 1.322(0.81) , 1.450(0.78) , 1.670(7.49) , 2.055(16.00) , 2.327(0.82) , 2.365(1.03) , 2.669(0.87) , 2.709(1.05) , 3.083(0.65) , 3.136(2.56) , 3.150(2.63) , 3.899(0.89) , 4.287(2.59) , 4.550(1.22) , 5.753(5.06) , 7.062(1.93) , 7.085(1.95) , 7.302(0.43) , 7.324(0.82) , 7.348(0.44) , 7.553(0.53) , 7.576(0.76) , 7.595(0.52) , 7.602(0.53) , 7.760(0.50) , 7.781(1.00) , 7.796(1.00) , 7.818(0.47) , 8.225(2.67) , 8.248(2.48) , 8.468(5.33) , 9.938(2.87) .

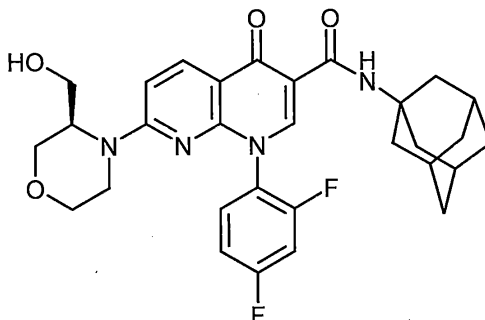
50

【0441】

実施例117

1 - (2,4-ジフルオロフェニル) - 7 - [(3R) - 3 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - イル] - 4 - オキソ - N - (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ - 1 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化252】



10

実施例53Aの化合物117mg (0.28mmol) を最初にDMF3.2mlに装入し、HATU128mg (0.34mmol) およびDIPEA116mg (0.9mmol) を添加し、混合物を20℃で30分間撹拌した。次いで、1-アダマンタンアミン60mg (0.4mmol) を添加し、混合物を20℃で2時間撹拌した。その後、1M塩酸水溶液1mlを添加し、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配 + 0.1%ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物24mg (理論値の15%) が得られた。

20

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.18$ 分 ; $m/z = 551.2 [M+H]^+$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) [ppm] : 0.001 (0.73) , 0.017 (0.73) , 1.233 (2.05) , 1.430 (0.33) , 1.562 (16.00) , 1.693 (0.38) , 1.724 (1.25) , 1.745 (1.30) , 1.775 (0.35) , 2.120 (1.10) , 2.180 (3.88) , 3.262 (0.20) , 3.537 (0.28) , 3.564 (0.26) , 3.594 (0.26) , 3.780 (0.43) , 3.949 (0.23) , 4.028 (0.38) , 4.059 (0.53) , 5.309 (0.70) , 6.568 (0.24) , 6.764 (0.32) , 6.787 (0.33) , 7.006 (0.26) , 7.040 (0.58) , 7.060 (0.66) , 7.078 (0.27) , 7.375 (0.24) , 7.529 (0.23) , 8.470 (1.03) , 8.493 (0.99) , 8.650 (0.95) , 9.856 (0.49) .

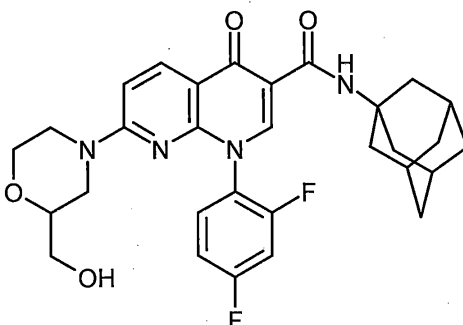
30

【0442】

実施例118

rac - 1 - (2,4-ジフルオロフェニル) - 7 - [2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - イル] - 4 - オキソ - N - (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ - 1 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化253】



40

実施例51Aの化合物60mg (0.14mmol) を最初にDMF1.6mlに装入し、HATU66mg (0.17mmol) およびDIPEA60mg (0.46mmol) を添加し、混合物を20℃で30分間撹拌した。次いで、1-アダマンタンアミン30mg (0.2mmol) を添加し、混合物を20℃で2時間撹拌した。その

50

後、1M塩酸水溶液1mlを添加し、混合物を分取HPLC（溶離液：アセトニトリル／水勾配+0.1%ギ酸）を介して精製した。これにより、標記化合物28mg（理論値の35%）が得られた。

LC-MS（方法1）： $R_t = 1.18$ 分； $m/z = 551.2$ [M+H]⁺。

¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃） [ppm]：-0.139（0.05）, 0.002（0.46）, 0.018（0.36）, 0.079（0.09）, 0.156（0.04）, 1.233（0.14）, 1.251（0.34）, 1.269（0.70）, 1.287（0.34）, 1.560（16.00）, 1.693（0.12）, 1.724（0.41）, 1.745（0.42）, 1.776（0.12）, 1.830（0.08）, 2.054（1.26）, 2.121（0.37）, 2.181（1.27）, 2.450（0.04）, 2.865（0.05）, 2.886（0.05）, 3.003（0.05）, 3.037（0.05）, 3.568（0.12）, 3.580（0.12）, 3.595（0.15）, 3.609（0.15）, 3.624（0.10）, 3.651（0.07）, 3.907（0.10）, 3.941（0.14）, 3.957（0.14）, 3.986（0.13）, 4.105（0.10）, 4.123（0.29）, 4.140（0.28）, 4.159（0.09）, 6.746（0.31）, 6.769（0.32）, 7.006（0.14）, 7.031（0.21）, 7.051（0.21）, 7.069（0.07）, 7.349（0.08）, 7.364（0.08）, 7.371（0.11）, 7.384（0.10）, 7.392（0.06）, 7.406（0.05）, 7.529（0.10）, 8.469（0.34）, 8.492（0.33）, 8.659（0.60）, 9.865（0.20）

10

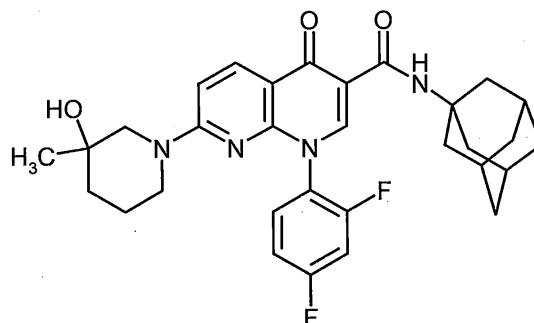
【0443】

実施例119

rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

20

【化254】



30

実施例54Aの化合物100mg（0.23mmol）を最初にDMF2.6mlに装入し、HATU103mg（0.3mmol）およびDIPEA94mg（0.73mmol）を添加し、混合物を20℃で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン48mg（0.32mmol）を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。その後、1M塩酸水溶液1mlで混合物をpH7に調整し、分取HPLC（溶離液：アセトニトリル／水勾配+0.1%ギ酸）を介して精製した。これにより、標記化合物110mg（理論値の88%）が得られた。

LC-MS（方法1）： $R_t = 1.28$ 分； $m/z = 549.4$ [M+H]⁺。

40

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆） [ppm]：-0.009（1.67）, 0.007（1.02）, 0.992（1.31）, 1.017（1.70）, 1.086（0.32）, 1.094（0.32）, 1.104（0.31）, 1.146（0.33）, 1.168（1.13）, 1.236（0.84）, 1.269（0.74）, 1.521（1.16）, 1.584（0.75）, 1.615（0.51）, 1.669（7.59）, 1.746（0.53）, 1.826（0.43）, 2.053（16.00）, 2.366（0.23）, 2.523（0.75）, 2.689（0.26）, 2.709（0.23）, 2.730（1.08）, 2.890（1.46）, 3.085（0.20）, 3.150（0.25）, 3.228（0.50）, 3.263（0.70）, 3.407（0.23）, 3.615（0.34）, 4.366（0.89）, 4.379（1.15）, 7.021（1.80）, 7.044（1.80）, 7.305（0.43）, 7.324（0.76）, 7.343（0.41）, 7.547（0.47）, 7.554（0.49）, 7.572（0.73）, 7.595（0.44）, 7.602（0.39）, 7.756（0.31）, 7.772（0.59）, 7.7

50

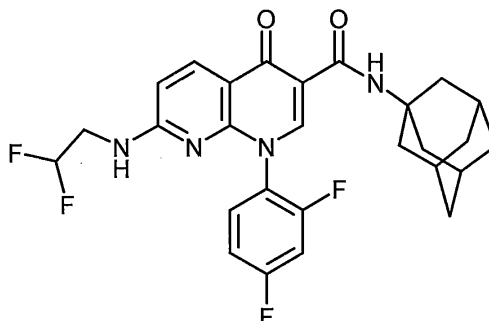
93 (0.57), 8.185 (2.02), 8.208 (1.86), 8.453 (4.93), 8.464 (0.25),
9.935 (0.21), 9.957 (2.41).

【0444】

実施例120

7-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化255】



10

実施例49Aの化合物130mg (0.23mmol、純度67%)を最初にDMF2.6mlに装入し、HATU10
5mg (0.28mmol) およびDIPEA95mg (0.73mmol)を添加し、混合物を20℃で30分間撹拌し
た。次いで、1-アダマンタンアミン49mg (0.32mmol)を添加し、混合物を20℃で2時間
撹拌した。その後、1M塩酸水溶液1mlを添加し、混合物を分取HPLC(溶離液:アセトニト
リル/水勾配+0.1%ギ酸)を介して精製した。これにより、標記化合物99mg(理論値の
84%)が得られた。

20

LC-MS(方法1): $R_t = 1.28$ 分; $m/z = 515.3$ [M+H]⁺。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) [ppm]: 0.002 (1.20), 0.018 (1.39), 0.921 (0.24), 0.935 (0.24), 1.557 (16.00), 1.694 (0.36), 1.725 (1.30), 1.746 (1.36), 1.778 (0.36), 2.054 (0.23), 2.122 (1.14), 2.182 (4.00), 3.495 (1.71), 3.507 (1.69), 3.529 (0.20), 3.540 (0.21), 5.195 (0.31), 5.542 (0.21), 5.672 (0.22), 5.683 (0.42), 5.693 (0.20), 5.824 (0.20), 6.561 (1.16), 6.583 (1.18), 7.006 (0.25), 7.033 (0.30), 7.048 (0.53), 7.053 (0.54), 7.067 (0.57), 7.072 (0.46), 7.085 (0.26), 7.259 (0.44), 7.342 (0.24), 7.356 (0.27), 7.363 (0.33), 7.376 (0.36), 7.385 (0.24), 7.398 (0.20), 7.529 (0.25), 8.441 (1.07), 8.463 (1.04), 8.678 (1.99), 9.832 (0.56)。

30

【0445】

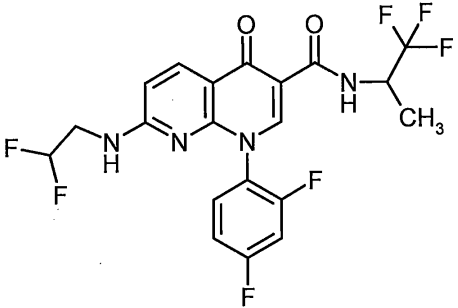
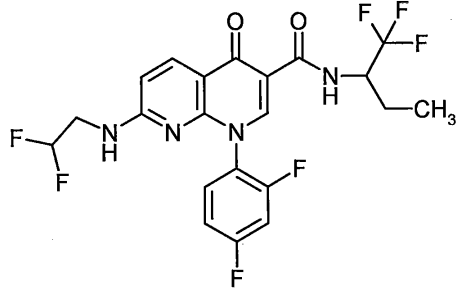
実施例120と同様に、実施例49Aの化合物を、適当なアミン(またはその塩)と記載される反応条件下で反応させることによって、表14に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【0446】

40

【表 17 A】

表14:

実施例		分析データ
121	<p>rac-7-[(2,2-ジフルオロエチル) アミノ]- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ- N-[1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1, 4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキ サミド</p>  <p>(理論値の90%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.06分 MS(ESpos):m/z=477.2[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,CDCl₃)δ[ppm]:0.01 7(1.03),0.079(0.26),1.251(0.34),1.269(0. 70),1.287(0.39),1.451(6.74),1.469(6.79), 1.568(16.00),2.054(1.31),2.451(0.23),3.4 99(0.63),3.536(0.64),4.122(0.29),4.140(0. .28),4.899(0.41),4.918(0.64),4.937(0.63), 4.955(0.39),5.279(1.13),5.309(0.61),5.54 2(0.54),5.673(0.56),5.683(1.08),5.693(0. 54),5.824(0.52),6.593(3.50),6.615(3.54), 7.006(0.26),7.049(0.54),7.056(0.78),7.07 5(2.30),7.094(2.15),7.112(0.69),7.377(0. 78),7.398(0.72),7.529(0.24),8.444(3.15), 8.466(3.09),8.713(3.35),10.386(0.98),10. 410(0.97).</p>
122	<p>rac-7-[(2,2-ジフルオロエチル) アミノ]- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ- N-[1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4- ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサ ミド</p>  <p>(理論値の82%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.11分 MS(ESpos):m/z=491.2[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,CDCl₃)δ[ppm]:0.001 (0.67),0.017(0.70),0.079(0.19),1.055(0.5 5),1.074(1.22),1.092(0.61),1.563(16.00), 1.704(0.09),1.723(0.11),1.730(0.10),1.74 0(0.14),1.748(0.12),1.758(0.12),1.765(0. 14),1.784(0.11),1.936(0.09),1.947(0.10), 1.954(0.11),1.966(0.11),1.982(0.09),2.44 9(0.13),2.794(0.14),3.507(0.13),3.538(0. 12),4.751(0.11),4.761(0.10),4.769(0.10), 4.779(0.11),5.259(0.11),5.272(0.18),5.30 9(0.26),5.544(0.10),5.674(0.11),5.685(0. 21),5.695(0.11),5.825(0.11),6.594(0.73), 6.616(0.76),7.006(0.16),7.050(0.10),7.05 6(0.14),7.076(0.41),7.095(0.35),7.101(0. 21),7.113(0.12),7.365(0.12),7.386(0.15), 7.400(0.16),7.406(0.12),7.529(0.16),8.45 0(0.69),8.471(0.67),8.722(0.95),10.309(0. .19),10.332(0.19).</p>

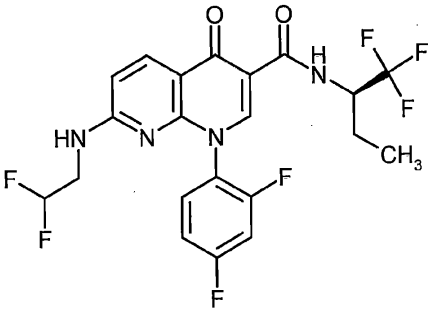
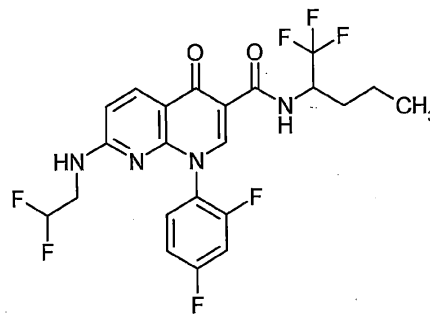
10

20

30

40

【表 17 B】

<p>123</p>	<p>7-[(2,2-ジフルオロエチル) アミノ]-1- (2,4-ジフルオロフェニル) -4-オキソ-N-[(2R) -1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の57%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.07$分 MS(ESpos):$m/z=491.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: 0.150(0.74), -0.009(10.07), 0.007(5.25), 0.145(0.82), 0.944(7.49), 0.963(16.00), 0.981(7.84), 1.156(1.80), 1.174(3.56), 1.192(1.78), 1.597(1.15), 1.615(1.63), 1.623(1.41), 1.632(1.89), 1.641(1.58), 1.650(1.56), 1.658(1.75), 1.676(1.37), 1.849(1.38), 1.859(1.62), 1.867(1.55), 1.877(1.76), 1.883(1.53), 1.894(1.40), 1.903(1.14), 1.913(0.95), 1.987(6.41), 2.327(0.95), 2.365(0.89), 2.558(0.69), 2.664(0.75), 2.669(1.03), 2.709(0.91), 3.402(2.56), 4.020(1.51), 4.038(1.49), 4.732(1.51), 4.746(1.41), 5.640(0.74), 5.779(1.39), 5.922(0.72), 6.782(4.45), 6.805(4.51), 7.305(1.56), 7.327(2.88), 7.343(1.55), 7.549(1.71), 7.556(1.80), 7.575(2.74), 7.598(1.73), 7.604(1.59), 7.815(2.18), 7.824(1.83), 7.829(1.78), 7.837(2.02), 8.254(6.67), 8.276(6.39), 8.321(1.84), 8.641(5.85), 8.646(5.13), 10.457(4.94), 10.481(4.71).$</p>
<p>124</p>	<p>7-[(2,2-ジフルオロエチル) アミノ]-1- (2,4-ジフルオロフェニル) -4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロペンタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の71%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.20$分 MS(ESpos):$m/z=505.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: 0.005(1.90), 0.890(6.75), 0.909(15.05), 0.927(7.74), 1.156(4.23), 1.173(8.48), 1.191(4.30), 1.312(0.96), 1.329(1.40), 1.348(1.72), 1.367(1.56), 1.385(1.04), 1.404(0.88), 1.424(1.11), 1.437(1.48), 1.457(1.31), 1.472(0.74), 1.592(0.61), 1.604(0.65), 1.618(0.92), 1.627(1.59), 1.639(1.22), 1.653(1.70), 1.664(1.18), 1.676(0.88), 1.688(0.67), 1.737(0.88), 1.746(1.04), 1.763(1.53), 1.769(1.62), 1.779(1.26), 1.787(1.38), 1.812(0.55), 1.987(16.00), 3.366(1.27), 3.403(2.26), 3.438(1.27), 4.001(1.31), 4.019(3.84), 4.037(3.80), 4.055(1.25), 4.771(0.78), 4.790(1.36), 4.814(1.37), 4.832(0.75), 5.638(0.66), 5.780(1.31), 5.921(0.65), 6.781(4.18), 6.803(4.27), 7.299(1.29), 7.303(1.36), 7.320(2.62), 7.325(2.71), 7.341(1.46), 7.346(1.44), 7.546(1.54), 7.553(1.57), 7.572(2.53), 7.576(2.52), 7.594(1.60), 7.601(1.51), 7.797(1.02), 7.817(2.15), 7.835(2.14), 7.854(0.92), 8.250(6.07), 8.272(5.87), 8.319(1.69), 8.640(6.16), 10.453(4.66), 10.477(4.50).$</p>

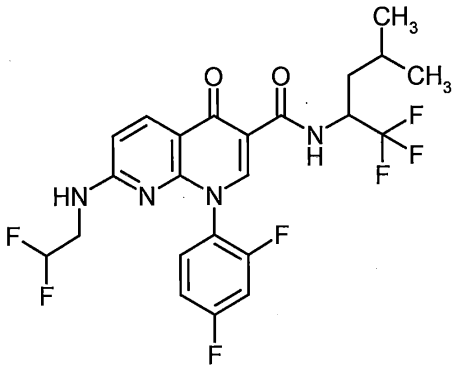
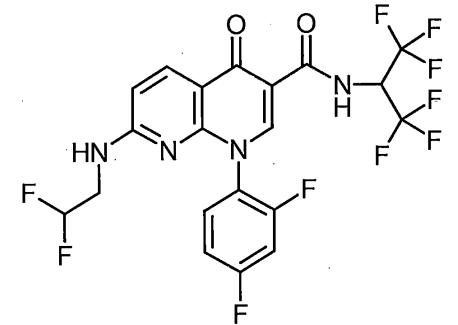
10

20

30

40

【表17C】

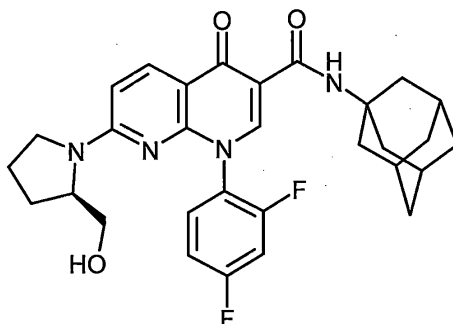
<p>125</p>	<p>rac-7-[(2,2-ジフルオロエチル) アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の96%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.22$分 MS(ESpos):$m/z=519.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]:0.00 1(0.59),0.017(0.56),0.954(2.22),0.963(2.28),0.970(2.57),0.984(4.16),1.001(3.93),1.251(1.68),1.269(3.42),1.287(1.71),1.568(16.00),1.616(0.64),1.625(0.38),1.643(0.48),1.708(0.48),1.719(0.63),1.737(0.50),1.747(0.87),1.753(0.56),1.766(0.35),1.775(0.61),1.782(0.64),1.790(0.37),1.799(0.40),2.054(6.64),3.502(0.44),3.538(0.43),3.546(0.42),3.553(0.36),4.104(0.50),4.122(1.47),4.140(1.45),4.158(0.48),4.892(0.37),4.897(0.34),4.916(0.37),5.255(0.47),5.270(0.87),5.285(0.44),5.542(0.38),5.673(0.38),5.683(0.74),5.693(0.38),5.824(0.37),6.592(2.49),6.614(2.55),7.051(0.40),7.071(1.29),7.091(1.19),7.109(0.35),7.364(0.49),7.379(0.56),7.386(0.68),7.400(0.67),7.407(0.44),7.421(0.34),8.442(2.11),8.464(2.05),8.725(2.43),10.256(0.68),10.280(0.67).</p>
<p>126</p>	<p>7-[(2,2-ジフルオロエチル) アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(1,1,1,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水 勾配+0.1%ギ酸) を介した精製。 (理論値の70%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.17$分 MS(ESpos):$m/z=531.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]:0.00 2(1.44),0.018(1.22),1.251(0.71),1.269(1.54),1.287(0.74),1.557(16.00),2.054(2.72),3.479(0.46),3.493(0.41),3.501(0.69),3.516(0.89),3.528(0.69),3.537(0.74),3.547(0.81),3.552(0.81),3.563(0.70),3.583(0.40),3.589(0.39),4.123(0.59),4.141(0.59),5.294(1.00),5.309(1.40),5.544(0.71),5.554(0.41),5.566(0.63),5.584(0.82),5.591(0.71),5.601(0.65),5.609(0.84),5.626(0.60),5.674(0.67),5.685(1.33),5.695(0.66),5.825(0.65),6.615(4.34),6.637(4.44),7.065(0.66),7.071(1.01),7.089(2.38),7.096(1.19),7.108(2.23),7.116(1.30),7.126(0.83),7.129(0.72),7.133(0.46),7.136(0.50),7.371(0.88),7.385(0.97),7.393(1.05),7.407(1.17),7.414(0.71),7.428(0.61),8.465(3.85),8.486(3.76),8.720(6.71),11.176(1.18),11.201(1.17).</p>

【0447】

実施例127

rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 2 5 6】



10

実施例52Aの化合物100mg (0.25mmol) を最初にDMF2.8mlに装入し、HATU114mg (0.3mmol) およびDIPEA103mg (0.8mmol) を添加し、混合物を20℃で30分間撹拌した。次いで、1-アダマンタンアミン49mg (0.32mmol) を添加し、混合物を20℃で2時間撹拌した。その後、1M塩酸水溶液1mlを添加し、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配 + 0.1% 酢酸) を介して精製した。これにより、標記化合物76mg (理論値の57%) が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.27$ 分 ; $m/z = 535.3 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] : -0.150 (1.22), -0.009 (14.65), 0.007 (10.98), 0.018 (0.98), 0.025 (0.54), 0.058 (0.18), 0.083 (0.13), 0.146 (1.22), 1.146 (0.44), 1.168 (0.21), 1.225 (0.57), 1.243 (2.78), 1.259 (2.59), 1.273 (1.71), 1.355 (0.26), 1.586 (0.40), 1.670 (7.56), 1.752 (0.51), 1.827 (0.87), 1.926 (0.77), 2.055 (16.00), 2.137 (0.14), 2.274 (0.14), 2.322 (0.73), 2.327 (0.95), 2.332 (0.68), 2.365 (1.41), 2.390 (0.22), 2.523 (4.43), 2.559 (0.82), 2.669 (0.94), 2.674 (0.67), 2.689 (0.41), 2.709 (1.31), 2.730 (0.71), 2.890 (1.05), 3.129 (0.49), 3.139 (0.52), 3.147 (0.50), 3.157 (0.47), 3.427 (0.20), 3.466 (0.24), 3.600 (0.16), 3.616 (0.21), 3.625 (0.18), 3.958 (0.15), 4.340 (0.14), 4.462 (0.13), 6.705 (0.26), 6.867 (0.15), 7.278 (0.46), 7.299 (0.76), 7.317 (0.42), 7.547 (0.39), 7.731 (0.37), 7.753 (0.65), 7.769 (0.65), 7.889 (0.12), 7.954 (0.13), 8.019 (0.12), 8.239 (0.99), 8.261 (0.85), 8.471 (2.45), 9.962 (2.29)

20

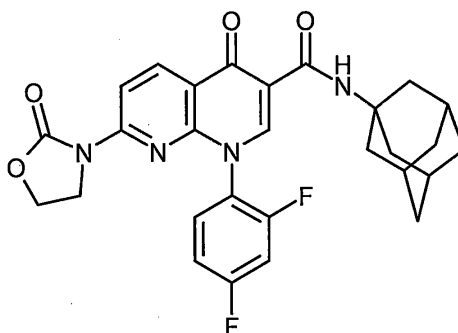
30

【0448】

実施例128

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 2 5 7】



40

実施例61Aの化合物28mg (0.04mmol、純度59% (HPLC)) を最初にDMF1mlに装入し、HA

50

TU24mg (0.06mmol) およびDIPEA18mg (0.14mmol) を添加し、混合物を20 で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン12mg (0.08mmol) を添加し、混合物を23 で9時間攪拌した。混合物を13時間放置し、次いで、分取HPLC (溶離液：アセトニトリル/水勾配+0.1% 酢酸) を介して精製した。これにより、標記化合物12mg (理論値の54%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.30$ 分 ; $m/z = 521.2 [M+H]^+$ 。

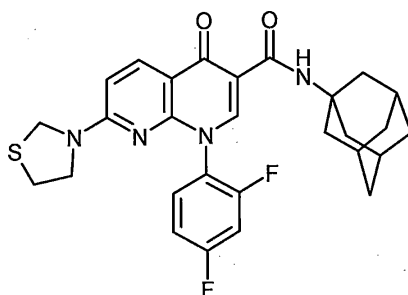
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] : -0.150 (1.16) , -0.009 (10.40) , 0.007 (9.44) , 0.016 (0.60) , 0.021 (0.38) , 0.146 (1.19) , 1.680 (5.04) , 2.072 (16.00) , 2.322 (0.58) , 2.327 (0.93) , 2.331 (0.68) , 2.366 (1.10) , 2.520 (1.96) , 2.523 (2.04) , 2.525 (1.76) , 2.558 (0.72) , 2.560 (0.57) , 2.563 (0.46) , 2.565 (0.45) , 2.660 (0.41) , 2.664 (0.63) , 2.669 (0.93) , 2.674 (0.61) , 2.709 (1.14) , 3.285 (0.67) , 3.711 (0.38) , 3.730 (0.79) , 3.753 (0.82) , 3.771 (0.39) , 4.356 (0.52) , 4.377 (0.83) , 4.385 (0.86) , 4.397 (0.50) , 4.405 (0.50) , 7.353 (0.60) , 7.565 (0.42) , 7.598 (0.52) , 7.613 (0.40) , 7.620 (0.40) , 7.827 (0.41) , 7.842 (0.43) , 7.849 (0.71) , 7.864 (0.73) , 7.871 (0.38) , 8.265 (2.34) , 8.287 (2.47) , 8.678 (2.58) , 8.700 (2.77) , 8.703 (4.30) , 9.720 (1.95) .

【0449】

実施例129

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(1,3-チアゾリジン-3-イル)-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化258】



実施例59Aの化合物200mg (0.26mmol) を最初にDMF5.8mlに装入し、HATU235mg (0.62mmol) およびDIPEA212mg (1.64mmol) を添加し、混合物を20 で30分間攪拌した。次いで、1-アダマンタンアミン109mg (0.72mmol) を添加し、混合物を20 で2時間攪拌した。その後、混合物を分取HPLC (溶離液：アセトニトリル/水勾配+0.1% 酢酸) を介して精製した。これにより、標記化合物130mg (理論値の48%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.48$ 分 ; $m/z = 523.2 [M+H]^+$ 。

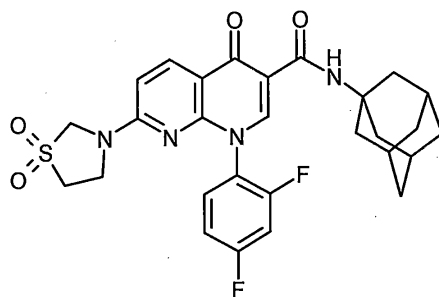
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] : -0.009 (1.08) , -0.001 (16.00) , 0.007 (0.50) , 1.672 (1.96) , 1.987 (0.08) , 2.058 (4.16) , 3.084 (0.32) , 3.099 (0.63) , 3.115 (0.32) , 3.161 (0.22) , 3.174 (0.23) , 3.614 (0.33) , 4.419 (0.44) , 6.885 (0.59) , 6.907 (0.60) , 7.303 (0.12) , 7.319 (0.21) , 7.346 (0.11) , 7.546 (0.14) , 7.553 (0.15) , 7.572 (0.20) , 7.594 (0.14) , 7.601 (0.13) , 7.775 (0.14) , 7.789 (0.17) , 7.796 (0.26) , 7.811 (0.25) , 7.833 (0.12) , 8.330 (0.74) , 8.353 (0.68) , 8.515 (1.27) , 9.898 (0.67) .

【0450】

実施例130

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(1,1-ジオキシド-1,3-チアゾリジン-3

-イル) - 4 - オキソ - N - (トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカ - 1 - イル) - 1,4 - ジ
ヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 2 5 9】



10

実施例129の化合物98mg (0.19mmol) を最初にジオキサン1.4mlおよび水0.7mlに装入し、リン酸水素二カリウム98mg (0.56mmol) およびOXONE (登録商標) 344mg (0.56mmol) を添加し、混合物を23℃で8時間攪拌し、次いで13時間放置した。水を混合物に添加し、沈殿した固体を濾別し、次いで、これを分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配 + 0.1%ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物67mg (理論値の64%) が得られた。さらに、実施例131の標記化合物12mg (理論値の12%) が得られた (分析については実施例131参照)。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.20$ 分 ; $m/z = 555.3 [M+H]^+$ 。

20

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : -0.009 (1.95), 0.007 (1.22), 1.673 (7.35), 2.061 (16.00), 2.072 (4.15), 3.526 (1.04), 3.544 (2.15), 3.562 (1.26), 3.799 (0.98), 4.560 (1.05), 6.963 (1.49), 6.985 (1.48), 7.318 (0.45), 7.340 (0.78), 7.361 (0.44), 7.564 (0.55), 7.571 (0.57), 7.590 (0.76), 7.613 (0.53), 7.620 (0.49), 7.791 (0.53), 7.806 (0.64), 7.813 (1.01), 7.828 (0.98), 7.835 (0.55), 7.850 (0.47), 8.420 (2.63), 8.442 (2.44), 8.562 (5.10), 9.841 (2.67)。

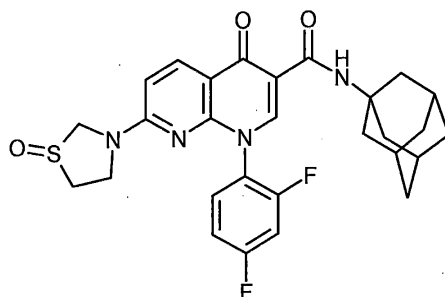
【0451】

実施例131

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (1 - オキシド - 1,3 - チアゾリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - N - (トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカ - 1 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 2 6 0】



40

実施例130の化合物の調製に記載されるように、実施例129の化合物98mg (0.19mmol) を使用して、標記化合物12mg (理論値の12%) を得た。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.09$ 分 ; $m/z = 539.3 [M+H]^+$ 。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : -0.009 (2.26), 0.007 (1.41), 1.026 (1.00), 1.043 (0.87), 1.234 (0.36), 1.673 (7.26), 2.061 (16.00), 2.522 (1.08), 3.072 (0.45), 3.923 (0.56), 4.312 (0.41), 4.622 (0.35), 6.964 (2.06), 6.986 (2.07), 7.338 (0.60), 7.578 (0.45), 7.809 (0.56), 8.177 (2.22), 8.377 (2.66), 8.399 (2.45), 8.534 (4.78)

50

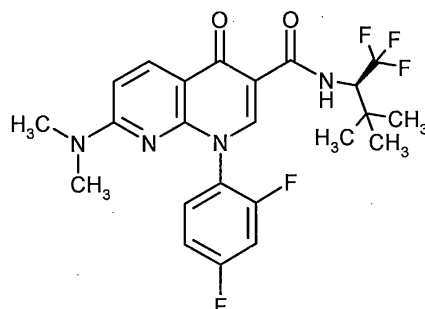
, 9.883 (2.63) .

【 0 4 5 2 】

実施例132

1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 2 6 1 】



10

DMF3.1ml中実施例36Aの化合物100mg(0.29mmol)およびN-メチルモルホリン73mg(0.72mmol)に、0 で、イソプロピルクロロホルメート(トルエン中1M)0.58ml(0.58mol)を添加し、混合物を0 で1時間撹拌した。その後、0 で(R)-2,2-ジメチル-1-トリフルオロメチルプロピルアミン58mg(0.38mmol)を添加し、混合物を20 で16時間撹拌した。その後、混合物を濃縮し、分取HPLC(溶離液:アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸)を介して精製した。これにより、標記化合物20mg(理論値の15%)が得られた。

20

LC-MS(方法1): $R_t = 1.26$ 分; $m/z = 483.2$ [M+H]⁺。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) [ppm]: 0.080(0.08), 1.174(1.07), 1.266(0.04), 1.551(16.00), 3.000(0.35), 4.651(0.04), 4.675(0.05), 4.698(0.04), 6.669(0.13), 6.692(0.13), 7.006(0.07), 7.042(0.07), 7.061(0.07), 7.371(0.03), 7.385(0.04), 7.392(0.05), 7.407(0.04), 7.528(0.07), 8.449(0.12), 8.472(0.12), 8.688(0.20), 10.742(0.04), 10.768(0.04)。

30

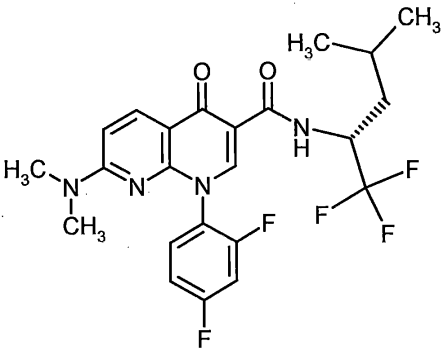
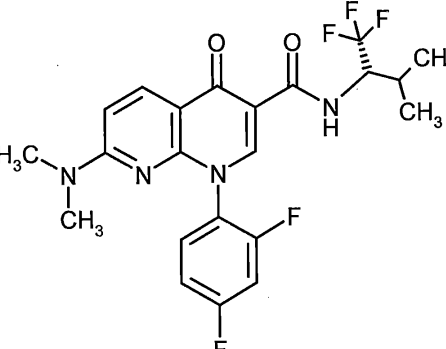
【 0 4 5 3 】

実施例132と同様に、実施例36Aの化合物を、適当なアミン(またはその塩)と記載される反応条件下で反応させることによって、表15に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【 0 4 5 4 】

【表 18】

表 15:

実施例		分析データ
133	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の 23%)</p>	<p>LC-MS (方法 1) : $R_t=1.29$ 分 MS(ESpos): $m/z=483.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]: 0.139(0.03), 0.156(0.03), 0.958(0.19), 0.974(0.22), 0.983(0.32), 0.999(0.28), 1.266(0.06), 1.551(16.00), 1.609(0.06), 1.634(0.04), 1.713(0.03), 1.723(0.04), 1.752(0.04), 1.787(0.05), 3.000(0.35), 4.894(0.03), 6.671(0.13), 6.694(0.13), 7.006(0.07), 7.038(0.08), 7.059(0.07), 7.367(0.04), 7.388(0.05), 7.402(0.05), 7.424(0.02), 7.528(0.07), 8.415(0.13), 8.438(0.13), 8.684(0.18), 10.389(0.04), 10.415(0.04).</p>
134	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の 49%)</p>	<p>LC-MS (方法 1) : $R_t=1.23$ 分 MS(ESpos): $m/z=469.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ[ppm]: 0.000(0.22), 0.017(0.20), 0.078(0.13), 1.062(0.81), 1.079(0.83), 1.137(0.70), 1.154(0.72), 1.265(0.08), 1.576(16.00), 2.300(0.10), 2.310(0.11), 2.450(0.07), 2.793(0.07), 3.000(1.08), 4.789(0.08), 6.670(0.59), 6.693(0.60), 7.006(0.09), 7.023(0.11), 7.042(0.23), 7.062(0.21), 7.367(0.11), 7.382(0.13), 7.389(0.14), 7.403(0.14), 7.425(0.08), 7.529(0.09), 8.444(0.57), 8.467(0.55), 8.687(0.79), 10.606(0.13), 10.632(0.12).</p>

【0455】

実施例 135

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

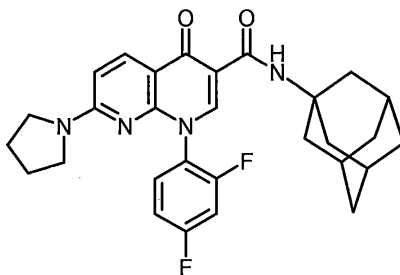
10

20

30

40

【化262】



DMF 2.6 ml 中実施例57Aの化合物80mg (0.22mmol) およびN - メチルモルホリン54.5mg (0.54mmol) に、0 で、イソプロピルクロロホルメート (トルエン中1M) 0.43ml (0.43mmol) を添加し、混合物を0 で1時間攪拌した。次いで、0 で、1 - アダマンタンアミン42mg (0.28mmol) を添加し、混合物を20 で2時間攪拌した。20 で12時間後、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル / 水勾配 + 0.1% ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物20mg (理論値の19%) が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.47$ 分 ; $m/z = 505.3 [M+H]^+$ 。

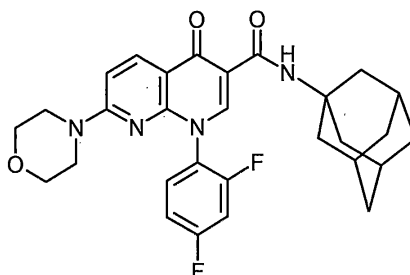
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : $\delta = 1.67$ (m, 6H) , $1.74 - 1.99$ (m, 4H) , 2.06 (m, 9H) , $2.99 - 3.23$ (m, 2H) , $3.34 - 3.48$ (m, 2H) , 6.70 (d, 1H) , $7.28 - 7.34$ (m, 1H) , $7.53 - 7.60$ (m, 1H) , $7.74 - 7.81$ (m, 1H) , 8.25 (d, 1H) , 8.47 (s, 1H) , 9.97 (br. s, 1H) .

【0456】

実施例136

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (モルホリン - 4 - イル) - 4 - オキソ - N - (トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカ - 1 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化263】



DMF 2ml 中実施例56Aの化合物80mg (0.17mmol、純度83%) およびN - メチルモルホリン43mg (0.43mmol) に、0 で、イソプロピルクロロホルメート (トルエン中1M) 0.34ml (0.34mmol) を添加し、混合物を0 で1時間攪拌した。次いで、0 で、1 - アダマンタンアミン34mg (0.22mmol) を添加し、混合物を20 で2時間攪拌した。混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル / 水勾配 + 0.1% ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物29mg (理論値の33%) が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.47$ 分 ; $m/z = 521.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : 0.000 (16.00) , 1.671 (3.77) , 2.055 (7.92) , 3.443 (1.72) , 3.454 (1.40) , 3.574 (1.56) , 3.587 (1.91) , 7.064 (0.97) , 7.087 (0.98) , 7.301 (0.21) , 7.323 (0.42) , 7.340 (0.22) , 7.550 (0.28) , 7.572 (0.40) , 7.592 (0.28) , 7.763 (0.25) , 7.785 (0.50) , 7.800 (0.49) , 7.821 (0.23) , 8.296 (1.30) , 8.318 (1.21) , 8.491 (2.61) , 9.897 (1.31) .

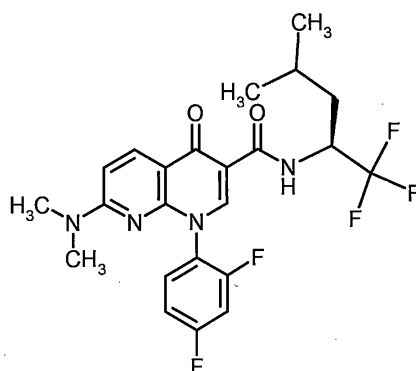
【0457】

実施例137

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソ - N - [(2S)

- 1,1,1 - トリフルオロ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナ
フチリジン - 3 - カルボキサミド

【化 2 6 4】



10

DMF 3.1 ml 中実施例 36A の化合物 100 mg (0.29 mmol) および N - メチルモルホリン 73 mg (0.72 mmol) に、0 で、イソプロピルクロロホルメート (トルエン中 1M) 0.58 ml (0.58 mol) を添加し、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。次いで、0 で、(S) - 1,1,1 - トリフルオロ - 4 - メチル - 2 - ペンチルアミン 58 mg (0.38 mmol) を添加し、混合物を 20 で 16 時間攪拌した。次いで、混合物を分取 HPLC (溶離液 : アセトニトリル / 水 勾配 + 0.1% ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物 104 mg (理論値の 74%) が得られた。

20

LC - MS (方法 1) : $R_t = 1.28$ 分 ; $m/z = 483.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) [ppm] : 0.958 (4.49), 0.975 (5.14), 0.983 (6.83), 0.999 (6.13), 1.266 (0.96), 1.564 (16.00), 1.609 (1.34), 1.635 (0.88), 1.713 (0.67), 1.723 (0.84), 1.751 (1.06), 1.786 (1.05), 2.999 (7.99), 4.919 (0.54), 6.671 (2.93), 6.693 (3.01), 7.019 (0.67), 7.039 (1.67), 7.058 (1.54), 7.367 (0.65), 7.387 (0.97), 7.402 (0.99), 7.424 (0.49), 8.414 (2.85), 8.437 (2.78), 8.683 (4.11), 10.391 (0.96), 10.415 (0.98)。

【 0 4 5 8】

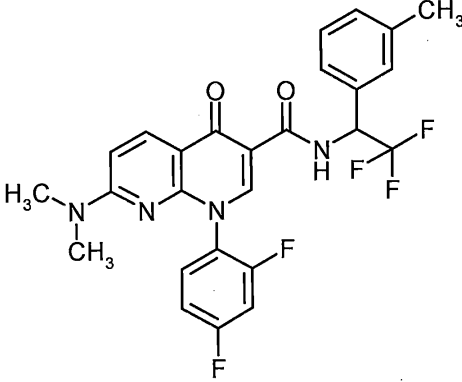
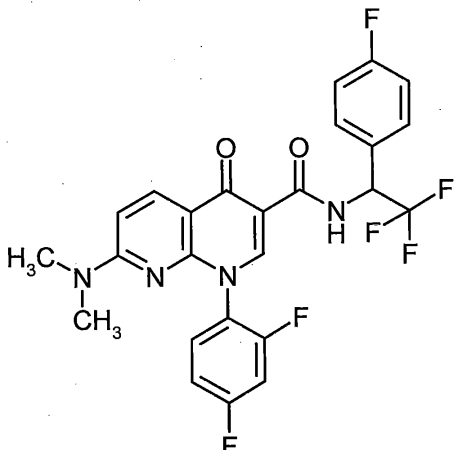
実施例 137 と同様に、実施例 36A または 60A の化合物を、適当なアミン (またはその塩) と記載される反応条件下で反応させることによって、表 16 に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

30

【 0 4 5 9】

【表 19 A】

表16:

実施例		分析データ
138	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-[2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチルフェニル)エチル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の35%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.36$分 MS(ESpos): $m/z=517.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: 0.009(2.14), 0.007(1.88), 1.387(4.58), 2.351(16.00), 2.522(0.44), 2.890(0.83), 2.950(2.67), 5.962(0.92), 5.984(1.25), 6.006(0.84), 6.942(4.11), 6.965(4.18), 7.245(1.22), 7.262(1.92), 7.310(0.79), 7.332(1.20), 7.355(7.81), 7.371(2.23), 7.391(0.56), 7.553(0.46), 7.573(0.79), 7.750(0.44), 7.769(0.66), 7.783(0.53), 7.791(0.49), 7.819(0.49), 7.834(0.47), 8.326(4.55), 8.349(4.33), 8.424(0.68), 8.618(8.10), 11.425(2.01), 11.449(1.94).</p>
139	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-[2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の37%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.32$分 MS(ESpos): $m/z=521.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: 0.007(4.07), 2.072(1.25), 2.951(5.22), 6.091(1.85), 6.113(2.53), 6.134(1.71), 6.946(7.80), 6.969(7.93), 7.308(6.62), 7.330(12.46), 7.352(6.41), 7.574(1.76), 7.608(4.02), 7.622(4.54), 7.641(3.07), 7.753(0.93), 7.768(0.94), 7.818(1.05), 7.833(1.00), 8.322(8.62), 8.345(8.23), 8.622(16.00), 11.479(4.76), 11.503(4.56)</p>

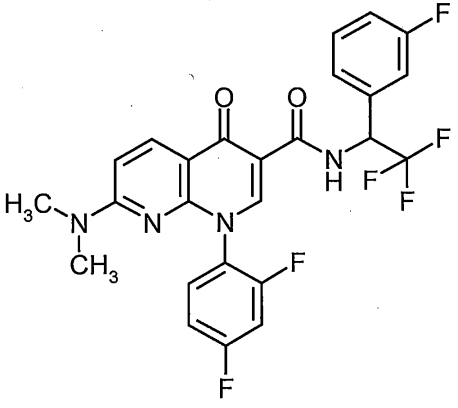
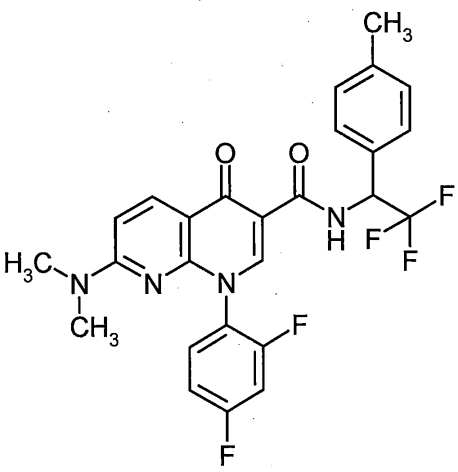
10

20

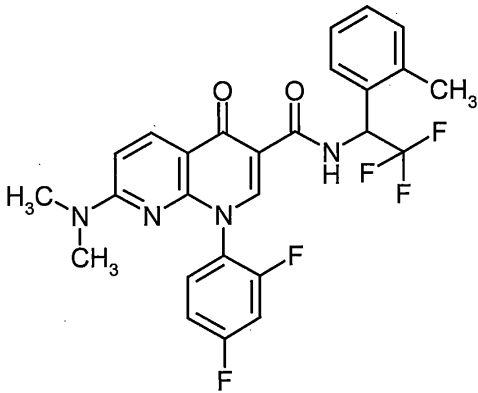
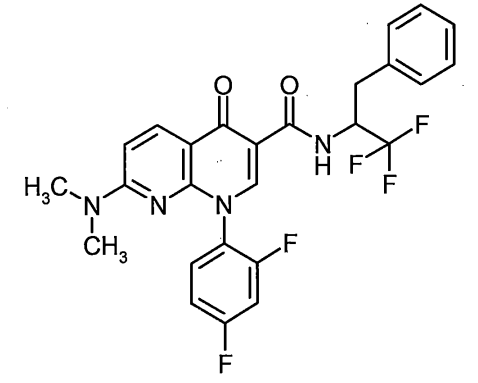
30

40

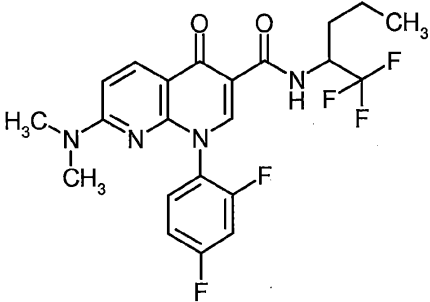
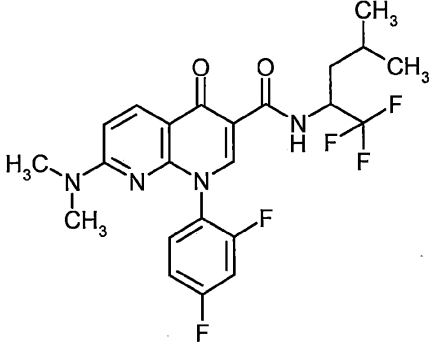
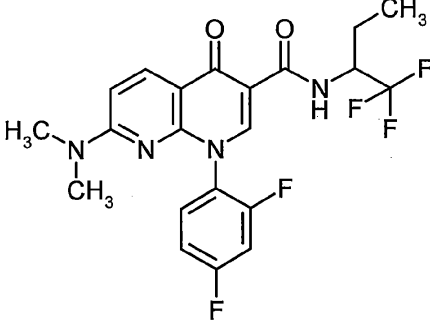
【表 19B】

<p>140</p>	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-[2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の34%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.25$分 MS(ESpos):$m/z=521.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.009(12.35),0.004(4.35),0.006(3.57),0.007(5.74),2.072(2.45),2.366(0.89),2.526(7.91),2.669(0.95),2.709(0.99),2.954(4.94),6.134(1.60),6.156(2.15),6.177(1.39),6.950(7.54),6.973(7.35),7.285(1.95),7.299(3.43),7.306(3.99),7.321(2.88),7.326(2.96),7.413(3.90),7.431(4.16),7.528(2.24),7.544(3.21),7.549(4.29),7.564(4.14),7.569(2.98),7.584(2.43),7.753(0.97),7.769(0.91),7.819(0.98),7.835(0.95),8.331(8.79),8.353(8.26),8.627(16.00),11.500(4.07),11.523(3.81).</p>	10
<p>141</p>	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-[2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メチルフェニル)エチル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の39%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.36$分 MS(ESpos):$m/z=517.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.009(5.89),0.007(3.81),2.072(0.71),2.324(16.00),2.523(1.41),2.948(2.94),5.962(0.99),5.983(1.29),6.005(0.83),6.943(4.65),6.966(4.56),7.275(4.04),7.295(5.29),7.326(0.91),7.427(3.90),7.447(2.96),7.572(0.93),7.753(0.49),7.766(0.52),7.819(0.53),7.833(0.52),8.322(5.43),8.345(5.01),8.617(9.31),11.420(2.08),11.443(1.96).</p>	20
			30

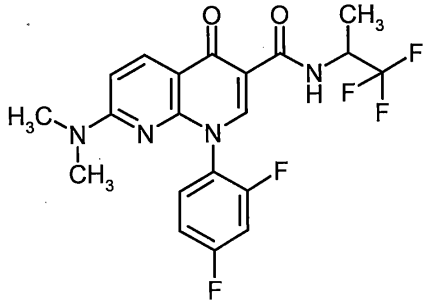
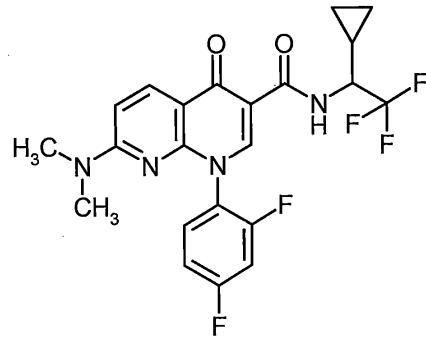
【表 19C】

<p>142</p>	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-[2,2,2-トリフルオロ-1-(2-メチルフェニル)エチル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の39%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.24$分 MS(ESpos): $m/z=517.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: 0.009(2.71), 0.007(2.25), 2.072(2.19), 2.443(16.00), 2.523(0.78), 2.946(4.02), 3.287(0.69), 6.149(1.47), 6.170(2.06), 6.192(1.37), 6.937(6.45), 6.960(6.55), 7.291(1.26), 7.297(1.95), 7.314(6.35), 7.329(4.65), 7.346(2.90), 7.361(2.05), 7.379(0.78), 7.460(1.86), 7.568(1.13), 7.739(0.68), 7.755(0.71), 7.814(0.75), 7.830(0.71), 8.307(7.18), 8.330(6.80), 8.615(11.47), 11.459(3.56), 11.482(3.44).</p>	10
<p>143</p>	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-(1,1,1-トリフルオロ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の35%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.35$分 MS(ESpos): $m/z=517.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: 0.009(8.70), 0.007(3.77), 2.072(2.06), 2.085(3.79), 2.730(7.16), 2.890(12.47), 2.901(7.59), 2.936(13.83), 2.963(8.00), 3.219(4.15), 3.246(3.55), 5.082(2.18), 6.915(12.58), 6.938(12.45), 7.201(3.83), 7.273(8.46), 7.310(10.19), 7.547(3.56), 7.767(2.90), 8.268(16.00), 8.291(14.62), 8.479(7.19), 8.489(5.88), 10.590(7.45), 10.614(6.89).</p>	20
			30

【表 19D】

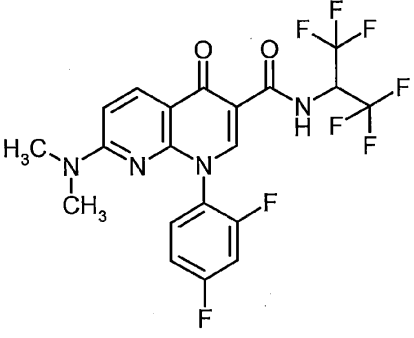
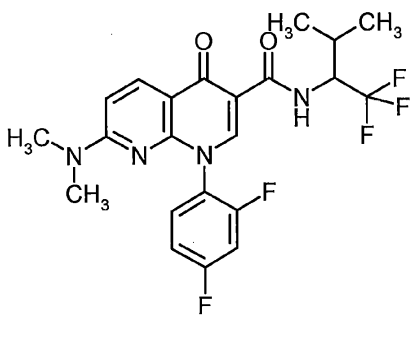
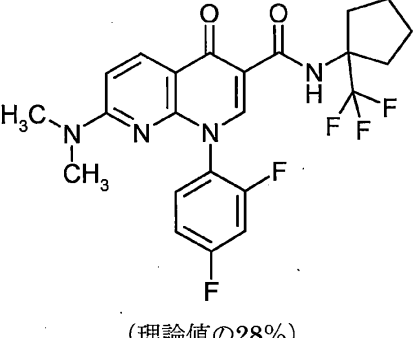
144	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-(1,1,1-トリフルオロペンタン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の53%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.30$分 MS(ESpos): $m/z=469.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: 0.013(4.68), 0.003(4.35), 0.887(7.06), 0.906(16.00), 0.924(8.19), 1.327(1.40), 1.345(1.67), 1.365(1.60), 1.384(1.10), 1.436(1.51), 1.620(1.70), 1.647(1.76), 1.765(1.63), 2.942(6.60), 4.807(1.43), 6.923(9.13), 6.946(9.28), 7.298(1.43), 7.320(2.82), 7.341(1.57), 7.544(1.76), 7.551(1.83), 7.570(2.68), 7.593(1.82), 7.599(1.70), 7.803(2.27), 7.819(2.25), 8.266(10.01), 8.289(9.57), 8.608(8.67), 10.482(4.88), 10.505(4.71).</p>	10
145	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-(1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の57%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.35$分 MS(ESpos): $m/z=483.3[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: 0.150(1.26), -0.009(16.00), 0.007(10.57), 0.146(1.29), 0.880(5.73), 0.895(5.90), 0.941(6.27), 0.957(6.46), 1.146(0.73), 1.560(1.57), 1.587(1.17), 1.642(1.65), 1.669(2.24), 1.696(1.06), 2.072(1.51), 2.322(1.23), 2.327(1.62), 2.331(1.26), 2.366(1.23), 2.562(0.81), 2.669(1.73), 2.709(1.45), 2.946(3.80), 4.829(0.84), 6.928(5.15), 6.950(5.20), 7.301(0.87), 7.318(1.71), 7.344(0.98), 7.547(1.01), 7.553(1.01), 7.574(1.54), 7.594(0.90), 7.602(0.84), 7.792(0.98), 7.813(1.79), 7.828(1.68), 7.850(0.84), 8.268(5.62), 8.291(5.29), 8.619(7.16), 10.483(2.69), 10.507(2.69).</p>	20
146	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-(1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の62%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.24$分 MS(ESpos): $m/z=455.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ[ppm]: 0.001(4.33), 0.946(7.55), 0.965(16.00), 0.983(7.69), 1.595(1.19), 1.613(1.56), 1.620(1.42), 1.630(1.86), 1.638(1.67), 1.648(1.59), 1.655(1.75), 1.673(1.41), 1.848(1.44), 1.858(1.61), 1.867(1.61), 1.876(1.78), 2.947(7.03), 4.730(1.52), 6.929(9.36), 6.951(9.37), 7.304(1.59), 7.321(2.83), 7.347(1.51), 7.550(1.86), 7.557(1.92), 7.576(2.68), 7.598(1.83), 7.605(1.69), 7.804(1.92), 8.275(10.57), 8.297(10.00), 8.614(6.93), 10.490(4.90), 10.514(4.63).</p>	40

【表 19E】

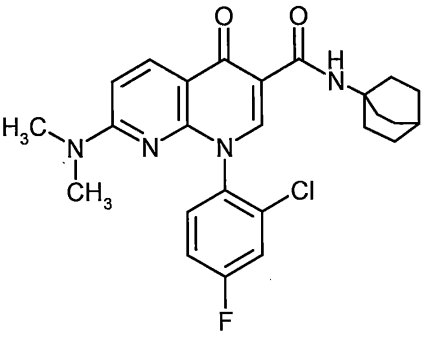
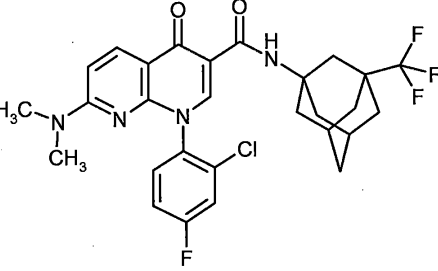
147	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の19%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.12分 MS(ESpos):m/z=441.2[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:-0.150(1.12),-0.020(3.11),-0.018(3.55),-0.016(4.21),-0.013(5.41),-0.009(14.12),0.006(5.28),0.007(8.66),0.012(1.18),0.145(1.10),1.360(16.00),1.377(15.75),2.520(2.59),2.523(2.85),2.526(2.97),2.890(1.83),2.943(6.81),4.860(1.18),4.880(1.75),4.901(1.76),4.919(1.11),6.927(8.83),6.949(8.89),7.301(1.35),7.305(1.53),7.308(1.40),7.322(2.65),7.327(2.68),7.344(1.47),7.348(1.54),7.351(1.34),7.551(1.61),7.558(1.67),7.576(2.49),7.599(1.58),7.606(1.51),7.777(1.17),7.791(1.44),7.799(1.42),7.808(1.45),7.823(1.18),8.267(10.58),8.290(9.97),8.607(6.25),10.543(3.19),10.566(3.05).</p>	10
148	<p>rac-N-(1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の74%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.19分 MS(ESpos):m/z=467.1[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:-0.009(4.53),0.007(4.41),0.327(2.82),0.497(2.60),0.509(3.84),0.521(3.29),0.531(2.72),0.542(2.82),0.562(3.54),0.573(3.26),0.583(2.87),0.593(2.39),0.645(2.81),0.657(2.81),0.667(2.39),1.182(2.22),1.194(3.92),1.203(2.68),1.206(2.53),1.215(3.80),2.072(3.10),2.949(9.68),4.383(3.15),4.405(3.10),6.930(14.26),6.953(14.42),7.302(2.24),7.305(2.12),7.319(4.12),7.324(4.25),7.341(2.27),7.345(2.40),7.348(2.24),7.548(2.78),7.555(2.90),7.574(4.04),7.578(4.12),7.580(3.77),7.597(2.92),7.603(2.87),7.802(3.38),7.818(3.35),8.278(16.00),8.301(15.12),8.603(14.27),10.622(4.05),10.644(3.96).</p>	20

30

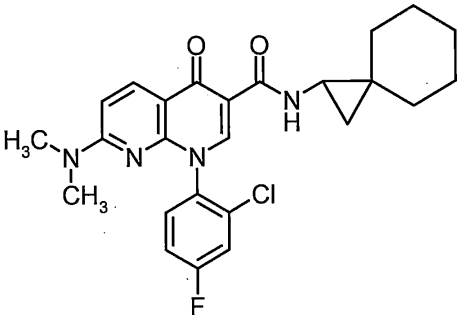
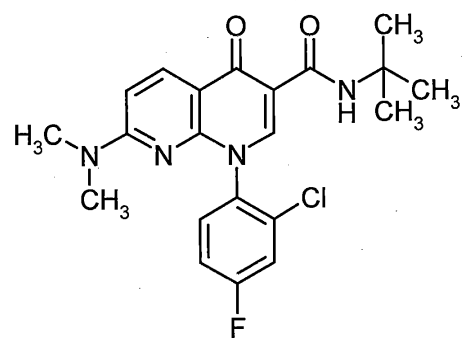
【表 19F】

149	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の24%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.33$分 MS(ESpos):$m/z=495.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:-0.009(5.51),0.007(5.59),2.322(1.36),2.327(1.80),2.332(1.30),2.366(1.80),2.669(2.09),2.710(1.92),2.956(4.44),6.294(1.45),6.318(1.56),6.955(8.61),6.978(8.77),7.312(1.37),7.334(2.59),7.355(1.58),7.558(1.81),7.565(1.71),7.588(2.61),7.606(1.75),7.613(1.76),7.799(1.84),7.814(2.03),7.820(3.27),7.835(3.25),7.842(1.91),7.857(1.68),8.293(9.07),8.316(8.62),8.716(16.00),11.478(4.79),11.503(4.49).</p>	10
150	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-(1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の37%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.22$分 MS(ESpos):$m/z=469.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:-0.150(1.70),-0.009(16.00),0.007(14.74),0.146(1.81),0.951(8.74),0.968(8.97),1.021(7.68),1.038(7.74),2.245(1.16),2.949(3.60),4.769(1.02),6.929(5.45),6.952(5.59),7.326(1.56),7.557(1.03),7.576(1.53),7.599(1.02),7.812(1.31),7.828(1.28),8.300(6.15),8.323(5.88),8.622(4.12),10.677(2.77),10.702(2.67).</p>	20
151	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-[1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の28%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.33$分 MS(ESpos):$m/z=481.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:-0.001(16.00),1.773(0.24),2.056(0.17),2.366(0.17),2.942(0.38),6.920(0.41),6.942(0.42),7.325(0.15),7.578(0.14),7.791(0.18),7.806(0.18),8.271(0.46),8.294(0.44),8.563(0.84),10.583(0.47).</p>	40

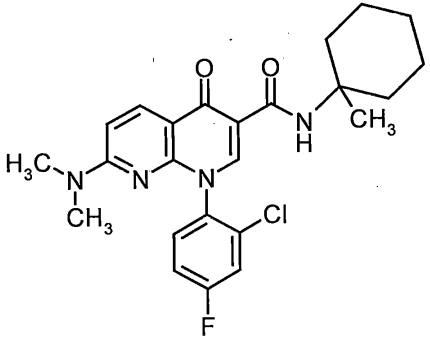
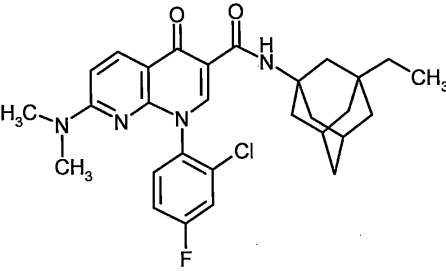
【表 19G】

<p>152</p>	<p>N-(ビスクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例60Aの化合物およびビスクロ[2.2.2]オクタ-1-イルアミン (理論値の34%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.30$分 MS(ESpos):$m/z=469.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.013(6.24),0.003(6.28),1.540(2.38),1.547(3.51),1.555(3.25),1.632(9.41),1.638(9.20),1.650(8.75),1.865(10.16),1.877(8.30),1.887(10.18),1.905(7.68),2.885(6.02),2.900(7.48),6.867(7.56),6.890(7.82),7.456(3.08),7.463(3.36),7.752(3.65),7.759(6.96),7.773(7.07),7.781(7.29),7.795(3.43),8.239(8.11),8.261(7.78),8.386(16.00),9.878(7.48).</p>	10
<p>153</p>	<p>1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-[3-(トリフルオロメチル)トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例60Aの化合物および3-(トリフルオロメチル)トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン-1-アミン塩酸塩 (理論値の33%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.39$分 MS(ESpos):$m/z=563.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.639(2.93),1.671(4.03),1.713(10.59),1.914(3.34),1.945(4.32),2.106(4.81),2.129(13.92),2.231(5.97),2.908(5.71),6.886(6.89),6.909(6.87),7.457(1.72),7.471(3.06),7.478(3.24),7.500(2.00),7.773(5.39),7.796(5.10),7.810(3.24),8.249(7.62),8.271(7.26),8.411(16.00),10.124(7.70).</p>	20
			30

【表 19H】

<p>154</p>	<p>1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-N-(スピロ[2.5]オクタ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例60Aの化合物およびスピロ[2.5]オクタ-1-アミン (理論値の13%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.36$分 MS(ESpos):$m/z=469.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.009(5.56),0.007(3.50),0.337(1.60),0.350(3.09),0.362(2.78),0.375(1.28),0.725(1.89),0.739(2.80),0.757(1.66),1.269(1.62),1.328(1.59),1.440(3.49),1.470(6.97),2.669(0.55),2.721(1.33),2.732(2.29),2.751(2.17),2.763(1.19),2.909(6.10),6.877(7.56),6.900(7.61),7.445(1.59),7.453(1.80),7.467(2.80),7.474(2.89),7.488(1.78),7.495(1.91),7.764(3.55),7.771(5.42),7.786(6.06),7.793(5.35),7.802(1.98),7.807(2.24),7.824(1.44),8.254(8.13),8.277(7.61),8.437(0.53),8.468(16.00),10.048(2.79),10.062(2.29).</p>	10
<p>155</p>	<p>N-tert-ブチル-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例60Aの化合物およびtert-ブチルアミン (理論値の42%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.22$分 MS(ESpos):$m/z=417.2[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.009(1.09),0.007(1.06),1.387(16.00),1.405(0.38),2.522(0.31),2.908(1.02),6.880(1.21),6.903(1.22),7.445(0.26),7.452(0.29),7.466(0.45),7.473(0.49),7.487(0.30),7.494(0.34),7.763(0.54),7.769(1.06),7.784(1.13),7.791(1.06),7.805(0.53),8.253(1.27),8.275(1.20),8.423(2.46),10.033(1.08).</p>	20
			30

【表 19 I】

<p>156</p> <p>1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-N-(1-メチルシクロヘキシル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例60Aの化合物および(1-メチルシクロヘキシル)アミン塩酸塩 (理論値の22%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.28$分 MS(ESpos):$m/z=457.1[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:-0.150(0.51),-0.009(4.50),0.007(3.96),0.146(0.48),1.225(0.49),1.240(0.53),1.343(1.13),1.382(16.00),1.459(0.75),1.495(2.35),1.505(2.20),1.558(0.57),2.072(0.55),2.105(0.98),2.322(0.45),2.327(0.59),2.331(0.44),2.366(0.57),2.523(1.30),2.664(0.52),2.669(0.68),2.674(0.50),2.709(0.65),2.911(2.70),6.882(3.55),6.905(3.65),7.444(0.76),7.451(0.90),7.465(1.31),7.472(1.48),7.486(0.91),7.493(1.02),7.762(1.52),7.769(1.68),7.776(1.81),7.784(1.75),7.791(3.15),7.798(1.70),7.812(1.59),8.276(3.96),8.299(3.71),8.419(8.02),10.045(2.98).</p>	<p>10</p>
<p>157</p> <p>1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-N-(3-エチルトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例60Aの化合物および(3-エチル-1-アダマンチル)アミン塩酸塩 (理論値の43%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.59$分 MS(ESpos):$m/z=523.3[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:-0.150(1.83),-0.009(16.00),0.007(14.17),0.146(1.83),0.766(3.31),0.785(8.94),0.803(4.23),1.125(1.12),1.144(3.75),1.163(3.04),1.182(0.90),1.403(6.87),1.528(0.66),1.560(1.24),1.613(1.23),1.644(0.71),1.742(5.91),1.959(2.01),2.016(2.78),2.044(1.35),2.108(2.98),2.322(1.08),2.326(1.39),2.331(1.04),2.365(1.34),2.664(1.16),2.669(1.54),2.674(1.12),2.709(1.39),2.904(3.63),6.878(4.36),6.901(4.54),7.446(0.93),7.453(1.12),7.467(1.66),7.475(1.90),7.488(1.08),7.495(1.29),7.764(2.14),7.771(4.16),7.785(4.35),7.792(4.13),7.806(1.99),8.248(5.12),8.270(4.82),8.392(10.95),9.982(4.20).</p>	<p>20</p> <p>30</p>

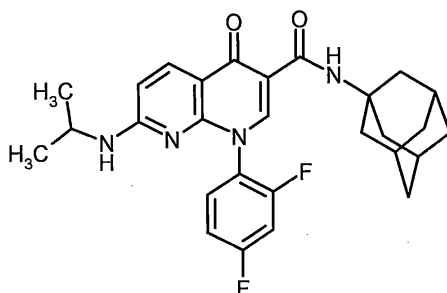
【0460】

実施例158

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(プロパン-2-イルアミノ)-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

40

【化 2 6 5】



10

DMF 2.5ml 中実施例38Aの化合物100mg (0.28mmol) およびN - メチルモルホリン70mg (0.7mmol) に、0 で、イソプロピルクロロホルメート (トルエン中1M) 0.56ml (0.56mmol) を添加し、混合物を0 で1時間攪拌した。次いで、0 で、1 - アダマンタンアミン34mg (0.22mmol) を添加し、混合物を20 で2時間攪拌した。12時間後、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル / 水勾配 + 0.1% ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物2mg (理論値の2%) が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.39$ 分 ; $m/z = 493.3 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) [ppm] : 1.098 (4.13), 1.117 (4.71), 1.132 (3.93), 1.265 (2.61), 1.567 (12.87), 1.691 (1.63), 1.721 (5.40), 1.745 (5.60), 1.775 (1.65), 2.015 (1.00), 2.117 (5.05), 2.185 (16.00), 3.500 (0.95), 3.693 (0.81), 3.710 (1.29), 3.727 (1.30), 3.743 (0.82), 4.797 (1.15), 4.814 (1.12), 6.410 (2.16), 6.432 (2.22), 6.997 (1.04), 7.015 (2.62), 7.036 (2.60), 7.052 (1.03), 7.336 (0.81), 7.357 (1.29), 7.371 (1.35), 7.393 (0.61), 8.344 (2.01), 8.365 (1.98), 8.624 (6.01), 9.938 (2.22) .

20

【 0 4 6 1】

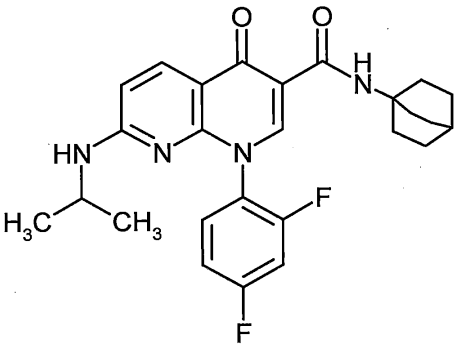
実施例158と同様に、実施例38Aの化合物を、適当なアミン (またはその塩) と記載される反応条件下で反応させることによって、表17に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【 0 4 6 2】

30

【表 20】

表17:

実施例		分析データ
159	<p>N-(ビスクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(プロパン-2-イルアミノ)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の10%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.27$分 MS(ESpos): $m/z=467.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: -0.019(1.74), -0.016(2.07), -0.009(6.78), 0.005(3.03), 0.007(4.37), 0.949(9.89), 0.963(11.01), 0.995(13.19), 1.011(11.80), 1.542(3.78), 1.549(5.44), 1.557(4.95), 1.583(1.41), 1.633(15.56), 1.639(15.24), 1.651(14.55), 1.818(3.29), 1.839(3.03), 1.867(16.00), 1.878(13.44), 1.888(15.97), 1.906(11.40), 2.072(2.38), 2.523(3.78), 2.526(4.13), 3.497(1.95), 3.513(1.94), 6.586(5.23), 6.608(5.28), 7.278(2.03), 7.282(2.25), 7.285(2.19), 7.299(3.89), 7.303(4.11), 7.321(2.28), 7.325(2.35), 7.328(2.17), 7.336(2.29), 7.356(2.15), 7.524(2.49), 7.531(2.79), 7.550(3.94), 7.554(4.11), 7.572(2.66), 7.579(2.48), 7.742(4.31), 7.757(3.59), 7.764(5.12), 7.779(4.76), 7.786(2.93), 7.801(2.21), 8.098(4.22), 8.120(4.08), 8.427(15.57), 8.447(2.59), 9.912(9.63), 10.202(1.52).$</p>

10

20

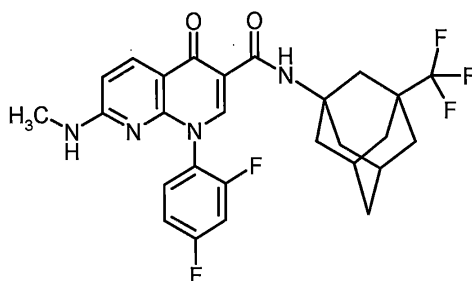
【0463】

実施例160

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(メチルアミノ)-4-オキソ-N-[3-(トリフルオロメチル)トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化266】



40

DMF2.2ml中実施例37Aの化合物80mg(0.24mmol)およびN-メチルモルホリン61mg(0.6mmol)に、0 で、イソプロピルクロロホルメート(トルエン中1M)0.48ml(0.48mmol)を添加し、混合物を0 で1時間攪拌した。次いで、0 で、1-(3-トリフルオロメチル)アダマンタンアミン34mg(0.22mmol)を添加し、混合物を20 で2時間攪拌した。12時間後、混合物を分取HPLC(溶離液:アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸)を介して精製した。これにより、標記化合物57mg(理論値の42%)が得られた。

LC-MS(方法1): $R_t=1.27$ 分; $m/z=533.1[M+H]^+$ 。

$^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)$ [ppm]: -0.009(6.50), 0.007(6.34), 1.639(3.23), 1.668(4.16), 1.714(11.64), 1.915(4.17), 1.942(5.42)

50

) , 2 . 107 (6 . 21) , 2 . 128 (16 . 00) , 2 . 230 (6 . 76) , 3 . 672 (1 . 64) , 5 . 753 (4 . 27) , 6 . 622 (5 . 65) , 6 . 645 (5 . 71) , 7 . 295 (1 . 67) , 7 . 317 (3 . 10) , 7 . 338 (1 . 74) , 7 . 538 (2 . 09) , 7 . 544 (2 . 19) , 7 . 567 (3 . 02) , 7 . 586 (2 . 14) , 7 . 593 (2 . 09) , 7 . 756 (2 . 14) , 7 . 778 (4 . 13) , 7 . 793 (4 . 26) , 7 . 815 (2 . 78) , 8 . 141 (1 . 63) , 8 . 447 (11 . 87) , 10 . 142 (6 . 07) .

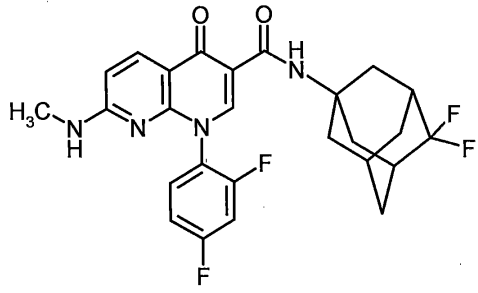
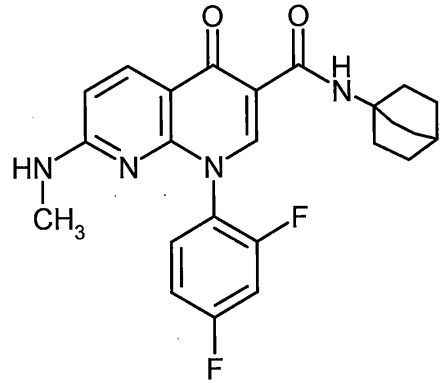
【 0 4 6 4 】

実施例160と同様に、実施例37Aの化合物を、適当なアミン（またはその塩）と記載される反応条件下で反応させることによって、表18に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【 0 4 6 5 】

【 表 2 1 】

表18 :

実施例		分析データ
161	<p>1- (2,4-ジフルオロフェニル) -N- (4,4-ジフルオロトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル) -7- (メチルアミノ) -4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の56%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.16分 MS(ESpos):m/z=501.3[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:0.005(16.00),1.740(1.03),1.783(7.48),1.820(1.02),2.061(12.90),2.272(6.60),2.297(4.96),6.615(3.10),6.637(3.14),7.287(1.11),7.309(2.02),7.329(1.05),7.530(1.11),7.537(1.20),7.559(1.89),7.578(1.13),7.585(1.13),7.754(1.14),7.769(1.46),7.775(2.28),7.790(2.33),7.797(1.64),7.812(1.67),8.116(1.04),8.136(1.04),8.442(5.93),10.085(3.75).</p>
162	<p>N- (ピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル) -1- (2,4-ジフルオロフェニル) -7- (メチルアミノ) -4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の9%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.17分 MS(ESpos):m/z=439.1[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:1.546(5.04),1.631(14.89),1.863(15.35),1.885(16.00),1.903(11.48),2.068(2.97),6.605(5.86),6.627(5.97),7.304(3.93),7.531(2.28),7.555(3.73),7.573(2.19),7.768(4.61),7.783(4.99),7.805(3.68),8.111(2.11),8.423(11.13),9.900(7.11).</p>

【 0 4 6 6 】

実施例163

N- (2,6-ジクロロフェニル) -1- (2,4-ジフルオロフェニル) -4-オキソ-7- [(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ] -1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

10

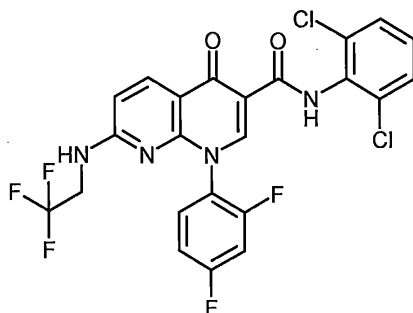
20

30

40

50

【化267】



10

2,6-ジクロロアニリン152mg(0.94mmol)をジクロロメタン10mlに溶解し、トリメチルアルミニウム(トルエン中1M溶液)0.94ml(0.94mmol)を添加し、混合物を23(アルゴン下)で1時間攪拌した。次いで、実施例30Aの化合物200mg(0.47mmol)を添加し、混合物を23で16時間攪拌した。水5mlを添加し、次いで、混合物を珪藻土を通して濾過し、酢酸エチルおよびメタノールで洗浄し、合わせた溶出液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(方法7)によって精製した。これにより、標記化合物57mg(理論値の22%)が得られた。

LC-MS(方法1): $R_t = 1.11$ 分; $m/z = 543.1 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: -0.031(2.20), -0.020(3.38), -0.017(3.92), -0.009(13.57), 0.005(4.57), 0.007(7.84), 1.156(3.89), 1.174(7.63), 1.192(3.94), 1.249(2.03), 1.987(12.97), 2.520(4.06), 2.523(4.45), 3.863(1.67), 3.885(1.55), 4.020(3.06), 4.037(2.99), 6.844(2.50), 6.866(2.42), 7.324(2.25), 7.330(2.28), 7.355(4.12), 7.375(5.28), 7.396(4.49), 7.540(1.76), 7.547(1.79), 7.577(16.00), 7.589(2.18), 7.597(12.49), 7.815(1.39), 7.830(1.72), 7.837(2.62), 7.852(2.82), 7.859(1.49), 8.359(5.18), 8.381(4.91), 8.500(1.33), 8.730(11.18), 11.946(7.80)

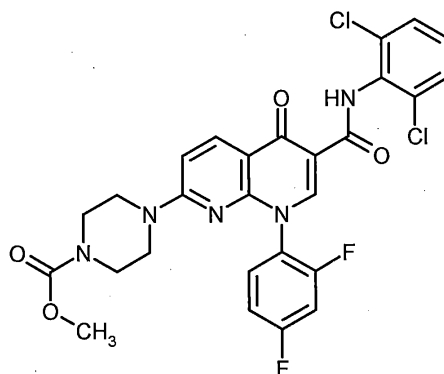
20

【0467】

実施例164

メチル4-{6-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]-8-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソ-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル}ピペラジン-1-カルボキシレート

【化268】



40

2,6-ジクロロアニリン77mg(0.47mmol)をジクロロメタンに溶解し、トリメチルアルミニウム(トルエン中1M溶液)0.47ml(0.47mmol)を添加し、混合物を23(アルゴン下)で1時間攪拌した。次いで、実施例29Aの化合物120mg(0.24mmol)を添加し、混合物を23で16時間攪拌した。混合物を分取HPLC(方法7)によって精製した。これにより、標記化合物80mg(理論値の57%)が得られた。

50

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.10$ 分 ; $m/z = 588.1 [M+H]^+$ 。

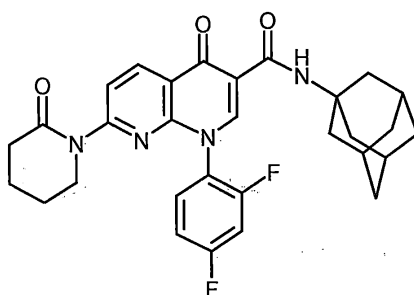
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : -0.009 (2.56), 0.007 (2.34), 1.156 (2.57), 1.174 (5.27), 1.192 (2.63), 1.987 (9.53), 2.522 (1.04), 2.524 (0.92), 3.394 (3.43), 3.407 (2.81), 3.536 (3.09), 3.610 (16.00), 4.002 (0.76), 4.020 (2.20), 4.038 (2.22), 4.055 (0.75), 7.132 (2.23), 7.155 (2.27), 7.336 (0.99), 7.354 (1.74), 7.375 (2.28), 7.395 (1.92), 7.576 (6.94), 7.597 (6.13), 7.840 (1.12), 7.855 (1.12), 8.381 (3.02), 8.403 (2.84), 8.713 (6.16), 11.950 (3.67)。

【0468】

実施例165

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(2-オキソピペリジン-1-イル)-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化269】



炭酸セシウム104mg (0.32mmol)、酢酸パラジウム(II)5mg (0.02mmol)およびキサントホス12mg (0.02mmol)をジオキサソ5ml中、アルゴン下、20℃で10分間攪拌した。次いで、実施例65Aの化合物100mg (0.21mmol)およびN-バレロラクタム25mg (0.26mmol)を添加し、混合物を80℃で1時間攪拌した。その後、混合物を水30mlに添加し、1M塩酸水溶液でpH1にした。沈殿した固体を吸引濾別し、水、石油エーテルおよびアセトニトリルで洗浄した。次いで、残渣をDCMに溶解し、活性炭を添加し、次いで、混合物を室温で攪拌した。混合物を珪藻土を通して濾過し、次いで、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(溶離液: THF; 抽出溶媒: 酢酸エチル)を介して精製した。生成物含有分画を減圧下で濃縮し、次いで、残渣を1M塩酸水溶液と攪拌した。次いで、沈殿を濾別し、水、アセトニトリルおよび酢酸エチルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物12mg(理論値の10%)が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.35$ 分 ; $m/z = 533.5 [M+H]^+$ 。

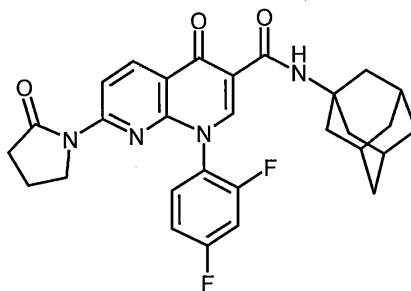
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) [ppm] : 1.265 (0.20), 1.442 (0.16), 1.567 (16.00), 1.730 (0.51), 1.750 (0.51), 1.852 (0.42), 2.129 (0.45), 2.187 (1.47), 3.597 (0.23), 7.040 (0.12), 7.060 (0.35), 7.079 (0.32), 7.394 (0.12), 7.409 (0.12), 8.176 (0.45), 8.198 (0.48), 8.672 (0.49), 8.694 (0.44), 8.807 (0.77), 9.701 (0.22)。

【0469】

実施例166

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化270】



10

炭酸セシウム208mg (0.64mmol)、酢酸パラジウム(II) 10mg (0.04mmol) およびキサントホス25mg (0.04mmol) をジオキサン5.6ml中(アルゴン下)、20℃で10分間撹拌した。次いで、実施例65Aの化合物200mg (0.43mmol) および2-ピロリジノン36mg (0.43mmol) を添加し、混合物を110℃で22時間撹拌した。その後、混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(溶離液: アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸)を介して精製した。これにより、標記化合物13mg(理論値の6%)が得られた。

LC-MS(方法1): $R_t = 1.33$ 分; $m/z = 519.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: -0.150 (1.78), -0.009 (16.00), 0.008 (15.04), 0.146 (1.89), 1.146 (0.80), 1.235 (0.55), 1.679 (4.33), 1.956 (0.66), 1.976 (0.50), 2.072 (9.96), 2.322 (1.13), 2.327 (1.68), 2.331 (1.16), 2.365 (1.94), 2.523 (4.23), 2.525 (3.79), 2.558 (2.30), 2.575 (1.51), 2.582 (1.43), 2.595 (0.88), 2.665 (1.49), 2.669 (1.89), 2.674 (1.46), 2.709 (2.20), 3.286 (1.67), 3.426 (0.36), 3.549 (0.83), 3.570 (0.83), 3.587 (0.49), 7.354 (0.52), 7.616 (0.53), 7.642 (0.36), 7.845 (0.57), 7.860 (0.58), 8.464 (1.62), 8.486 (1.97), 8.658 (1.94), 8.680 (1.65), 8.705 (2.97), 9.725 (1.56)。

20

【0470】

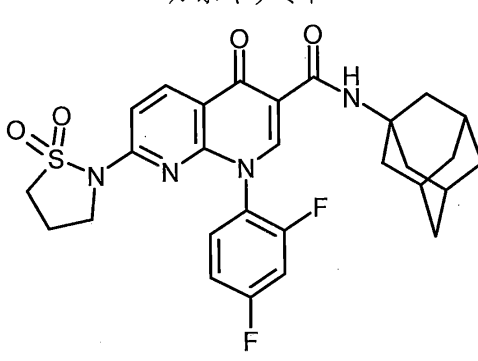
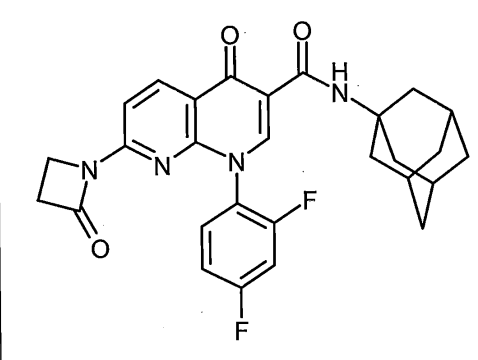
実施例166と同様に、実施例65Aの化合物を、適当なアミン(またはその塩)と記載される反応条件下で反応させることによって、表19に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

30

【0471】

【表 2 2 A】

表19:

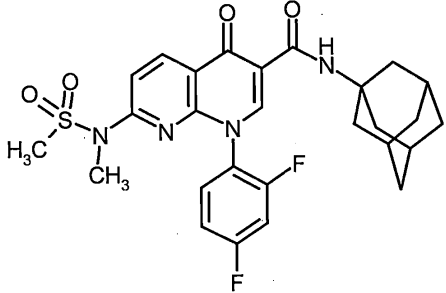
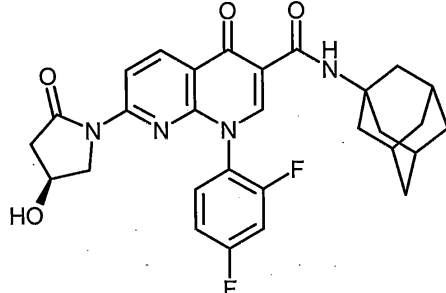
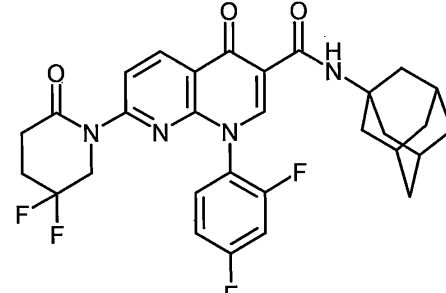
実施例		分析データ
167	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(1,1-ジ オキシド-1,2-チアゾリジン-2-イル)-4-オ キソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イ ル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カ ルボキサミド</p>  <p>(理論値の52%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.26分 MS(ESpos):m/z=555.2[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:0 .013(1.19),0.003(1.16),1.672(7.13),2.063 (16.00),2.067(13.86),2.091(0.91),2.297(1 .24),2.315(1.97),2.332(1.36),3.575(0.95), 3.594(2.09),3.606(2.00),3.616(1.55),3.63 4(0.64),7.320(0.73),7.325(0.76),7.340(2. 97),7.362(2.60),7.537(0.49),7.555(0.69), 7.559(0.70),7.578(0.50),7.813(0.54),7.82 0(0.91),7.835(0.91),7.842(0.52),8.612(2. 64),8.634(2.52),8.653(4.54),9.730(2.56).</p>
168	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7 -(2-オキソアゼチジン-1-イル)-N-(ト リシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジ ヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミ ド</p>  <p>(理論値の9%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.31分 MS(ESpos):m/z=505.4[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:1. 156(0.38),1.174(0.71),1.192(0.39),1.234(0.73),1.676(7.37),1.987(1.27),2.067(16.0 0),2.327(0.39),2.365(0.42),2.669(0.41),2. 709(0.40),3.088(1.46),3.100(1.49),3.386(1.28),4.020(0.29),4.038(0.29),7.327(0.44) ,7.349(0.82),7.366(0.61),7.576(0.50),7.5 98(0.77),7.618(0.50),7.696(2.27),7.717(2 .38),7.810(0.46),7.832(0.88),7.847(0.90), 7.869(0.46),8.654(2.35),8.675(2.58),8.68 1(4.17),9.709(2.41).</p>

10

20

30

【表 2 2 B】

169	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の45%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.26$分 MS(ESpos): $m/z=543.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: 0.154(0.08), -0.005(16.00), 0.141(0.08), 1.674(2.57), 2.068(8.74), 3.036(4.34), 3.226(4.18), 7.329(0.13), 7.351(0.27), 7.372(0.14), 7.540(0.80), 7.562(0.83), 7.576(0.17), 7.594(0.25), 7.617(0.17), 7.624(0.16), 7.823(0.15), 7.845(0.31), 7.860(0.31), 7.867(0.18), 7.881(0.15), 8.630(0.81), 8.653(0.77), 8.699(1.49), 9.689(0.87).$</p>
170	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の34%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.16$分 MS(ESpos): $m/z=535.2[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: 0.149(1.21), -0.008(10.86), 0.008(9.92), 0.146(1.23), 1.147(0.47), 1.676(8.65), 2.059(8.89), 2.072(16.00), 2.327(1.28), 2.366(1.28), 2.391(0.39), 2.524(2.59), 2.670(1.06), 2.674(0.83), 2.710(1.13), 2.899(0.30), 2.932(0.38), 3.288(1.29), 3.441(0.36), 3.466(0.65), 3.499(0.39), 3.637(0.32), 3.667(0.50), 4.284(0.71), 5.283(0.52), 5.343(0.51), 7.368(0.63), 7.601(0.62), 7.621(0.76), 7.649(0.38), 7.845(0.52), 7.864(0.57), 8.365(0.43), 8.467(0.57), 8.481(0.65), 8.503(0.80), 8.666(2.59), 8.688(2.08), 8.704(4.17), 9.725(2.21).$</p>
171	<p>7-(5,5-ジフルオロ-2-オキソピペリジン-1-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の77%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.31$分 MS(ESpos): $m/z=569.3[M+H]^+$ $^1H-NMR(400\text{ MHz}, DMSO-d_6)\delta[ppm]: 1.680(7.72), 2.075(16.00), 2.366(1.00), 2.387(0.85), 2.406(1.26), 2.424(0.94), 2.444(0.66), 2.720(1.48), 2.738(2.68), 2.756(1.18), 3.955(1.20), 3.987(2.25), 4.019(1.16), 7.388(0.84), 7.641(0.46), 7.661(0.78), 7.683(0.45), 7.857(0.42), 7.878(0.82), 7.894(0.81), 7.915(0.40), 8.155(1.85), 8.177(2.01), 8.670(2.00), 8.692(1.84), 8.749(3.57), 9.679(2.44).$</p>

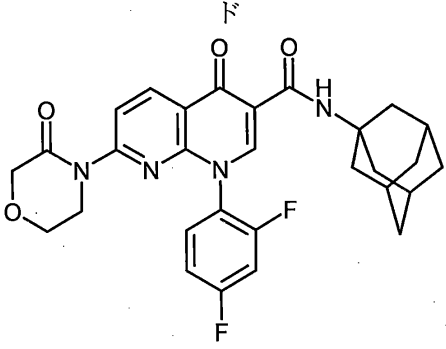
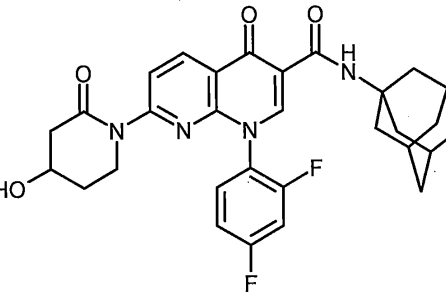
10

20

30

40

【表 2 2 C】

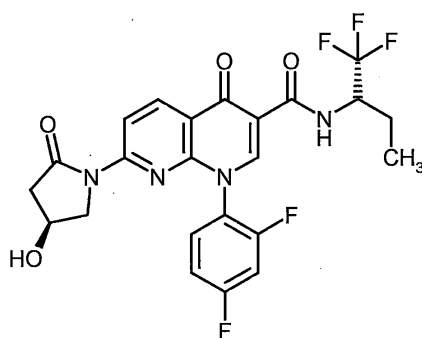
172	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(3-オキソモルホリン-4-イル)-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の17%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.28$分 MS(ESpos):$m/z=535.2[M+H]^+$ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:-0.150(1.50),-0.009(13.61),0.007(12.45),0.146(1.55),1.146(0.70),1.590(0.77),1.681(7.53),2.075(16.00),2.322(1.13),2.327(1.57),2.331(1.05),2.366(1.89),2.522(3.55),2.665(1.16),2.669(1.59),2.673(1.17),2.709(1.95),3.544(1.38),3.558(2.29),3.570(1.65),3.898(1.63),4.277(3.49),4.284(3.49),7.355(0.77),7.605(0.85),7.861(0.97),7.876(0.88),8.339(2.75),8.361(3.02),8.681(3.13),8.703(2.70),8.739(4.78),9.687(2.58).</p>
173	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-ヒドロキシ-2-オキソピペリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(理論値の15%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.12$分 MS(ESpos):$m/z=549.3[M+H]^+$ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:-0.150(1.72),-0.009(14.59),0.007(14.85),0.083(0.31),0.146(1.85),1.146(0.73),1.156(0.94),1.174(1.95),1.192(0.90),1.237(0.44),1.672(7.27),1.987(3.59),2.059(16.00),2.322(1.28),2.327(1.93),2.365(2.81),2.523(5.04),2.669(2.18),2.673(1.72),2.709(2.92),3.432(0.48),3.682(0.31),4.020(1.01),4.037(0.80),4.056(0.34),6.840(0.42),7.319(0.42),7.337(0.82),7.360(0.57),7.575(0.55),7.606(0.86),7.631(0.52),7.821(0.76),7.837(0.59),8.470(0.46),8.519(1.15),9.805(0.84),12.106(1.28).</p>

【 0 4 7 2 】

実施例174

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 2 7 1】



炭酸セシウム412mg (1.3mmol)、酢酸パラジウム(II) 34mg (0.15mmol) およびキサントホス88mg (0.15mmol) をジオキササン中(アルゴン雰囲気下)、20 で10分間攪拌し

10

20

30

40

50

た。次いで、実施例68Aの化合物400mg (0.84mmol) および (4S) - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - オン85mg (0.84mmol) を添加し、混合物を80 で40分間攪拌した。その後、混合物を水に添加し、1M塩酸水溶液でpH1にした。沈殿した固体を吸引濾別し、水および石油エーテルで洗浄し、次いで、カラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ ; シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配 (5 : 1 2 : 1 1 : 1)) によって精製した。これにより、標記化合物169mg (理論値の38%) が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.01$ 分 ; $m/z = 511.3$ [M+H]⁺。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : -0.001 (16.00), 0.958 (1.16), 0.976 (2.31), 0.995 (1.20), 1.174 (0.23), 1.234 (0.33), 1.565 (0.20), 1.686 (0.37), 1.894 (0.30), 1.987 (0.32), 2.336 (0.30), 2.379 (0.33), 2.943 (0.26), 3.437 (0.27), 3.469 (0.43), 3.503 (0.26), 3.674 (0.30), 4.288 (0.45), 4.764 (0.26), 5.293 (0.38), 5.343 (0.30), 7.373 (0.37), 7.629 (0.42), 7.877 (0.31), 8.516 (0.39), 8.538 (0.45), 8.698 (1.21), 8.720 (1.05), 8.849 (0.86), 10.208 (0.55), 10.232 (0.57) .

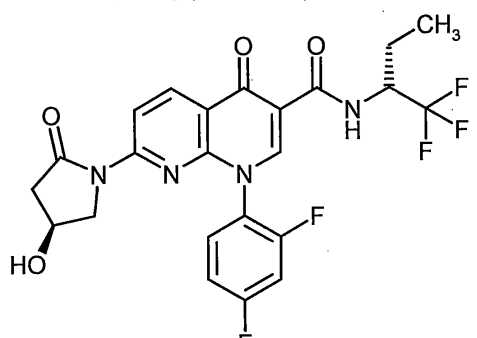
【0473】

実施例174と同様に、実施例66A~70Aのそれぞれの化合物を、適当なアミン (またはその塩) と記載される反応条件下で反応させることによって、表20に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【0474】

【表23A】

表20 :

実施例		分析データ
175	<p>1- (2,4-ジフルオロフェニル) -7-[(4S) - 4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル] -4-オキソ-N-[(2R) -1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例67Aの化合物および (4S) -4-ヒドロキシピロリジン-2-オン (理論値の48%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=0.99$分 ; $m/z = 511.4$ [M+H]⁺。 ¹H-NMR(500 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:-0.009(0.77),-0.003(16.00),0.004(0.49),0.964(5.50),0.979(11.59),0.994(5.60),1.634(0.80),1.640(0.40),1.649(1.07),1.654(0.94),1.662(1.26),1.669(1.12),1.677(1.07),1.683(1.16),1.697(0.87),1.865(0.40),1.872(0.89),1.879(1.04),1.886(1.06),1.894(1.17),1.899(1.06),1.908(0.94),1.914(0.79),1.922(0.66),2.342(1.02),2.362(1.10),2.376(1.18),2.397(1.08),2.898(0.72),2.910(0.78),2.933(1.41),2.945(1.40),2.967(0.70),2.979(0.64),3.444(0.98),3.468(1.29),3.479(1.06),3.503(1.12),3.632(0.76),3.642(0.89),3.656(0.78),3.667(1.25),3.677(0.91),3.692(0.70),3.701(0.60),4.286(2.23),4.759(0.98),4.765(1.02),4.778(0.96),4.793(0.54),5.294(0.49),5.348(0.44),5.752(2.39),7.354(0.90),7.371(1.72),7.388(0.93),7.608(1.00),7.627(1.78),7.646(0.98),7.869(1.43),7.880(1.22),7.886(1.37),8.503(1.49),8.520(2.77),8.537(1.79),8.700(8.73),8.718(7.10),8.850(3.69),8.857(3.69),10.211(3.77),10.230(3.59).</p>

10

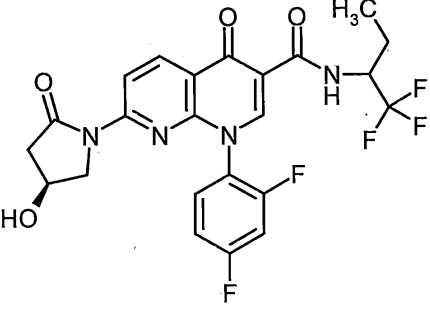
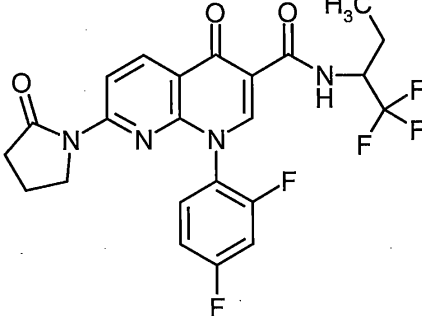
20

30

40

50

【表 2 3 B】

<p>176</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)</p>  <p>実施例66Aの化合物および (4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン ; 110°Cで6時間 (理論値の44%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.01$分 ; $m/z=511.1$ [M+H]⁺。 ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:-0.009(6.49),0.007(6.13),0.898(1.89),0.960(7.36),0.978(15.05),0.996(7.39),1.156(3.78),1.174(7.50),1.192(3.75),1.625(1.27),1.643(1.78),1.650(1.47),1.660(1.95),1.669(1.81),1.679(1.62),1.686(1.92),1.704(1.44),1.866(1.43),1.876(1.62),1.885(1.74),1.894(1.69),1.901(1.72),1.908(1.51),1.987(14.10),2.335(1.77),2.357(1.34),2.378(1.74),2.400(1.55),2.906(1.12),2.942(1.40),3.439(1.38),3.470(2.50),3.503(1.70),3.640(1.26),3.664(1.63),4.020(3.12),4.038(3.14),4.280(2.69),4.764(1.63),4.778(1.57),5.287(2.24),5.295(2.18),5.344(1.88),5.354(1.85),5.753(16.00),7.373(2.43),7.607(1.71),7.630(2.72),7.653(1.31),7.870(1.88),8.502(2.22),8.516(2.66),8.524(2.78),8.539(2.90),8.699(12.77),8.721(10.04),8.849(5.98),8.855(5.41),10.209(4.47),10.233(4.26).</p>
<p>177</p> <p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-[1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例66Aの化合物およびピロリジン-2-オン ; 110°Cで6時間 (理論値の10%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.15$分 ; $m/z=495.3$ [M+H]⁺。 ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:-0.150(1.83),-0.009(16.00),0.007(15.91),0.146(1.93),0.958(5.12),0.977(11.28),0.995(5.59),1.156(2.03),1.174(3.85),1.192(2.09),1.234(2.67),1.642(1.04),1.659(1.22),1.685(1.20),1.703(0.89),1.894(1.21),1.947(2.11),1.962(2.97),1.987(5.90),2.327(1.10),2.366(1.85),2.563(3.59),2.582(4.46),2.590(4.72),2.602(2.58),2.610(2.36),2.669(1.47),2.709(2.18),3.533(1.53),3.550(2.74),3.573(2.86),3.591(1.58),4.020(1.08),4.038(1.03),4.764(1.01),7.339(0.95),7.360(1.97),7.381(1.09),7.598(1.26),7.620(1.88),7.639(1.26),7.646(1.22),7.878(1.35),8.500(6.13),8.522(7.62),8.690(7.51),8.713(6.15),8.850(3.94),10.209(3.35),10.232(3.25).</p>

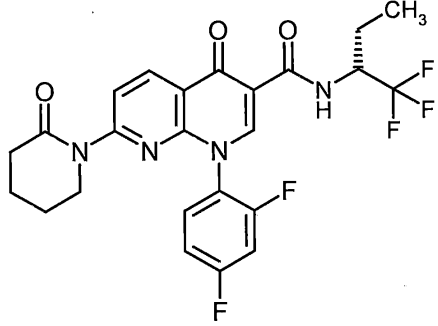
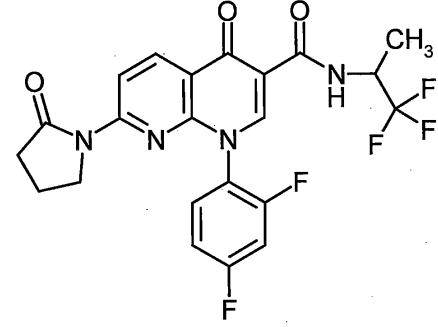
10

20

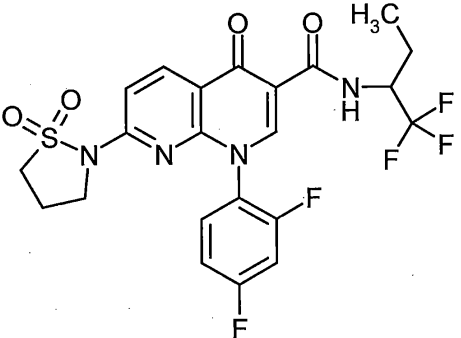
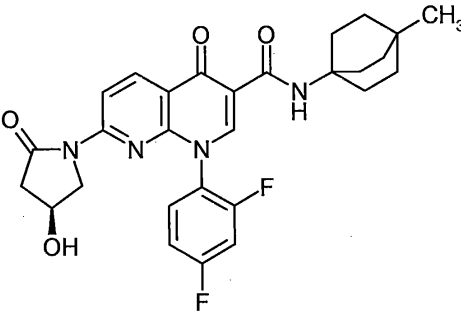
30

40

【表 2 3 C】

<p>178</p> <p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(2-オキソピペリジン-1-イル)-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例67Aの化合物およびピペリジン-2-オン (理論値の35%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.15$分 ; $m/z=509.4$ [M+H]⁺。 ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-<i>d</i>₆)δ[ppm]:0.959(8.20),0.978(16.00),0.996(7.69),1.662(2.25),1.755(15.41),1.894(1.98),3.526(7.02),4.765(1.79),7.342(1.95),7.363(3.27),7.602(2.15),7.624(3.24),7.643(1.92),7.869(2.39),8.133(8.33),8.155(8.74),8.624(8.95),8.646(8.06),8.860(6.39),10.191(4.92),10.214(4.57).</p>	<p>10</p>
<p>179</p> <p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-[1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例69Aの化合物および2-ピロリジノン ;110°Cで6時間 (理論値の15%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.12$分 ; $m/z=481.2$ [M+H]⁺。 ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-<i>d</i>₆)δ[ppm]:-0.150(1.18),-0.009(10.63),0.007(10.36),0.145(1.32),1.381(15.86),1.399(16.00),1.946(2.60),1.960(3.95),1.981(3.04),2.365(1.72),2.561(4.22),2.580(5.74),2.588(6.01),2.601(3.24),2.608(2.87),2.669(1.28),2.709(1.89),3.531(2.16),3.549(3.95),3.570(3.71),4.912(1.69),4.933(1.69),7.339(1.49),7.361(2.84),7.382(1.99),7.598(1.65),7.620(2.46),7.639(1.69),7.855(1.59),8.496(8.78),8.518(10.67),8.681(11.27),8.703(9.08),8.843(5.97),10.258(3.24),10.281(3.07)</p>	<p>20</p> <p>30</p>

【表 2 3 D】

180	<p>rac-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(1,1-ジオキシド-1,2-チアゾリジン-2-イル)-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例66Aの化合物および1,3-プロパンソルタム；110℃で6時間 (理論値の44%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.09$分 ; $m/z=531.1$ [M+H]⁺. ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:0.009(4.11),0.007(2.26),0.957(7.72),0.975(16.00),0.993(7.78),1.620(1.16),1.638(1.63),1.646(1.74),1.655(1.95),1.663(1.71),1.673(1.65),1.680(1.79),1.698(1.35),1.862(1.46),1.872(1.66),1.881(1.67),1.890(1.83),1.897(1.61),1.907(1.46),1.915(1.14),1.925(0.98),1.987(1.19),2.290(1.50),2.307(5.22),2.325(8.04),2.342(5.26),2.359(1.49),3.593(4.45),3.603(8.33),3.610(8.78),3.619(8.50),3.629(6.96),3.647(2.73),4.757(1.58),4.774(1.48),7.310(1.63),7.326(2.99),7.331(3.06),7.347(1.80),7.352(1.81),7.374(8.75),7.396(8.90),7.537(1.80),7.543(1.86),7.562(2.84),7.566(2.80),7.585(1.80),7.592(1.66),7.818(1.14),7.838(2.25),7.854(2.25),7.875(1.01),8.647(8.78),8.669(8.39),8.804(8.06),10.221(5.01),10.245(4.79).</p>
181	<p>1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-N-(4-メチルビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>実施例70Aの化合物および(4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン；110℃で17時間 (理論値の2%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.15$分 ; $m/z=523.4$ [M+H]⁺. ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]:0.8(s,3H),1.43-1.52(m,6H),1.89-1.98(m,6H),3.41-3.52(m,1H),3.59-3.72(m,1H),4.24-4.30(m,2H),5.26-5.30(m,0.5H),5.32-5.35(m,0.5H),7.32-7.40(m,1H),7.54-7.66(m,1H),7.77-7.90(m,1H),8.45-8.51(m,1H),8.67(d,1H),8.70(s,1H),9.66(s,1H).</p>

10

20

30

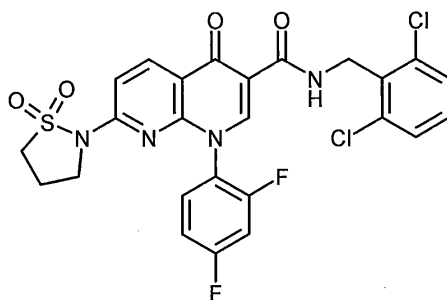
40

【 0 4 7 5 】

実施例182

N-(2,6-ジクロロベンジル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(1,1-ジオキシド-1,2-チアゾリジン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化272】



10

酢酸パラジウム(II) 7mg (0.03mmol) およびキサントホス18mg (0.03mmol) を、ジオキサン3.6ml中アルゴン雰囲気下20℃で10分間撹拌した。次いで、実施例72Aの化合物150mg (0.3mmol)、1,3-プロパンスルタム74mg (0.06mmol) および炭酸セシウム148mg (0.46mmol) を添加し、混合物を110℃で6時間撹拌した。23℃まで冷却した後、混合物を分取HPLC(溶離液:アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸)を介して精製した。これにより、標記化合物95mg(理論値の51%)が得られた。

LC-MS(方法1): $R_t = 1.15$ 分; $m/z = 579.2$ [M+H]⁺。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 1.156(4.54), 1.174(8.71), 1.192(4.39), 1.987(16.00), 2.297(4.76), 2.314(6.89), 2.331(5.14), 3.577(4.62), 3.590(8.77), 3.606(8.06), 3.634(2.43), 4.020(4.03), 4.037(3.96), 4.815(3.11), 4.827(3.16), 4.845(3.08), 4.859(2.88), 7.325(3.46), 7.334(7.37), 7.356(6.87), 7.380(2.99), 7.399(5.75), 7.420(4.45), 7.526(13.43), 7.546(9.83), 7.555(3.20), 7.811(2.87), 7.826(2.86), 8.595(6.46), 8.617(6.25), 8.754(11.28), 10.157(2.54), 10.171(4.84)。

20

【0476】

実施例182と同様に、実施例72Aの化合物を、適当なアミン(またはその塩)と記載される反応条件下で反応させることによって、表21に示される実施例化合物を調製した。相違点はそれぞれの実施例で指定される。

【0477】

30

【表24】

表21:

実施例		分析データ
183	N-(2,6-ジクロロベンジル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (理論値の4%)	LC-MS(方法1): $R_t = 1.00$ 分; $m/z = 559.1$ [M+H] ⁺ 。 ¹ H-NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ[ppm]: 2.83-3.00(m, 1H), 3.42-3.52(m, 1H), 3.56-3.73(m, 1H), 4.24-4.30(m, 1H), 4.78-4.90(m, 2H), 5.25-5.29(m, 0.5H), 5.31-5.36(m, 0.5H), 7.33-7.43(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.56-7.66(m, 1H), 8.44-8.52(m, 1H), 8.66(d, 1H), 8.79(s, 1H), 10.13-10.19(m, 1H)。

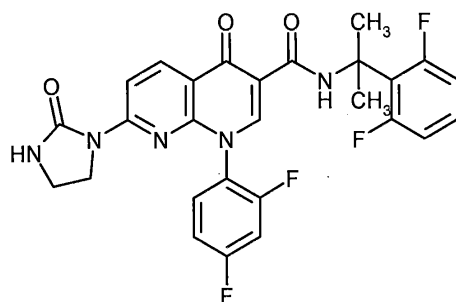
40

【0478】

50

実施例184

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - N - [2 - (2,6 - ジフルオロフェニル) プロパン - 2 - イル] - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化273】



10

酢酸パラジウム (II) 5mg (0.02mmol) およびキサントホス13mg (0.02mmol) を、ジ
オキサン2.7ml中アルゴン雰囲気下20℃で10分間攪拌した。次いで、実施例71Aの化合物1
50mg (0.23mmol、純度75%)、2 - イミダゾリジノン40mg (0.46mmol) および炭酸セシ
ウム112mg (0.35mmol) を添加し、混合物を110℃で6時間攪拌した。23℃まで冷却した後
、混合物を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル / 水勾配 + 0.1%ギ酸) を介して精製した
。これにより、標記化合物45mg (理論値の35%) が得られた。

20

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.00$ 分 ; $m/z = 540.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : 1.839 (16.00) , 1.987 (1.18) , 3.5
34 (1.12) , 3.555 (1.83) , 3.576 (1.84) , 6.942 (2.23) , 6.963 (3.18)
 , 6.989 (2.62) , 7.248 (1.08) , 7.269 (1.75) , 7.275 (1.24) , 7.284 (1
.63) , 7.289 (1.21) , 7.304 (1.85) , 7.556 (1.46) , 7.607 (3.76) , 7.8
10 (1.62) , 7.825 (1.63) , 8.387 (3.80) , 8.409 (4.82) , 8.546 (4.78)
 , 8.568 (4.25) , 8.575 (7.71) , 10.534 (4.55) .

【0479】

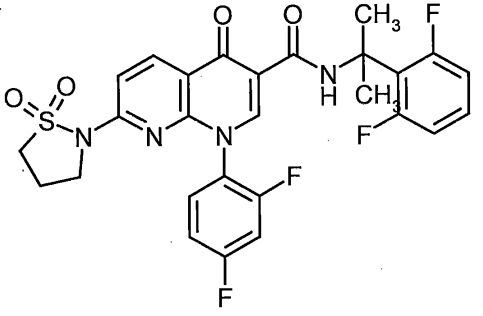
実施例184と同様に、実施例71Aの化合物を、適当なアミン (またはその塩) と記載され
る反応条件下で反応させることによって、表22に示される実施例化合物を調製した。相違
点はそれぞれの実施例で指定される。

30

【0480】

【表 25】

表22:

実施例		分析データ
185	<p>1- (2,4-ジフルオロフェニル) -N-[2- (2,6-ジフルオロフェニル) プロパン-2-イル]-7- (1,1-ジオキシド-1,2-チアゾリジン-2-イル) -4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>および1,3-プロパンスルタム (理論値の68%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : $R_t=1.16$分 MS(ESpos):$m/z=575.3[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.157(4.28),1.175(8.38),1.193(4.21),1.842(10.49),1.989(16.00),2.302(1.66),2.319(2.48),2.336(1.72),3.576(1.42),3.595(2.93),3.613(2.62),3.624(1.78),3.642(0.79),4.003(1.40),4.021(3.96),4.039(3.85),4.057(1.24),6.946(1.55),6.967(2.19),6.992(1.69),7.251(0.78),7.256(0.76),7.271(1.60),7.292(1.53),7.309(0.73),7.363(2.74),7.385(2.84),7.507(0.64),7.513(0.65),7.535(0.99),7.555(0.61),7.562(0.57),7.795(0.70),7.801(1.09),7.816(1.08),7.823(0.60),8.597(5.07),8.650(2.78),8.672(2.60),10.470(2.95)</p>

10

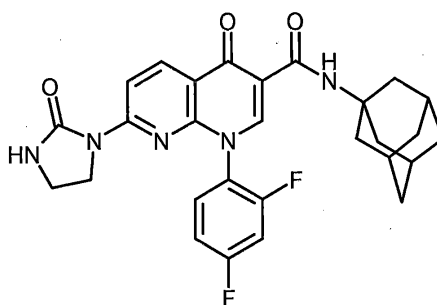
20

【 0 4 8 1 】

実施例186

1- (2,4-ジフルオロフェニル) -4-オキソ-7- (2-オキソイミダゾリジン-1-イル) -N- (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル) -1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 2 7 4】



30

実施例65Aの化合物200mg (0.4mmol)、2-イミダゾリジノン147mg (1.7mmol)、炭酸カリウム118mg (0.9mmol)、ヨウ化銅(I) 83mg (0.4mmol) およびトランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアミン32mg (0.4mmol) のDMF5ml中混合物を110 で2時間攪拌した。その後、混合物を濾過し、濾液を分取HPLC (溶離液: アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸) を介して精製した。これにより、標記化合物7mg (理論値の3%) が得られた。

40

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: -0.150 (1.07), -0.009 (9.84), 0.007 (8.65), 0.146 (1.15), 1.677 (7.23), 2.068 (16.00), 2.327 (0.71), 2.365 (0.96), 2.669 (0.75), 2.709 (0.97), 3.563 (0.92), 7.341 (0.77), 7.601 (2.15), 7.836 (0.93), 7.851 (0.93), 8.144 (0.84), 8.368 (2.57), 8.391 (3.21), 8.515 (3.29), 8.537 (2.43), 8.638 (4.84), 9.797 (2.58) .

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.21$ 分

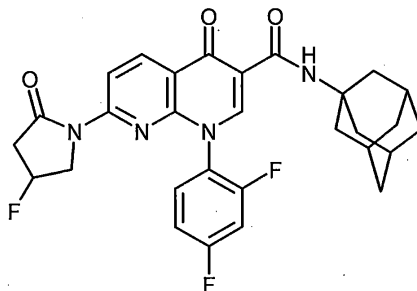
MS (ESpos) : $m/z = 520.2 [M+H]^+$

50

【 0 4 8 2 】

実施例187

1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [4 - フルオロ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - (トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1 ^{3 , 7}] デカ - 1 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 2 7 5 】



10

- 78 でDCM5ml中実施例170の化合物150mg (0 . 28mmol) に、DAST143mg (0 . 84mmol) を滴加し、混合物を - 78 で3時間攪拌した。次いで、混合物を20 に加温し、飽和塩化ナトリウム水溶液を添加した。生成物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLC (溶離液 : アセトニトリル / 水勾配 + 0 . 1 % ギ酸) を介して直接精製した。これにより、標記化合物6mg (理論値の4%) が得られた。

20

LC - MS (方法1) : $R_t = 1 . 31$ 分 ; $m/z = 537 . 4 [M + H] ^ +$ 。

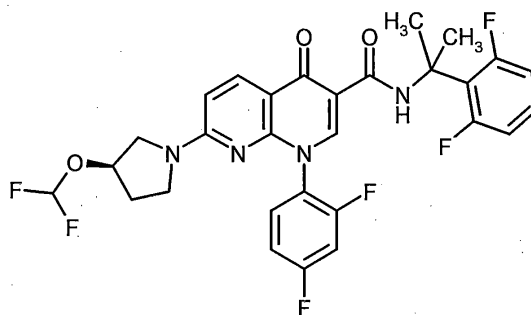
1H - NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : $\delta = 1 . 67$ (br . s , 6 H) , $2 . 07$ (br . s , 9H) , $2 . 73 - 2 . 83$ (m) , $3 . 7 - 3 . 9$ (m) , $3 . 94 - 4 . 04$ (m) , $4 . 48 - 4 . 59$ (m , 1H) , $5 . 30 - 5 . 36$ (m) , $5 . 43 - 5 . 48$ (m) , $7 . 11$ (d , 1H) , $7 . 31 - 7 . 42$ (m , 1H) , $7 . 57 - 7 . 73$ (m , 1H) , $7 . 83 - 7 . 91$ (m , 1H) , $8 . 44 - 8 . 49$ (m , 1H) , $8 . 69 - 8 . 74$ (m , 2H) , $9 . 70$ (br . s , 1H) 。

【 0 4 8 3 】

実施例188

7 - [(3R) - 3 - (ジフルオロメトキシ) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) プロパン - 2 - イル] - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 2 7 6 】

30



40

実施例21の化合物400mg (0 . 74mmol) およびヨウ化銅 (I) 71mg (0 . 37mmol) を、最初にアルゴン雰囲気下、アセトニトリル11mlに装入した。この混合物に55 で、2 , 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) 酢酸264mg (1 . 48mmol) のアセトニトリル6ml中溶液を滴加し、次いで、混合物を55 で20分間攪拌した。次いで、アセトニトリル29ml中2 , 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) 酢酸528mg (3mmol) を滴加し、次いで、混合物を55 で6時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLC (3回に分けて、溶離液 : アセトニトリル / 水勾配 + 0 . 1 % ギ酸) によって精製した。これにより、標記化合物121mg (理論値の28%) が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1 . 24$ 分 ; $m/z = 591 . 4 [M + H] ^ +$ 。

50

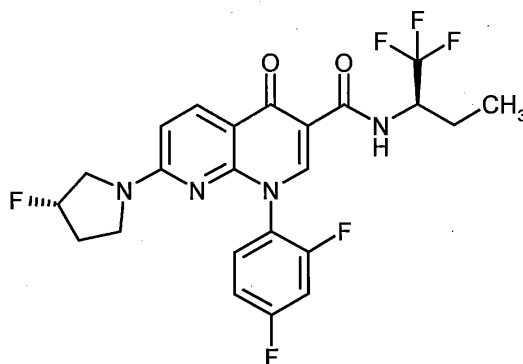
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 0.006 (0.90), 1.156 (1.80), 1.174 (3.60), 1.192 (1.83), 1.826 (16.00), 1.987 (6.86), 2.147 (0.58), 2.365 (0.31), 2.709 (0.28), 3.493 (0.35), 3.590 (0.46), 4.002 (0.54), 4.020 (1.61), 4.037 (1.60), 4.055 (0.52), 4.844 (0.36), 4.933 (0.27), 6.549 (0.46), 6.739 (0.96), 6.771 (1.40), 6.793 (1.37), 6.936 (2.38), 6.958 (3.19), 6.983 (2.59), 6.995 (0.39), 7.227 (0.45), 7.242 (1.03), 7.248 (1.00), 7.263 (2.26), 7.278 (2.13), 7.283 (2.14), 7.299 (1.07), 7.508 (0.75), 7.514 (0.77), 7.536 (1.28), 7.556 (0.76), 7.563 (0.71), 7.739 (0.59), 7.760 (1.20), 7.776 (1.19), 7.797 (0.54), 8.132 (0.39), 8.314 (2.17), 8.336 (2.09), 8.420 (6.84), 10.672 (4.67).

【0484】

実施例189

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化277】



GP3により、実施例67Aの化合物100mg (224 μmol) を、(S)-3-フルオロピロリジン塩酸塩34mg (0.27mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.14ml (0.79mmol) と、ジメチルホルムアミド1ml中で反応させた。粗生成物をアセトニトリル0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物97.5mg (理論値の86%、純度99%) が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.49 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.85-6.77 (m, 1H), 5.55-5.23 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.85-3.05 (m, 4H), 2.33-1.97 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

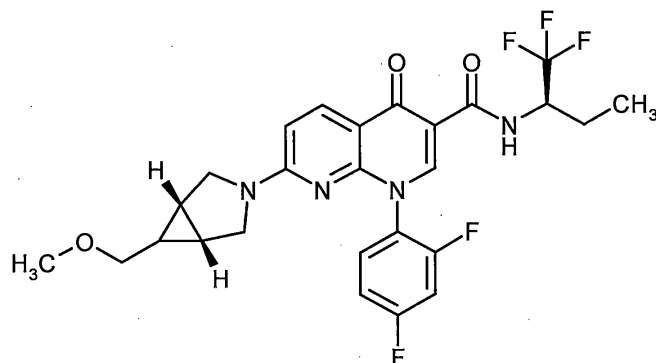
LC-MS (方法1): R_t = 1.22分; 499 [M+H] $^+$.

【0485】

実施例190

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(1R,5S)-6-(メトキシメチル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化278】



10

GP3により、実施例67Aの化合物100mg (224 μ mol) を、(1R, 5S) - 6 - (メトキシメチル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン塩酸塩44mg (0.27mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン0.14ml (0.79mmol) とジメチルホルムアミド2.2ml中で反応させた。粗生成物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物107mg (理論値の89%、純度99%) が得られた。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.49 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.79 - 4.66 (m, 1H), 3.73 - 3.11 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.71 - 1.50 (m, 3H), 0.96 (t, 3H), 0.85 - 0.74 (m, 1H) .

LC - MS (方法3) : R_t = 2.29分 ; 537 [M+H] $^+$.

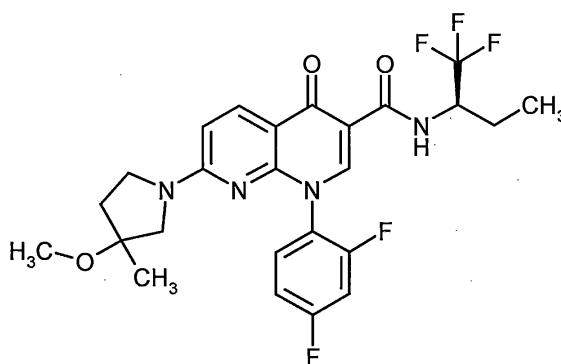
【0486】

実施例191

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [3 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

30

【化279】



40

GP3により、実施例67Aの化合物100mg (224 μ mol) を、rac - 3 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン塩酸塩43mg (0.27mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン0.14ml (0.79mmol) とジメチルホルムアミド2.2ml中で反応させた。粗生成物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物105mg (理論値の89%、純度99%) が得られた。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m

50

, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 3.63 - 2.83 (m, 7H), 2.24 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.57 (m, 3H), 1.35 - 1.20 (2x s, 3H), 0.97 (t, 3H).

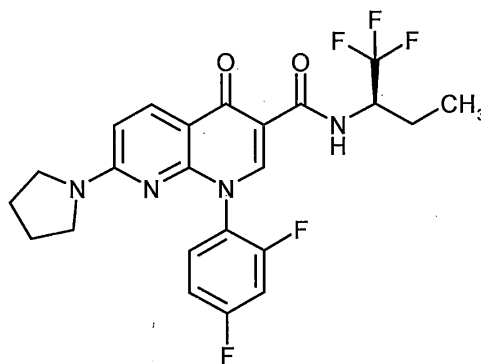
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.30$ 分 ; 525 [M+H]⁺。

【0487】

実施例192

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化280】



10

20

GP1により、実施例57Aの化合物100mg (269 μ mol) を、(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン塩酸塩66.1mg (40.4 μ mol) と、ジメチルホルムアミド2.7ml中HATU 102mg (269 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン153 μ l (876 μ mol) の存在下で反応させた。分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した後、標記化合物24mg (理論値の19%、純度100%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 3.51 - 3.34 (br. s, 2H), 3.21 - 3.02 (br. s, 2H), 1.99 - 1.74 (m, 5H), 1.70 - 1.56 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

30

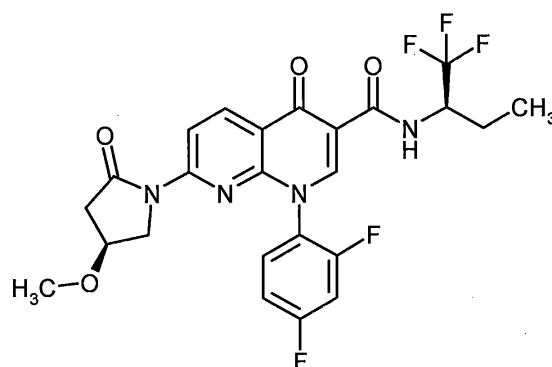
LC-MS (方法1) : $R_t = 1.31$ 分 ; 481 [M+H]⁺。

【0488】

実施例193

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-メトキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化281】



40

実施例175の化合物50mg (98 μ mol) のDCM1ml中溶液に、ヨウ化メチル24 μ l (0.39mmol)

50

、4当量)および酸化銀(I) 270mg (2.11mmol、21.5当量)を添加し、得られた懸濁液を室温で1日間および還流下で3日間撹拌した。その後、混合物を室温に冷却し、粗生成物を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;(0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製すると、標記化合物28.4mg(理論値の55%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.74 - 3.54 (m, 2H), 3.22 / 3.17 (2x s, 3H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

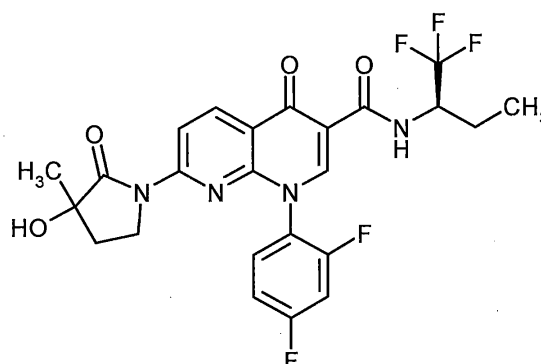
LC-MS(方法1): R_t = 1.11分; 525 [M+H] $^+$ 。

【0489】

実施例194

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-3-メチル-2-オキサピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化282】



GP2により、実施例67Aの化合物163mg (366 μ mol)を、実施例2Aの化合物42.1mg (366 μ mol)と、ジオキサン8.2ml中炭酸セシウム179mg (548 μ mol)、酢酸パラジウム(II) 15mg (66 μ mol)およびキサントホス38mg (66 μ mol)の存在下で反応させた。フラッシュクロマトグラフィー(2回、酢酸エチル/シクロヘキサン勾配)によって精製した後、標記化合物153.6mg(理論値の75%、純度94%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 2.06 - 1.85 (m, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.29 / 1.27 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

LC-MS(方法3): R_t = 1.95分; 525 [M+H] $^+$ 。

【0490】

標記化合物(ジアステレオマー混合物) 130mgをキラルHPLC(分取HPLC:カラム:Daicel(登録商標) Chiralpak AD-H、5 μ m、250 \times 20mm; 溶離液:85% CO_2 /15%イソプロパノール; 流量80ml/分; 40、検出:210nm)によってジアステレオマーに分離した。

【0491】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)ジアステレオマー-1(99%de) R_t = 6.04分37.2mgおよびジアステレオマー-2 R_t = 7.33分32.7mg(99%de)が得られた。

[分析HPLC:カラム:SFC Daicel(登録商標) Chiralpak AD、3ml/分; 90% CO_2 /10%イソプロパノール]

【0492】

10

20

30

40

50

ジアステレオマー-1を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;(0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によってさらに精製すると、実施例196の標記化合物24.6mg(理論値の13%、純度99%)が得られた。

【0493】

ジアステレオマー-2を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;(0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によってさらに精製すると、実施例197の標記化合物20.6mg(理論値の11%、純度99%)が得られた。

【0494】

実施例195

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.07-1.84 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.29/1.27 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

LC-MS(方法1): R_t = 1.04分; 525 [M+H] $^+$.

【0495】

実施例196

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.29/1.27 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

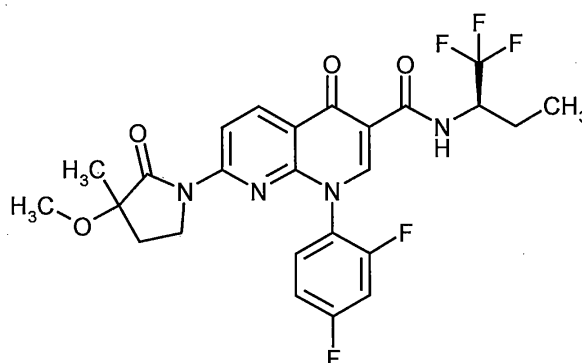
LC-MS(方法1): R_t = 1.04分; 525 [M+H] $^+$.

【0496】

実施例197

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-メトキシ-3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化283】



実施例194のジアステレオマー混合物30mg(57 μ mol)のDCM1ml中溶液に、ヨウ化メチル

10

20

30

40

50

28 μ l (0.46mmol、8当量) および酸化銀 (I) 170mg (1.37mmol、24当量) を添加し、得られた懸濁液を還流下で3日間攪拌した。その後、混合物を室温に冷却し、濾過すると、標記化合物30.0mg (理論値の96%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.20 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 3.21 / 3.18 (2x s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.01 - 2.84 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.33 / 1.31 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

LC-MS (方法3): R_t = 2.24分; 539 [M+H] $^+$.

【0497】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 30mg をキラルHPLC (分取HPLC: Chiralpak-IF 5 μ m 250 \times 20mm; 溶離液: 100%メタノール、0.2%ジエチルアミン; 温度: 30 ; 流量15ml / 分; UV検出: 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0498】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー-1 (99%de) R_t = 7.26分 11mg およびジアステレオマー-2 R_t = 8.36分 6mg (97.4%de) が得られた。

[分析HPLC: カラム: Chiralpak IF 5 μ m 250 \times 4.6mm; 溶離液: 100%メタノール、0.2%ジエチルアミン; 温度: 40 ; 流量: 1ml / 分; UV検出: 235nm]

【0499】

ジアステレオマー-1をさらに精製すると(カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)、実施例198の標記化合物6.4mg (理論値の21%、純度99%) が得られた。

【0500】

ジアステレオマー-2を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によってさらに精製すると、実施例199の標記化合物3.6mg (理論値の12%、純度99%) が得られた。

【0501】

実施例198:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-メトキシ-3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.19 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 3.60 - 3.38 (m, 2H), 3.20 / 3.18 (2x s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.33 / 1.31 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

LC-MS (方法3): R_t = 2.26分; 539 [M+H] $^+$.

【0502】

実施例199:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-メトキシ-3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.19 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 3.60 - 3.37 (m, 2H), 3.21 / 3.18 (2x s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.33 / 1.31 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

LC-MS (方法3): R_t = 2.24分; 539 [M+H] $^+$.

10

20

30

40

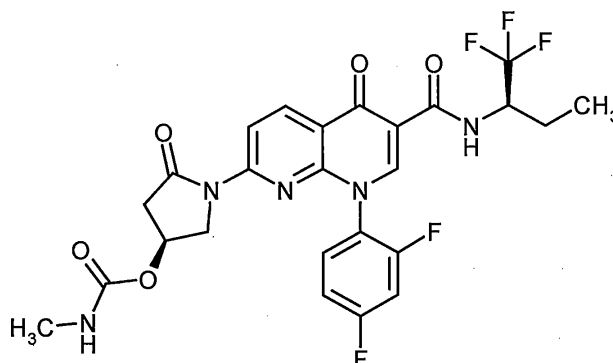
50

【0503】

実施例200：

(3S) - 1 - [8 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - オキソ - 6 - { [(2R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] カルバモイル } - 5 , 8 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル] - 5 - オキソピロリジン - 3 - イルカルバメート

【化284】



10

実施例175の化合物100mg (196 μ mol) のDCM4ml中溶液に、メチルカルバモイルクロリド 18.3mg (196 μ mol)、4 - ジメチルアミノピリジン4.8mg (39 μ mol) およびトリエチルアミン30 μ l (0.22mmol) を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLC (カラム : Kromasil C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; (0 ~ 3分10% アセトニトリル、~ 35分90% アセトニトリル およびさらに3分90% アセトニトリル)) によって精製した。標記化合物31.9mg (理論値の28%、純度99%) が得られた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) : [ppm] = 10.20 (d , 1H) , 8.88 - 8.85 (m , 1H) , 8.73 (d , 1H) , 8.51 - 8.45 (m , 1H) , 7.91 - 7.81 (m , 1H) , 7.66 - 7.55 (m , 1H) , 7.41 - 7.32 (m , 1H) , 7.22 - 7.08 (m , 1H) , 5.15 - 5.09 (m , 1H) , 4.84 - 4.71 (m , 1H) , 3.89 - 3.77 (m , 1H) , 3.68 - 3.54 (m , 1H) , 3.20 - 3.09 (m , 1H) , 1.96 - 1.84 (m , 1H) , 1.73 - 1.60 (m , 1H) , 0.98 (t , 3H) .

LC - MS (方法4) : R_t = 3.27分 ; 568 [M + H] $^+$.

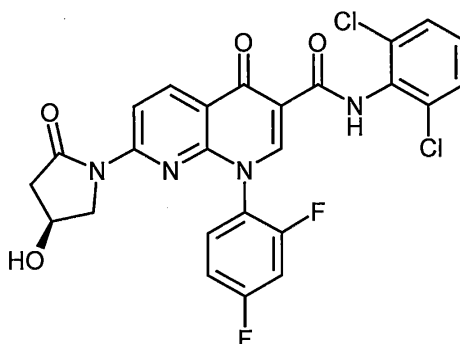
30

【0504】

実施例201：

N - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化285】



40

GP2により、実施例81Aの化合物100mg (153 μ mol、純度73.6%) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン15.5mg (153 μ mol) と、ジオキサン2ml中炭酸セシウム74.8mg (230 μ mol)、酢酸パラジウム (II) 6.2mg (28 μ mol) およびキサントホス16mg (28 μ mol) の存在下で反応させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン

50

/酢酸エチル勾配) および最後に分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール = 95/5、20×20cmプレート、シリカ1mm)によって精製した。生成物分画をUV検出によって可視化し、掻き取り、酢酸エチルでシリカゲルから溶出した。混合物をCeliteを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水/アセトニトリルから凍結乾燥すると、標記化合物27.3mg(理論値の33%、純度100%)が得られた。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 11.7(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.77(d, 1H), 8.57-8.52(m, 1H), 7.96-7.86(m, 1H), 7.67-7.57(m, 3H), 7.42-7.33(m, 2H), 5.33(dd, 1H), 4.32-4.25(m, 1H), 3.74-3.63(m, 1H), 3.54-3.43(m, 1H), 3.01-2.89(m, 1H), 2.43-2.31(m, 1H)。

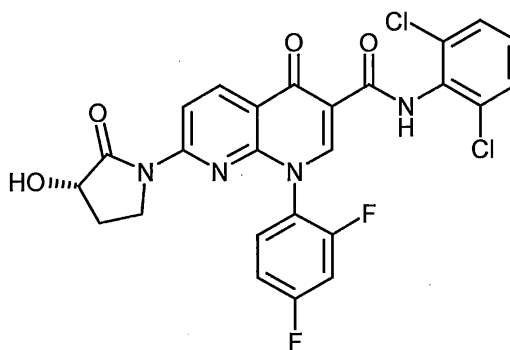
LC-MS(方法1): R_t = 1.03分; 545 [M+H]⁺。

【0505】

実施例202:

N-(2,6-ジクロロフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化286】



GP2により、実施例81Aの化合物150mg(275 μmol、純度88%)を、(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン27.8mg(275 μmol)と、ジオキサン2.8ml中炭酸カリウム56.9mg(412 μmol)、酢酸パラジウム(II)6.2mg(27 μmol)およびキサントホス32mg(55 μmol)の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm、125×30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配(0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって2回精製した。標記化合物49.2mg(理論値の33%、純度100%)が得られた。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 11.69(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.58-8.52(m, 1H), 7.94-7.85(m, 1H), 7.66-7.57(m, 3H), 7.42-7.32(m, 2H), 5.91(d, 1H), 4.46-4.34(m, 1H), 3.64-3.51(m, 1H), 3.39-3.27(m, 1H), 2.38-2.27(m, 1H), 1.86-1.69(m, 1H)。

LC-MS(方法3): R_t = 1.83分; 545 [M+H]⁺。

【0506】

実施例203:

7-(ジメチルアミノ)-1-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

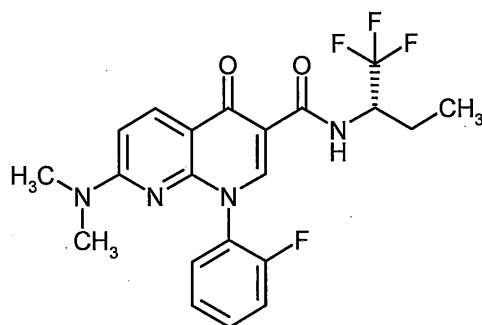
10

20

30

40

【化287】



10

GP1により、実施例62Aの化合物100mg (306 μmol) を、(S)-2-トリフルオロメチルプロピルアミン58.3mg (458 μmol) と、ジメチルホルムアミド3.2ml中HATU116mg (306 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン160 μl (917 μmol) の存在下で反応させた。1M塩酸水溶液および水10mlを添加して反応を終了させ、沈殿を吸引濾別した。沈殿した固体を水で洗浄し、高真空下で一晩乾燥させた。残渣をジクロロメタン2mlに溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル勾配) によって精製すると、標記化合物87.4mg (理論値の65% ; 純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 2.93 (br. s, 6H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

20

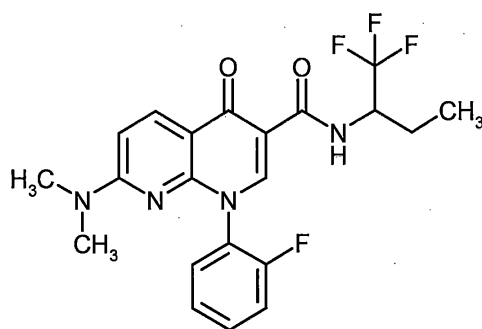
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.18$ 分 ; 437 [M+H] $^+$.

【0507】

実施例204 :

rac-7-(ジメチルアミノ)-1-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-オンカルボキサミド

【化288】



30

GP1により、実施例62Aの化合物100mgを、rac-2-トリフルオロメチルプロピルアミン塩酸塩75.0mg (458 μmol) と、ジメチルホルムアミド3.2ml中HATU116mg (306 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン160 μl (917 μmol) の存在下で反応させた。1M塩酸水溶液および水10mlを添加して反応を終了させ、沈殿を吸引濾別した。沈殿した固体を水で洗浄し、高真空下で一晩乾燥させた。残渣をジクロロメタン2mlに溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル勾配) によって精製すると、標記化合物98.6mg (理論値の73% ; 純度99%) が得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 2.93 (br. s, 6H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

50

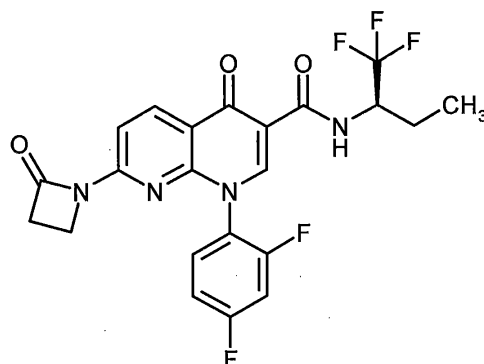
LC - MS (方法3) : $R_t = 2.14$ 分 ; $437 [M+H]^+$.

【0508】

実施例205 :

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキサゼチジン - 1 - イル) - N - [(2R) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化289】



10

GP2により、実施例67Aの化合物100mg (224 μ mol) を、アゼチジノン15.9mg (224 μ mol) とトルエン5ml中トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム - クロロホルム錯体11.6mg (0.011mmol) およびキサントホス19mg (34 μ mol) の存在下90 で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配) および分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 x 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; (0 ~ 3分10% アセトニトリル、~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物18.5mg (理論値の17%、純度99%) が得られた。

20

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.20 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 0.97 (t, 3H) .

30

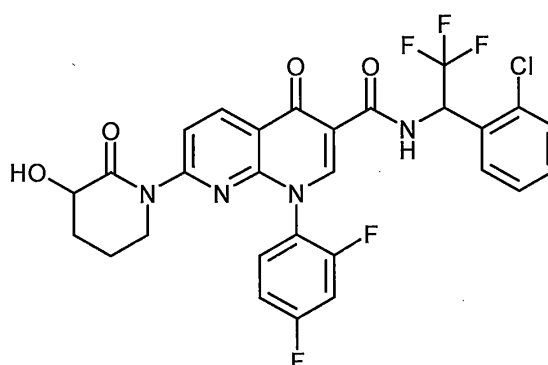
LC - MS (方法3) : $R_t = 2.15$ 分 ; $481 [M+H]^+$.

【0509】

実施例206 :

rac - N - [(1R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [3 - ヒドロキシ - 2 - オキサピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化290】



40

GP2により、実施例73Aの化合物150mg (273 μ mol、純度96%) を、3 - ヒドロキシ - 2 -

50

ピペリドン31.4mg (273 μ mol) と、ジオキサン2.7ml中炭酸カリウム56.5mg (409 μ mol)、酢酸パラジウム(II)6.1mg (27 μ mol) およびキサントホス32mg (55 μ mol) の存在下で反応させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配) および分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物69.8mg(理論値の42%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 5H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 1H), 5.53 - 5.46 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 1H).

LC-MS(方法3): R_t = 2.18分; 607 [M+H] $^+$.

【0510】

標記化合物(ラセミアステレオマー混合物)58mgをキラルHPLC(分取HPLC: カラム: Chiralcel OZ-H 5 μ m 250 \times 20mm; 溶離液: 75%エタノール、25%イソヘキサン; 温度: 40 ; 流量15ml/分; UV検出: 220nm)によってエナンチオマージアステレオマーに分離した。

【0511】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)ジアステレオマー1(エナンチオマーA)(99%de) R_t = 6.63分14mg、ジアステレオマー2(エナンチオマーA) R_t = 7.71分12mg(99%de)、ジアステレオマー1(エナンチオマーB) R_t = 12.9分11mg(99%de) およびジアステレオマー2(エナンチオマーB) R_t = 18.3分18mg(99%de)が得られた。

[分析HPLC: カラム: Chiralcel OZ-H5 μ m 250 \times 4.6mm; 溶離液: 75%エタノール、25%イソヘキサン; 温度: 40 ; 流量: 1ml/分; UV検出: 220nm]

【0512】

ジアステレオマー1(エナンチオマーA)を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によってさらに精製すると、実施例207の標記化合物10.4mg(理論値の6.2%、純度99%)が得られた。

ジアステレオマー2(エナンチオマーA)を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によってさらに精製すると、実施例208の標記化合物8.4mg(理論値の5%、純度99%)が得られた。

【0513】

ジアステレオマー1(エナンチオマーB)を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によってさらに精製すると、実施例209の標記化合物8.7mg(理論値の5%、純度99%)が得られた。

【0514】

ジアステレオマー2(エナンチオマーB)を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によってさらに精製すると、実施例210の標記化合物11.4mg(理論値の6.8%、純度99%)が得られた。

【0515】

実施例207:

N-[(1R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド(ジアステレオマー1、エナンチオマーA)

10

20

30

40

50

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 5H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 6.53 - 6.43 (m, 1H), 5.52 - 5.47 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 1H).

LC-MS (方法3): R_t = 2.21分; 607 [M+H] $^+$.

【0516】

実施例208:

N-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-2-オキソピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー2、エナンチオマーA)

10

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 5H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 6.53 - 6.43 (m, 1H), 5.52 - 5.47 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 1H).

LC-MS (方法3): R_t = 2.21分; 607 [M+H] $^+$.

【0517】

実施例209:

N-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-2-オキソピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー1、エナンチオマーB)

20

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 5H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 6.53 - 6.43 (m, 1H), 5.52 - 5.47 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 1H).

LC-MS (方法3): R_t = 2.20分; 607 [M+H] $^+$.

30

【0518】

実施例210:

N-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-2-オキソピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー2、エナンチオマーB)

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 5H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 6.53 - 6.43 (m, 1H), 5.52 - 5.47 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 1H).

LC-MS (方法3): R_t = 2.21分; 607 [M+H] $^+$.

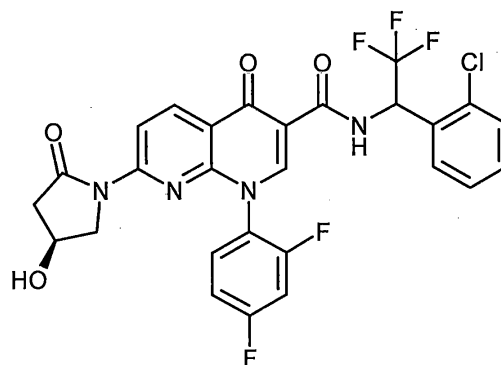
40

【0519】

実施例211:

N-[1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化 2 9 1】



10

GP2により、実施例73Aの化合物750mg (1.36mmol、純度96%)を、(4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン138mg (1.36mmol)と、ジオキササン14ml中炭酸カリウム283mg (2.04mmol)、酢酸パラジウム(II) 30.6mg (136 μmol)およびキサントホス158mg (273 μmol)の存在下で反応させた。混合物を濾過し、アセトニトリルを通して洗浄し、濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物555mg(理論値の65%、純度95%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 7.93-7.76 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.41-7.32 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.37-5.27 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H).

LC-MS(方法3): R_t = 2.13分; 593 [M+H] $^+$.

【0520】

標記化合物(ジアステレオマー混合物)550mgをキラルHPLC(分取HPLC: カラム: Chiralpak AZ-H 5 μm 250×20mm; 溶離液: 50%イソプロパノール、50%イソヘキサン; 温度: 25; 流量15ml/分; UV検出: 210nm)によってジアステレオマーに分離した。

【0521】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)ジアステレオマー-1(99%de) R_t = 0.96分 229mgおよびジアステレオマー-2 R_t = 1.44分235mg(99%de)が得られた。

[分析HPLC: カラム: Chiralcel AZ-3 3 μm 50×4.6mm; 溶離液: 50%イソプロパノール、50%イソヘキサン; 流量: 1ml/分; UV検出: 220nm]

【0522】

ジアステレオマー-1を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm、125×30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によってさらに精製すると、実施例212の標記化合物151.6mg(理論値の19%、純度100%)が得られた。

【0523】

ジアステレオマー-2を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm、125×30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によってさらに精製すると、実施例213の標記化合物151.7mg(理論値の19%、純度100%)が得られた。

【0524】

実施例212:

N-[1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキシピロリジン-1-イル]-4-オキシ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-A)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.7

50

5 (d, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 5H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H).

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.07$ 分 ; 593 [M+H]⁺.

【0525】

実施例213 :

N-[1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-B)

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 5H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H).

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.07$ 分 ; 593 [M+H]⁺.

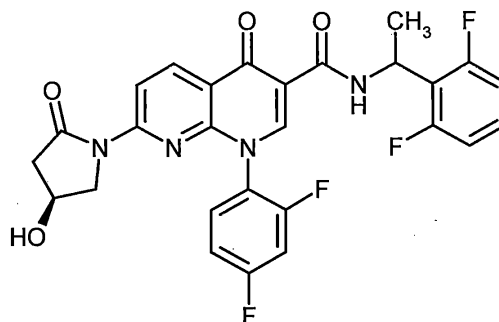
【0526】

実施例214 :

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

20

【化292】



30

GP1により、実施例63Aの化合物90mg (0.15mmol、純度65%)を、rac-1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチルアミン34.4mg (219 μmol)と、ジメチルホルムアミド1.44ml中HATU55.4mg (146 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン35.5 μl (204 μmol)の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物51.2mg(理論値の65%;純度100%)が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 10.54 - 10.48 (m, 1H), 8.75 - 8.67 (m, 2H), 8.53 - 8.46 (m, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 5.68 - 5.56 (m, 1H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 1.57 (d, 3H).

40

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.02$ 分 ; 541 [M+H]⁺.

【0527】

標記化合物(ジアステレオマー混合物)39mgをキラルHPLC(分取HPLC:カラム:Chiral pak AZ-H 5 μm 250×20mm;溶離液:50%イソプロパノール、50%イソヘキサン;温度:25 ;流量15ml/分;UV検出:210nm)によってジアステレオマーに分離した。

【0528】

50

これにより、(カラムからの溶出の順序で)ジアステレオマー1(99%de) $R_t = 1.14$ 分14.9mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 1.81$ 分12.9mg(99%de)が得られた。

[分析HPLC:カラム:Chiralcel AZ-3 $3\mu\text{m}$ $50 \times 4.6\text{mm}$; 溶離液:50%イソプロパノール、50%イソヘキサン; 流量:1ml/分; UV検出:220nm]。

【0529】

ジアステレオマー1をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によってさらに精製すると、実施例215の化合物14.3mg(理論値の18%; 純度100%)が得られた。

【0530】

ジアステレオマー2をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によってさらに精製すると、実施例216の化合物9.8mg(理論値の12%; 純度100%)が得られた。

【0531】

実施例215:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.54 - 10.49 (m, 1H), 8.75 - 8.69 (m, 2H), 8.52 - 8.47 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 5.68 - 5.56 (m, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 1.57 (d, 3H).

LC-MS(方法1): $R_t = 0.99$ 分; 541 [M+H] $^+$ 。

【0532】

実施例216:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.54 - 10.48 (m, 1H), 8.75 - 8.69 (m, 2H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 5.31 (dd, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 1.57 (d, 3H).

LC-MS(方法1): $R_t = 0.98$ 分; 541 [M+H] $^+$ 。

【0533】

実施例217:

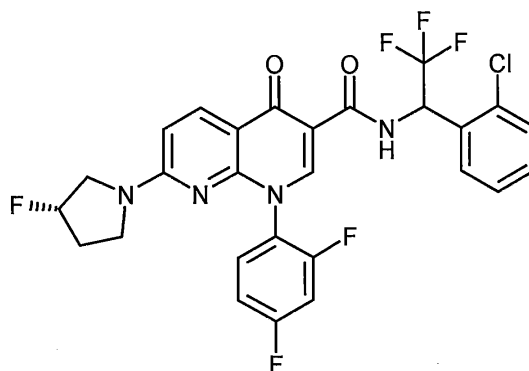
N-[1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

10

20

30

【化293】



10

GP3により、実施例73Aの化合物150mg (273 μ mol、純度96%)を、(S)-3-フルオロピロリジン塩酸塩41mg (0.33mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.21ml (1.2mmol)と、ジメチルホルムアミド2.7ml中で反応させた。粗生成物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製すると、標記化合物142mg (理論値の90%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 11.62 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.88 - 7.70 (m, 1H), 7.65 - 7.45 (m, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 1H), 5.55 - 5.23 (m, 1H), 3.84 - 3.06 (m, 4H), 2.34 - 1.96 (m, 2H).

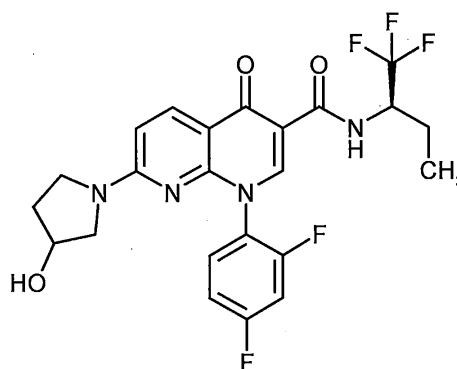
LC-MS (方法3): R_t = 2.40分; 581 [M+H] $^+$.

【0534】

実施例218:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化294】



40

GP1により、実施例88Aの化合物250mg (626 μ mol)を、(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン塩酸塩154mg (939 μ mol)と、ジメチルホルムアミド6.3ml中HATU238mg (626 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン153 μ l (876 μ mol)の存在下で反応させた。フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製した後、標記化合物204mg (理論値の66%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 6.80 - 6.70 (m, 1H), 5.10 - 4.87 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 1H), 3.60 - 3.01 (m, 4H), 2.09 - 1.56 (m, 4H), 0.97 (t, 3H).

50

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.05$ 分 ; 497 [M+H]⁺。

【0535】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 169.9mgをキラルHPLC (分取HPLC : 分離方法 : カラム : Chiralcel OZ - H 5 μ m 250 \times 20mm ; 溶離液 : 25% イソプロパノール、75% イソヘキサン ; 温度 : 30 ; 流量15ml / 分 ; UV検出 : 270nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0536】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (99% de) $R_t = 5.35$ 分 88mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 5.91$ 分75mg (97% de) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Chiralcel OZ - H 5 μ m 250 \times 4.6mm ; 溶離液 : 30% イソプロパノール、70% イソヘキサン ; 温度 : 30 ; 流量 : 1ml / 分 ; UV検出 : 270nm]

10

【0537】

ジアステレオマー1をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配) によってさらに精製すると、実施例219の標記化合物60mg (理論値の19% ; 純度97%) が得られた。

【0538】

ジアステレオマー2をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配) によってさらに精製すると、実施例220の標記化合物46mg (理論値の14% ; 純度98%) が得られた。

【0539】

20

実施例219 :

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー1)

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 10.52 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 6.80 - 6.70 (m, 1H), 5.09 - 4.88 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 1H), 3.60 - 2.98 (m, 4H), 2.08 - 1.55 (m, 4H), 0.97 (t, 3H) .

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.01$ 分 ; 497 [M+H]⁺。

【0540】

30

実施例220 :

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー2)

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 1H), 5.08 - 4.87 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 1H), 3.58 - 3.00 (m, 4H), 2.08 - 1.57 (m, 4H), 0.97 (t, 3H) .

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.05$ 分 ; 497 [M+H]⁺。

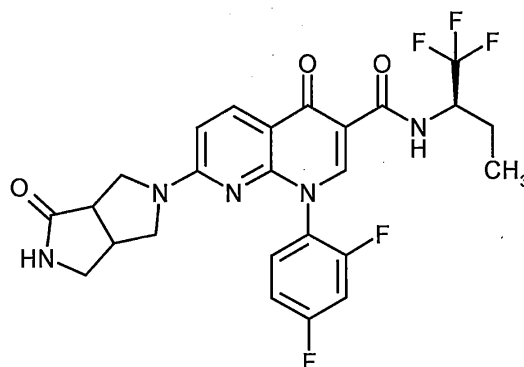
【0541】

40

実施例221 :

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 7 - [4 - オキソヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1H) - イル] - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化 2 9 5】



10

実施例83Aのジアステレオマー混合物242mg (381 μ mol) のTHF3ml中の溶液に、0 で、塩酸 (ジオキサン中4M) 476 μ l (1.90mmol) を添加した。混合物を0 で30分間および室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物168mg (理論値の83%、純度100%) が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.87-7.70 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 6.87-6.70 (br. s, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 3.92-2.88 (br. m, 8H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

LC-MS (方法3): R_t = 1.74分; 536 [M+H] $^+$.

【0542】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 167mgをキラルHPLC (分取HPLC: カラム: Chiralpak AD-H 5 μ m 250 \times 20mm; 溶離液: 30% イソプロパノール、70% イソヘキサン; 温度: 25 ; 流量20ml / 分; UV検出: 230nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0543】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー-1 (99% de) R_t = 3.46分63.6mgおよびジアステレオマー-2 R_t = 6.09分67.9mg (99% de) が得られた。

[分析HPLC: カラム: Daicel AD-3 3 μ m 30 \times 4.6mm; 溶離液: 70% イソプロパノール、50% イソヘキサン; UV検出: 220nm]。

【0544】

ジアステレオマー-1を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によってさらに精製すると、実施例222の標記化合物41mg (理論値の20%、純度100%) が得られた。

【0545】

ジアステレオマー-2を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によってさらに精製すると、実施例223の標記化合物38mg (理論値の18%、純度100%) が得られた。

【0546】

実施例222:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-[4-オキソヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル]-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H)

50

, 6.87 - 6.71 (br. s, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 3.93 - 2.89 (br. m, 8H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.97$ 分 ; 536 [M+H]⁺.

【0547】

実施例223 :

1 - (2,4-ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 7 - [4 - オキソヘキサヒドロピロロ [3,4-c]ピロール - 2(1H) - イル] - N - [(2R) - 1,1,1-トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4-ジヒドロ - 1,8-ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー - 2)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 6.87 - 6.70 (br. s, 1H), 4.81 - 4.67 (m, 1H), 3.93 - 2.89 (br. m, 8H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

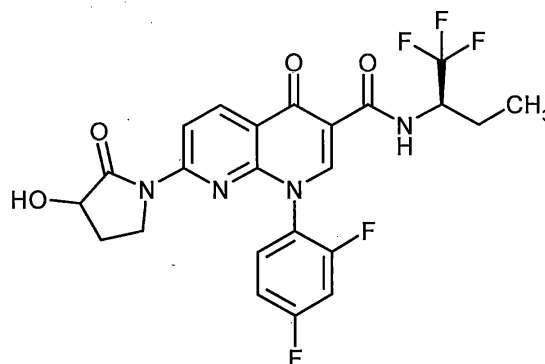
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.97$ 分 ; 536 [M+H]⁺.

【0548】

実施例224 :

1 - (2,4-ジフルオロフェニル) - 7 - [3-ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1,1,1-トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4-ジヒドロ - 1,8-ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー - 混合物)

【化296】



GP2により、実施例67Aの化合物150mg (326 μmol) (純度97%) を、rac - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジン - 2 - オン33.0mg (326 μmol) と、ジオキササン3ml中炭酸カリウム67.7mg (490 μmol)、酢酸パラジウム (II) 7.3mg (33 μmol) およびキサントホス38mg (65 μmol) の存在下で反応させた。反応混合物を濾過し、アセトニトリルを通して洗浄し、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配) によって精製した。標記化合物92.5mg (理論値の55%、純度99%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.37 - 3.23 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 1.96 - 1.59 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.88$ 分 ; 511 [M+H]⁺.

【0549】

標記化合物 (ジアステレオマー - 混合物) 90mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Chiral cel OX - H 5 μm 250 × 20mm ; 溶離液 : 40% エタノール、60% イソヘキサン ; 温度 : 30 ; 流量15ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0550】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (99% de) $R_t = 8.76$ 分 43mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 10.65$ 分 46mg (99% de) が得られた。

[分析HPLC：カラム：Chiralcel OX-H 5 μ m 250 \times 4.6mm；溶離液：40%エタノール、60%イソヘキサン；温度：30；流量：1ml/分；UV検出：220nm]

【0551】

ジアステレオマー1を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル）によってさらに精製すると、実施例225の標記化合物36.6mg（理論値の22%、純度100%）が得られた。

【0552】

ジアステレオマー2を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル）によってさらに精製すると、実施例226の標記化合物36.7mg（理論値の22%、純度100%）が得られた。

【0553】

実施例225：

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド（ジアステレオマー1）

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.56-8.50 (m, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

LC-MS（方法3）：R_t = 1.86分；511 [M+H]⁺。

【0554】

実施例226：

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド（ジアステレオマー2）

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 1H), 3.38-3.24 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

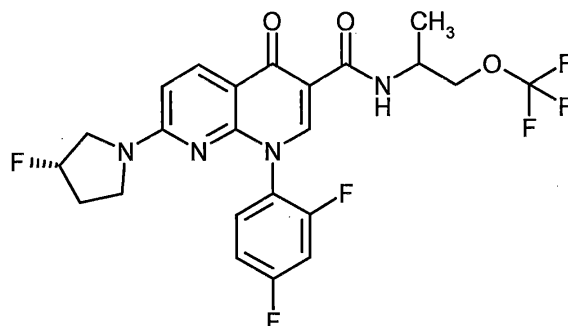
LC-MS（方法3）：R_t = 1.87分；511 [M+H]⁺。

【0555】

実施例227：

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド（ジアステレオマー混合物）

【化297】



10

20

30

40

50

GP3により、実施例74Aの化合物150mg (325 μ mol) を、(S) - 3 - フルオロピロリジン塩酸塩48.9g (390 μ mol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン0.20ml (1.1mmol) と、ジメチルホルムアミド1.45ml中で反応させた。粗生成物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物141mg (理論値の84%、純度99%) が得られた。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 1H), 5.56 - 5.22 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.88 - 3.03 (m, 4H), 2.38 - 1.92 (m, 2H), 1.25 (d, 3H).

LC - MS (方法3): R_t = 2.13分; 515 [M+H] $^+$ 。

【0556】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 135mgをキラルHPLC (分取HPLC: カラム: OZ - H 5 μ m 250 \times 20mm; 溶離液: 50%エタノール (2%ジエチルアミンを含む)、50%イソヘキサン; 温度: 25; 流量15ml / 分; UV検出: 210nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0557】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (99%de) R_t = 1.02分 50mgおよびジアステレオマー2 R_t = 1.33分57mg (92.3%de) が得られた。

[分析HPLC: カラム: Chiralpak OZ - 3 3 μ m 50 \times 4.6mm; 溶離液: 50%エタノール (2%ジエチルアミンを含む)、50%イソヘキサン; 流量: 1ml / 分; UV検出: 220nm]

【0558】

ジアステレオマー1を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によってさらに精製すると、実施例228の標記化合物40.5mg (理論値の24%、純度99%) が得られた。

【0559】

ジアステレオマー2を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によってさらに精製すると、実施例229の標記化合物46.7mg (理論値の28%、純度99%) が得られた。

【0560】

実施例228:

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3S) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1 - (トリフルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー1)

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 5.55 - 5.24 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.82 - 3.05 (m, 4H), 2.35 - 1.99 (m, 2H), 1.25 (d, 3H).

LC - MS (方法3): R_t = 2.09分; 515 [M+H] $^+$ 。

【0561】

実施例229:

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3S) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1 - (トリフルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー2)

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 1H), 5.57 - 5.22 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.21 - 4

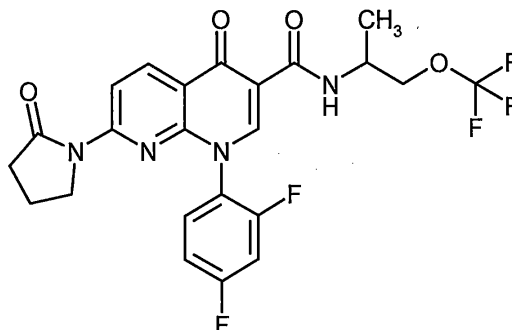
. 12 (m, 2H), 3.83 - 3.03 (m, 4H), 2.36 - 1.92 (m, 2H), 1.25 (d, 3H).
 LC-MS (方法3) : $R_t = 2.08$ 分 ; 515 [M+H]⁺.

【0562】

実施例230 :

rac - 1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - [1 - (トリフルオロメトキシ)プロパン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化298】



10

GP2により、実施例74Aの化合物150mg (325 μ mol)を、ピロリジン - 2 - オン27.6mg (325 μ mol)と、ジオキササン4ml中炭酸カリウム67.3mg (487 μ mol)、酢酸パラジウム (II) 13mg (58 μ mol) およびキサントホス34mg (58 μ mol) の存在下で反応させた。粗生成物をアセトニトリル3mlおよび水0.5mlに溶解し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物3.3mg (理論値の2%、純度99%) が得られた。

20

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 9.92 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.89 - 7.91 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.26 (d, 3H).

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.04$ 分 ; 511 [M+H]⁺.

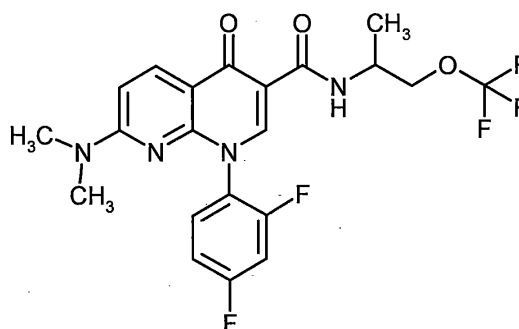
30

【0563】

実施例231 :

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソ - N - [1 - (トリフルオロメトキシ)プロパン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化299】



40

GP1により、実施例36Aの化合物100mg (290 μ mol)を、(+)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン - 2 - アミン塩酸塩78.0mg (434 μ mol) (旋光度 : +10°, c = 0.4000g / 100ml, MeOH, 20)と、ジメチルホルムアミド3ml中HATU110mg (290 μ mol) およびN,N - ジイソプロピルエチルアミン151 μ l (869 μ mol) の存在下で反応させた。1M塩酸水溶

50

液1mlおよび水10mlを添加し、沈殿を吸引濾別し、高真空下で一晩乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン/酢酸エチル勾配）によって精製すると、標記化合物（非ラセミ混合物）80mg（理論値の58%；純度99%）が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 2.94 (br. s, 6H); 1.25 (d, 3H).

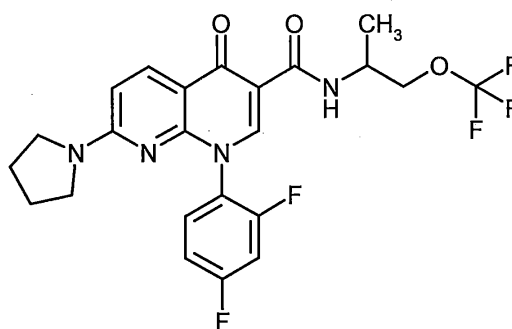
LC-MS (方法1): $R_t = 1.12$ 分; 471 [M+H] $^+$.

【0564】

実施例232:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-N-[1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化300】



GP1により、実施例57Aの化合物100mgを、(+)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-アミン塩酸塩72.5mg (404 μmol) (旋光度: +10°, c=0.4000g/100ml, MeOH、20)と、ジメチルホルムアミド3ml中HATU102mg (269 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン141 μl (808 μmol)の存在下で反応させた。1M塩酸水溶液1mlおよび水10mlを添加し、沈殿を吸引濾別し、高真空下で一晩乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン/酢酸エチル勾配）によって精製すると、標記化合物（非ラセミ混合物）97mg（理論値の72%；純度99%）が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.17 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.50 - 3.35 (br. s, 2H), 3.23 - 3.02 (br. s, 2H), 2.01 - 1.73 (m, 4H), 1.25 (d, 3H).

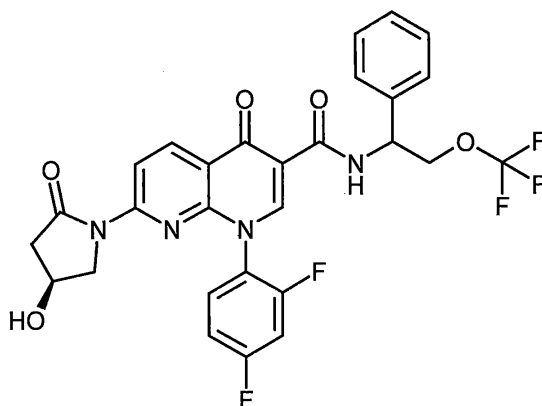
LC-MS (方法1): $R_t = 1.21$ 分; 497 [M+H] $^+$.

【0565】

実施例233:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1-フェニル-2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化301】



10

GP2により、実施例75Aの化合物200mg (363 μ mol) (純度95%)を、(S) - (-) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジノン36.7mg (363 μ mol)と、ジオキサン3.6ml中炭酸カリウム75.2mg (544 μ mol)、酢酸パラジウム(II)8.1mg (36 μ mol)およびキサントホス42mg (73 μ mol)の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル))によって2回精製すると、標記化合物(非ラセミ混合物)37.8mg(理論値の18%、純度100%)が得られた

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 10.60 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.51 - 7.29 (m, 6H), 5.55 - 5.48 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H).

LC-MS(方法3): R_t = 1.94分; 589 [M+H] $^+$.

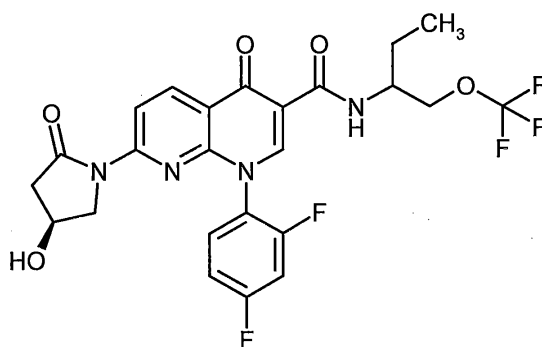
【0566】

実施例234:

1 - (2,4-ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1 - (トリフルオロメトキシ)ブタン - 2 - イル] - 1,4-ジヒドロ - 1,8-ナフチリジン - 3 - カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

30

【化302】



40

GP2により、実施例76Aの化合物100mg (210 μ mol)を、(S) - (-) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジノン21.2mg (210 μ mol)と、ジオキサン2.1ml中炭酸セシウム103mg (315 μ mol)、酢酸パラジウム(II)8.5mg (38 μ mol)およびキサントホス18mg (31 μ mol)の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)および分取薄層クロマトグラフィー(1mmシリカプレート、20 \times 20cm、シクロヘキサン/酢酸エチル = 35/65)によって精製した。生成物分画をUV検出によって可視化し、掻き取り、酢酸エチルでシリカゲルから溶出した。混合物をCeliteを通して濾過

50

し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水/アセトニトリルから凍結乾燥すると、標記化合物17mg (理論値の15% ; 純度100%) が得られた。

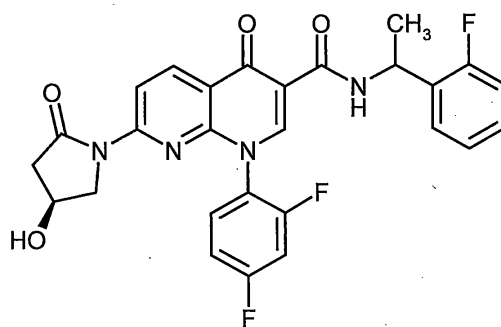
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 9.90 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31 - 4.13 (m, 4H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 1.76 - 1.53 (m, 2H), 0.95 (t, 3H) .

LC - MS (方法1) : $R_t = 0.99$ 分 ; 541 [M+H] $^+$.

【 0 5 6 7 】

実施例235 :

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [1 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)
【 化 3 0 3 】



GP2により、実施例77Aの化合物97.0mg (212 μmol) を、(S) - (-) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジノン21.4mg (212 μmol) と、ジオキササン2ml中炭酸セシウム104mg (318 μmol)、酢酸パラジウム(II) 8.6mg (38 μmol) およびキサントホス18mg (31 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル勾配) によって精製し、アセトニトリル/水から凍結乾燥した。標記化合物45.8mg (理論値の41%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.33 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 5.44 - 5.26 (m, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 1.52 (d, 3H) .

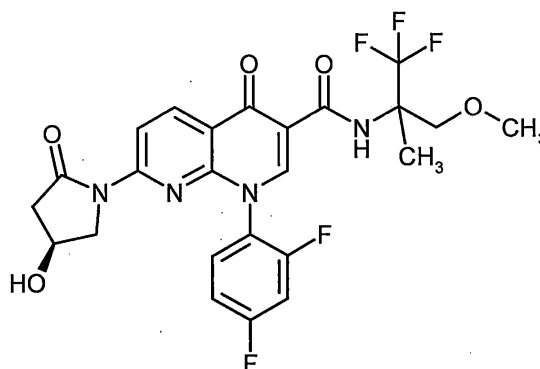
LC - MS (方法1) : $R_t = 0.97$ 分 ; 523 [M+H] $^+$.

【 0 5 6 8 】

実施例236 :

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化304】



10

GP2により、実施例78Aの化合物110mg (231 μmol) を、(S) - (-) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジノン23.3mg (231 μmol) と、ジオキサソ2.3ml中炭酸セシウム96.9mg (297 μmol)、酢酸パラジウム(II) 8.0mg (36 μmol) およびキサントホス18mg (31 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)および分取薄層クロマトグラフィー(1mmシリカプレート、20 \times 20cm、ジクロロメタン/メタノール=95/5)によって精製した。生成物分画をUV検出によって可視化し、掻き取り、酢酸エチルでシリカゲルから溶出した。混合物をCeliteを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水/アセトニトリルから凍結乾燥すると、標記化合物49mg(理論値の39%; 純度100%)が得られた。

20

^1H -NMR(400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.50(br. s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.71(d, 1H), 8.54-8.48(m, 1H), 7.91-7.81(m, 1H), 7.67-7.59(m, 1H), 7.41-7.33(m, 1H), 5.32(dd, 1H), 4.31-4.26(m, 1H), 3.91-3.84(m, 1H), 3.77-3.61(m, 2H), 3.52-3.42(m, 1H), 3.36(s, 3H), 2.99-2.88(m, 1H), 2.41-2.31(m, 1H), 1.64(s, 3H).

LC-MS(方法1): R_t = 0.96分; 541 [M+H] $^+$.

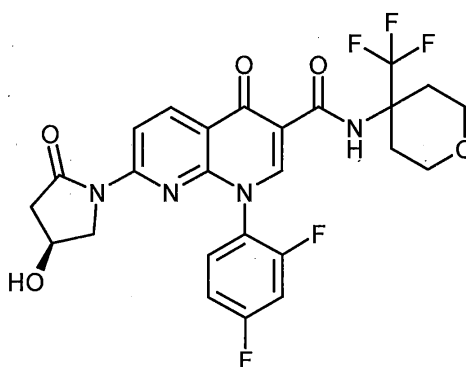
【0569】

実施例237:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化305】



40

GP2により、実施例79Aの化合物106mg (217 μmol) を、(S) - (-) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジノン21.9mg (217 μmol) と、ジオキサソ2.3ml中炭酸セシウム106mg (326 μmol)、酢酸パラジウム(II) 8.8mg (39 μmol) およびキサントホス23mg (39 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によっておよび分取薄層クロマトグラフィー(1mmシリカプレート、20 \times 20cm、シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1、次いでジクロロメタン/メタノール=90/10

50

)によって2回精製した。生成物分画をUV検出によって可視化し、掻き取り、酢酸エチルまたはジクロロメタンでシリカゲルから溶出した。混合物を精密濾過用フィルタを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水/アセトニトリルから凍結乾燥すると、標記化合物42.8mg(理論値の35%;純度99%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.34 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 - 8.50 (m, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H) .

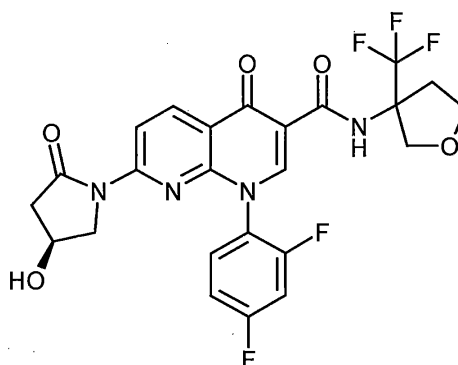
LC-MS (方法4): R_t = 2.83分; 553 [M+H] $^+$.

【0570】

実施例238:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[3-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化306】



GP1により、実施例63Aの化合物82mg(0.13mmol、純度65%)を、rac-3-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-アミン30.9mg(199 μ mol)と、ジメチルホルムアミド1.3ml中HATU5.5mg(133 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン32.0 μ l(186 μ mol)の存在下で反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物39.8mg(理論値の56%;純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.62 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.55 - 8.50 (m, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H) .

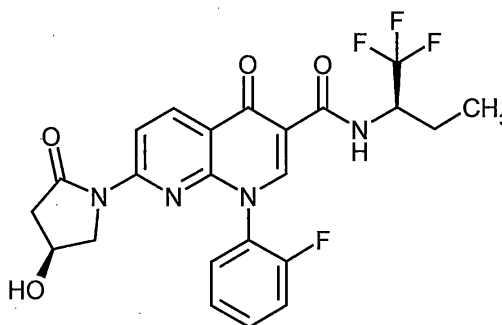
LC-MS (方法1): R_t = 0.90分; 539 [M+H] $^+$.

【0571】

実施例239:

1-(2-フルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化307】



10

GP2により、実施例82Aの化合物130mg (304 μ mol)を、(S) - (-) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジノン30.7mg (304 μ mol)と、ジオキサン6ml中炭酸セシウム149mg (456 μ mol)、酢酸パラジウム(II) 12mg (55 μ mol)およびキサントホス63.3mg (109 μ mol)の存在下で反応させた。粗生成物をアセトニトリル3mlおよび水0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物51.3mg (理論値の35%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 10.23 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 5.32 (dd, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H)

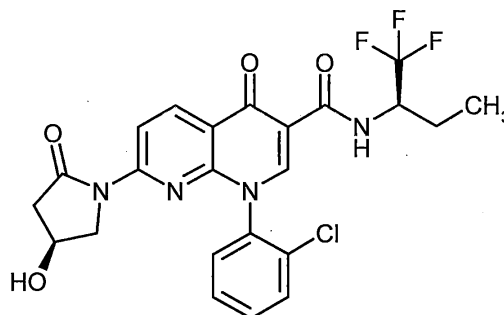
LC-MS (方法1): $R_t = 0.96$ 分; 493 [M+H] $^+$ 。

【0572】

実施例240:

1 - (2 - クロロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (アトロプ異性体混合物)

【化308】



40

GP1により、実施例64Aの化合物30mg (75 μ mol)を、(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ブチルアミン塩酸塩18.4mg (113 μ mol)と、ジメチルホルムアミド0.8ml中HATU29mg (75 μ mol)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン39 μ l (0.23mmol)の存在下で反応させた。混合物をアセトニトリル1mlおよび水0.5mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分10% アセトニトリル、~35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物23mg (理論値の60%、純度99%) が得られた (アトロプ異性体混合物として)。

50

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.25 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 5.31 (dd, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.02 - 0.95 (m, 3H).

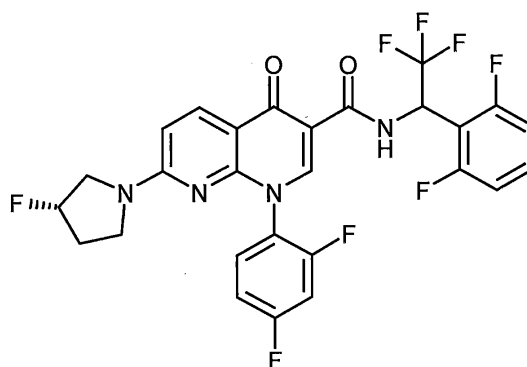
LC-MS (方法1): R_t = 1.00分; 509 [M+H] $^+$.

【0573】

実施例241:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキシ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化309】



GP3により、実施例80Aの化合物150mg (283 μmol) を、(S)-3-フルオロピロリジン塩酸塩43mg (0.28mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.17ml (0.99mmol) と、ジメチルホルムアミド1.3ml中で反応させた。粗生成物を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 40mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~40分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製すると、標記化合物119mg(理論値の72%、純度100%)が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 11.61 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.89 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 6.82 (br. d, 1H), 6.49 - 6.38 (m, 1H), 5.57 - 5.23 (m, 1H), 3.86 - 3.44 (m, 3H), 3.25 - 3.01 (m, 1H), 2.32 - 2.08 (m, 2H).

LC-MS (方法1): R_t = 1.31分; 583 [M+H] $^+$.

【0574】

標記化合物(ジアステレオマー混合物)131mgをキラルHPLC(分取HPLC: カラム: Daicel Chiralpak IC 5 μm 250 \times 20mm; 溶離液: 50%イソキサン、50%エタノール+0.2%ジエチルアミン; 温度: 40 ; 流量20ml/分; UV検出: 220nm)によってジアステレオマーに分離した。

【0575】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)ジアステレオマー1(99%de) R_t = 4.13分57mgおよびジアステレオマー2 R_t = 5.55分58mg(99%de)が得られた。

[分析HPLC: カラム: Daicel Chiralpak IC 5 μm 250 \times 4.6mm; 溶離液: 50%イソヘキサン、50%エタノール+0.2%ジエチルアミン; 温度: 40 ; 流量: 1ml/分; UV検出: 235nm]

【0576】

実施例242:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-4-オキシ

- 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-1)
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 11.61 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.89 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.37 - 7.23 (m, 3H), 6.88 - 6.73 (m, 1H), 6.50 - 6.34 (m, 1H), 5.57 - 5.21 (m, 1H), 3.87 - 3.34 (m, 3H), 3.22 - 3.01 (m, 1H), 2.34 - 1.94 (m, 2H).

LC - MS (方法3) : R_t = 2.36分 ; 583 [M+H]⁺.

【0577】

実施例243 :

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(3S) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 11.61 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.90 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 6.82 (br. d, 1H), 6.49 - 6.37 (m, 1H), 5.58 - 5.21 (m, 1H), 3.86 - 3.34 (m, 3H), 3.24 - 3.00 (m, 1H), 2.34 - 1.97 (m, 2H).

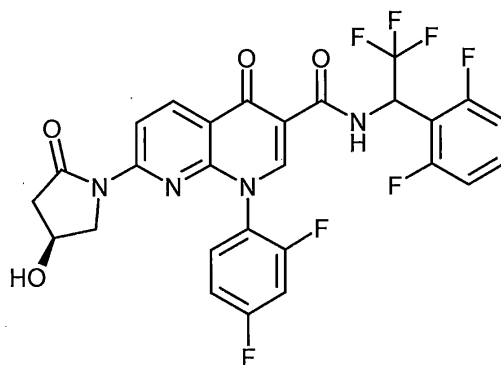
LC - MS (方法3) : R_t = 2.34分 ; 583 [M+H]⁺.

【0578】

実施例244 :

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化310】



GP2により、実施例80Aの化合物200mg (377 μmol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン45.8mg (453 μmol) と、ジオキサソ 3.4ml 中炭酸カリウム78.3mg (566 μmol)、酢酸パラジウム(II) 17mg (75 μmol) およびキサントホス44mg (75 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 x 40mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配 ; (0~3分10%アセトニトリル ~ 40分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物168mg (理論値の75%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 11.37 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.26 (m, 3H), 6.50 - 6.39 (m, 1H), 5.37 - 5.26 (m, 1H), 4.28 (br. d, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H).

LC - MS (方法3) : R_t = 2.01分 ; 595 [M+H]⁺.

【0579】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 133mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daice I Chiralpak ID 5 μm 250 x 20mm ; 溶離液 : 80%イソキサン、20%エタノール ; 温度 : 23

10

20

30

40

50

; 流量30ml / 分; UV検出: 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0580】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー-1 (99% de) $R_t = 2.12$ 分53.9mgおよびジアステレオマー-2 $R_t = 3.03$ 分52.2mg (99% de) が得られた。

[分析HPLC: カラム: Daicel Chiralpak ID-3 3 μ m 50 \times 4.6mm; 溶離液: 80% イソヘキサン、20% エタノール; 温度: 30 ; 流量: 1ml / 分; UV検出: 220nm]

【0581】

実施例245:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 11.37 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.92-7.76 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 3H), 6.50-6.39 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.28 (br. d, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.46 (t, 1H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H).

LC-MS (方法3): $R_t = 2.01$ 分; 595 [M+H] $^+$ 。

【0582】

実施例246:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 11.37 (dd, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.95-7.75 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 3H), 6.50-6.38 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31-4.25 (br. d, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H).

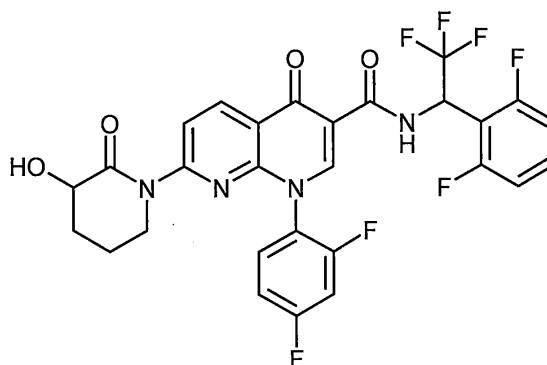
LC-MS (方法3): $R_t = 2.00$ 分; 595 [M+H] $^+$ 。

【0583】

実施例247:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[3-ヒドロキシ-2-オキソピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化311】



GP2により、実施例80Aの化合物150mg (283 μ mol) を、rac-3-ヒドロキシピペリジン-2-オン39.1mg (340 μ mol) と、ジオキサソ2.5ml中炭酸カリウム58.7mg (425 μ mol)、酢酸パラジウム(II) 13mg (57 μ mol) およびキサントホス33mg (57 μ mol) の存在下

10

20

30

40

50

で反応させた。粗生成物を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 40mm、溶媒：アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~40分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル）によって精製すると、標記化合物102mg（理論値の59%、純度100%）が得られた。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO - d_6 ） [ppm] = 11.34 (br. d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 5.52 - 5.46 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H) .

LC - MS（方法3）： R_t = 2.11分；609 [M+H]⁺。

【0584】

標記化合物（ラセミジアステレオマー混合物）91.2mgをキラルHPLC（分取HPLC：カラム：Daicel Chiralpak AZ - H 5 μ m 250 \times 30mm；溶離液：50%イソヘキサン、20%エタノール；温度：25；流量50ml / 分；UV検出：220nm）によってエナンチオマージアステレオマーに分離した。

【0585】

これにより、（カラムからの溶出の順序で）ジアステレオマー1（96.5%de） R_t = 3.19分17.8mg、ジアステレオマー2 R_t = 4.21分14.5mg（95%de）、ジアステレオマー3 R_t = 6.11分17.4mg（97%de）およびジアステレオマー4 R_t = 10.80分14.5mg（97%de）が得られた。

[分析HPLC：カラム：Daicel AZ - 3 3 μ m 50 \times 4.6mm；溶離液：50%イソヘキサン、50%エタノール；温度：30；流量：1ml / 分；UV検出：220nm]

【0586】

実施例248：

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド（ジアステレオマー1）

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO - d_6 ） [ppm] = 11.34 (br. d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 5.52 - 5.46 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 1H) .

LC - MS（方法3）： R_t = 2.12分；609 [M+H]⁺。

【0587】

実施例249：

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド（ジアステレオマー2）

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO - d_6 ） [ppm] = 11.37 - 11.31 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 6.51 - 6.38 (m, 1H), 5.52 - 5.46 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 1H) .

LC - MS（方法3）： R_t = 2.13分；609 [M+H]⁺。

【0588】

実施例250：

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] - 4 -

10

20

30

40

50

オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (第3のジアステレオマー)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 11.37 - 11.31 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 5.52 - 5.46 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 1H).

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.12$ 分 ; 609 [M+H] $^+$.

【0589】

実施例251 :

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (第4のジアステレオマー)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 11.34 (br. d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 3H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 5.52 - 5.46 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 1H).

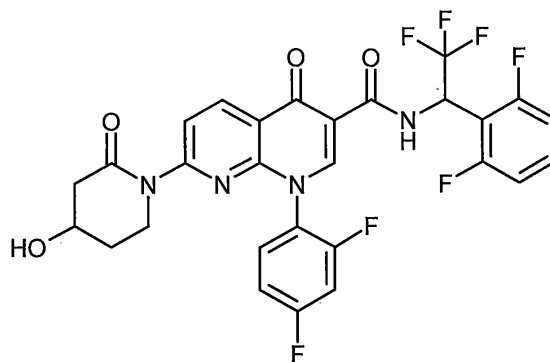
LC - MS (方法3) : $R_t = 2.13$ 分 ; 609 [M+H] $^+$.

【0590】

実施例252 :

rac - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化312】



GP2により、実施例80Aの化合物150mg (283 μmol) を、rac - 4 - ヒドロキシピペリジン - 2 - オン39.1mg (340 μmol) と、ジオキサソ2.5ml中炭酸カリウム58.7mg (425 μmol)、酢酸パラジウム(II) 13mg (57 μmol) およびキサントホス33mg (57 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 x 40mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配 ; (0~3分10%アセトニトリル ~ 40分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物113mg (理論値の65%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 11.38 - 11.31 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.94 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.24 (m, 3H), 6.51 - 6.38 (m, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H).

10

20

30

40

50

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.12$ 分 ; 609 [M+H]⁺。

【0591】

標記化合物 (ラセミジアステレオマー混合物) 100mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel Chiralpak ID 5 μ m 250 \times 50mm ; 溶離液 : 50% イソヘキサン、20% エタノール ; 温度 : 40 ; 流量15ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってエナンチオマージアステレオマーに分離した。

【0592】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (99% de) $R_t = 8.70$ 分 22mg、ジアステレオマー2 $R_t = 11.80$ 分 24mg (99% de)、ジアステレオマー3 $R_t = 6.47$ 分 24mg (99.5% de) およびジアステレオマー4 $R_t = 5.94$ 分 24mg (99.5% de) が得られた。

10

[分析HPLC : カラム : Daicel Chiralcel OZ - H 5 μ m 250 \times 4.6mm ; 溶離液 : 50% イソヘキサン、50% エタノール ; 温度 : 40 ; 流量 : 1ml / 分 ; UV検出 : 220nm]

【0593】

実施例253 :

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - N - [1 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 7 - [4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] = 11.39 - 11.31 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.94 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H)。

20

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.99$ 分 ; 609 [M+H]⁺。

【0594】

実施例254 :

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - N - [1 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 7 - [4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー2)

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] = 11.34 (br. d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 6.50 - 6.39 (m, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H)。

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.00$ 分 ; 609 [M+H]⁺。

【0595】

実施例255 :

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - N - [1 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 7 - [4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (第3のジアステレオマー)

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] = 11.38 - 11.32 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.95 - 7.75 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H)。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.99$ 分 ; 609 [M+H]⁺。

【0596】

50

実施例256：

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - N - [1 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 7 - [4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (第4のジアステレオマー)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 11.35 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 3H), 6.50 - 6.39 (m, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H).

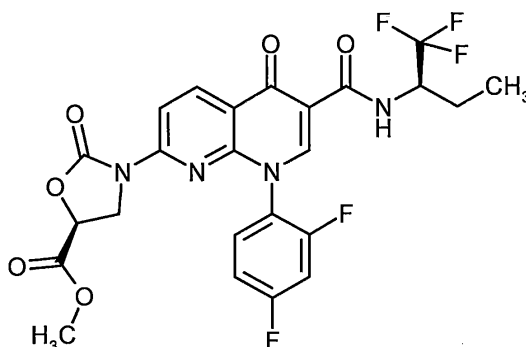
LC - MS (方法3) : $R_t = 2.00$ 分 ; 609 [M+H] $^+$.

【0597】

実施例257：

メチル (5S) - 3 - [8 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 5 - オキソ - 6 - { [(2R) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル]カルバモイル} - 5,8 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 2 - イル] - 2 - オキソ - 1,3 - オキサゾリジン - 5 - カルボキシレート

【化313】



GP2により、実施例67Aの化合物100mg (224 μmol) を、実施例96の化合物39.1mg (269 μmol) と、1,4 - ジオキサン2ml中炭酸カリウム46.5mg (269 μmol)、酢酸パラジウム(II) 10mg (45 μmol) およびキサントホス26mg (45 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物をアセトニトリルおよび水で希釈し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 x 40mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; (0~3分10% アセトニトリル ~ 40分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物101mg (理論値の81%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 3.73 (d, 3H), 3.77 - 3.89 (m, 1H), 3.96 - 4.08 (m, 1H), 4.70 - 4.83 (m, 1H), 5.23 - 5.32 (m, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.63 (br. t, 1H), 7.82 - 7.93 (m, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 10.18 (d, 1H).

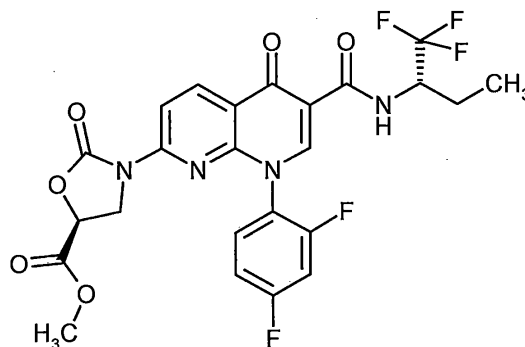
LC - MS (方法2) : $R_t = 2.07$ 分 ; 555 [M+H] $^+$.

【0598】

実施例258：

メチル (5S) - 3 - [8 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 5 - オキソ - 6 - { [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル]カルバモイル} - 5,8 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 2 - イル] - 2 - オキソ - 1,3 - オキサゾリジン - 5 - カルボキシレート

【化 3 1 4】



10

GP2により、実施例68Aの化合物500mg (1.12mmol、純度94%)を、実施例96の化合物195mg (1.35mmol)と、1,4-ジオキサン10ml中炭酸カリウム233mg (1.68mmol)、酢酸パラジウム(II)50.4mg (224μmol)およびキサントホス130mg (224μmol)の存在下で反応させた。粗生成物をアセトニトリルおよび水で希釈し、分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10μm、125×40mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;(0~3分10%アセトニトリル~40分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製すると、標記化合物504mg(理論値の81%、純度100%)が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.60 - 1.74 (m, 1H), 1.83 - 1.97 (m, 1H), 3.73 (d, 3H), 3.77 - 3.89 (m, 1H), 3.96 - 4.08 (m, 1H), 4.70 - 4.85 (m, 1H), 5.22 - 5.31 (m, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.63 (td, 1H), 7.88 (td, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.18 (d, 1H).

20

LC-MS(方法1): R_t = 1.13分; 555 [M+H]⁺.

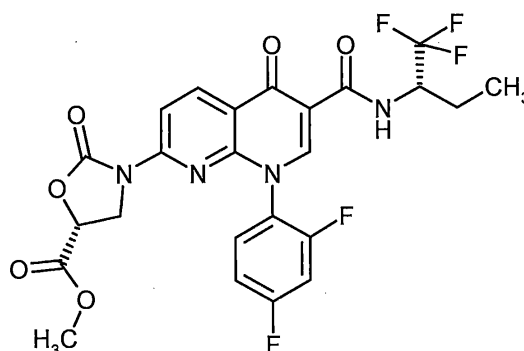
【0599】

実施例259:

メチル(5R)-3-[8-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソ-6-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]カルバモイル}-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-カルボキシレート

【化 3 1 5】

30



40

GP2により、実施例68Aの化合物500mg (1.12mmol、純度94%)を、実施例99の化合物195mg (1.35mmol)と、1,4-ジオキサン10ml中炭酸カリウム233mg (1.68mmol)、酢酸パラジウム(II)50.4mg (224μmol)およびキサントホス130mg (224μmol)の存在下で反応させた。粗生成物をアセトニトリルおよび水で希釈し、分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10μm、125×40mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;(0~3分10%アセトニトリル~40分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製すると、標記化合物497mg(理論値の80%、純度100%)が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.59 - 1.74 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 1H), 3.73 (d, 3H), 3.77 - 3.89 (m, 1H), 3.96 - 4.09 (m, 1H), 4.70 - 4.84 (m, 1H), 5.23 - 5.32 (m, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.

50

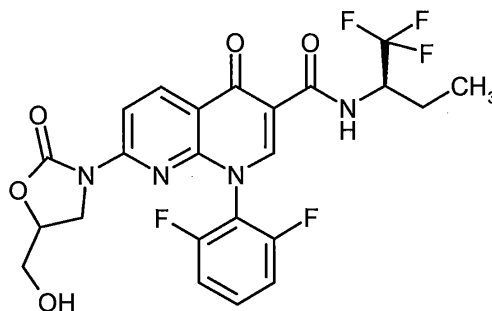
57 - 7.68 (m, 1H), 7.82 - 7.94 (m, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H), 10.18 (d, 1H), 8.86 (d, 1H).

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.14$ 分 ; 555 [M+H]⁺.

【0600】

実施例260 :

rac-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド
【化316】



10

GP2により、実施例86Aの化合物40mg (89.7 μmol、純度99%)をrac-5-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン12.6mg (108 μmol)と、1,4-ジオキサン1ml中炭酸カリウム18.6mg (135 μmol)、酢酸パラジウム(II)4.0mg (18 μmol)およびキサントホス10mg (18 μmol)の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリルおよび水で希釈し、濾過し、分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μm、125×40mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;(0~3分10%アセトニトリル~40分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によっておよびさらにフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製すると、標記化合物10mg(理論値の21%、純度100%)が得られた。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.59 - 1.75 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 1H), 3.42 - 3.55 (m, 2H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 3.75 (t, 1H), 4.62 - 4.71 (m, 1H), 4.72 - 4.83 (m, 1H), 5.18 (t, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 2H), 7.69 - 7.80 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.12 (d, 1H).

30

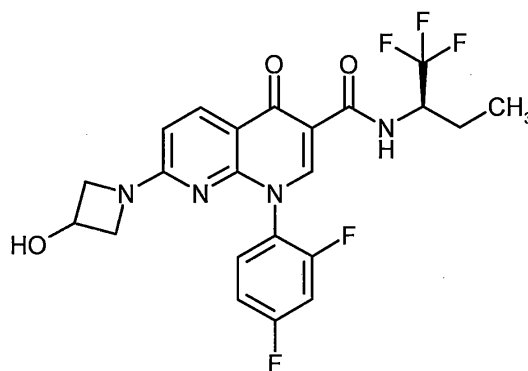
LC-MS (方法2) : $R_t = 1.88$ 分 ; 527 [M+H]⁺.

【0601】

実施例261 :

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化317】



10

GP3により、実施例67Aの化合物50.0mg (112 μmol) を、3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩14.7mg (135 μmol) およびN,N-ジイソプロピルアミン68 μl (0.39mmol) と、ジメチルホルムアミド0.5ml中で反応させた。反応溶液をアセトニトリおよび水それぞれ0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125×30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~40分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物50.7mg (理論値の93%、純度99%) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): [ppm] = 0.96 (t, 3H), 1.57 - 1.70 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 3.50 - 3.81 (br. m, 2H), 3.89 - 4.32 (br. m, 2H), 4.49 - 4.57 (m, 1H), 4.67 - 4.80 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 1H), 7.75 - 7.84 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.48 (d, 1H).

LC-MS (方法1): R_t = 1.00分; 483 [M+H]⁺.

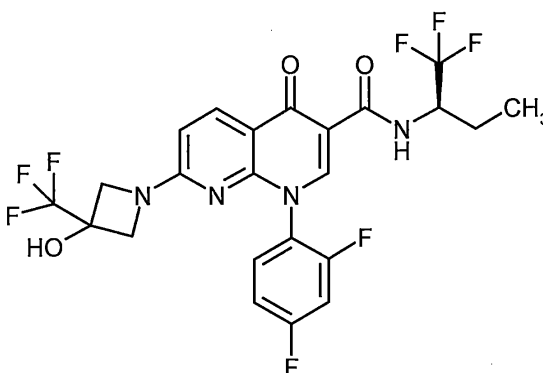
【0602】

実施例262:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化318】



40

GP3により、実施例67Aの化合物50.0mg (112 μmol) を、3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-オール19.0mg (135 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン68 μl (0.39mmol) と、ジメチルホルムアミド0.5ml中で反応させた。反応溶液をアセトニトリル0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125×30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~40分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物51.9mg (理論値の83%、純度99%) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.57 - 1.71 (m, 1H)

50

, 1.82 - 1.94 (m, 1H), 3.67 - 4.51 (br. m, 4H), 4.68 - 4.81 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.42 (d, 1H).

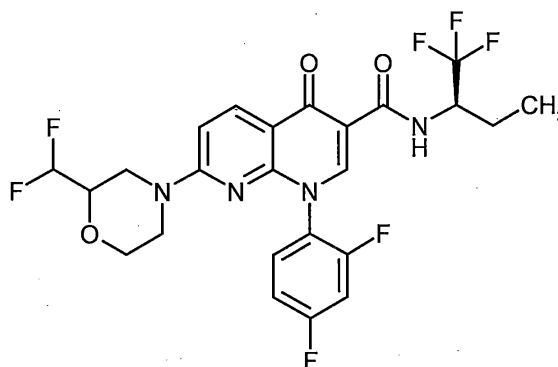
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.14$ 分 ; 551 [M+H]⁺.

【0603】

実施例263 :

7-[2-(ジフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化319】



GP3により、実施例67Aの化合物100mg (224 μ mol)を、rac-2-(ジフルオロメチル)モルホリン36.9mg (269 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン137 μ l (785 μ mol)と、ジメチルホルムアミド1ml中で反応させた。反応溶液を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;(0~3分10%アセトニトリル~40分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製すると、標記化合物103mg(理論値の83%、純度99%)が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.57 - 1.71 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 2.83 - 2.96 (m, 1H), 3.05 - 3.16 (m, 1H), 3.48 - 3.58 (m, 1H), 3.63 - 3.74 (m, 1H), 3.91 - 4.04 (m, 2H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 4.70 - 4.79 (m, 1H), 6.02 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 1H), 7.48 - 7.70 (m, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.66 - 8.69 (m, 1H), 10.43 (d, 1H).

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.19$ 分 ; 547 [M+H]⁺.

【0604】

標記化合物(ジアステレオマー混合物)98mgをキラルHPLC(分取HPLC:カラム:Daicel Chiralcel OX-H 5 μ m 250 \times 20mm; 溶離液:25%エタノール、75%イソヘキサン; 温度:40 ; 流量15ml/分; UV検出:220nm)によってジアステレオマーに分離した。

【0605】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)ジアステレオマー1(99%de) $R_t = 6.27$ 分46mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 7.92$ 分46mg(99%de)が得られた。

[分析HPLC:カラム:Chiralcel OX-3 5 μ m 50 \times 4.6mm; 溶離液:30%エタノール、70%イソヘキサン; 温度:30 ; 流量:1.0ml/分; UV検出:220nm]

【0606】

ジアステレオマー1(実施例264)を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;(0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によってさらに精製すると、実施例264の標記化合物38.4mg(理論値の31%、純度99%)が得られた。

【0607】

ジアステレオマー2(実施例265)を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125

10

20

30

40

50

× 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配；(0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によってさらに精製すると、実施例265の標記化合物40.1mg(理論値の32%、純度99%)が得られた。

【0608】

実施例264：

7-[2-(ジフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.57 - 1.71 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.82 - 2.97 (m, 1H), 3.04 - 3.17 (m, 1H), 3.47 - 3.59 (m, 1H), 3.63 - 3.75 (m, 1H), 3.91 - 4.04 (m, 2H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 4.68 - 4.81 (m, 1H), 6.02 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 1H), 7.48 - 7.60 (m, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.43 (d, 1H).

LC-MS(方法3) : R_t = 2.20分 ; 547 [M+H]⁺.

【0609】

実施例265：

7-[2-(ジフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.57 - 1.71 (m, 1H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 2.82 - 2.96 (m, 1H), 3.04 - 3.16 (m, 1H), 3.46 - 3.58 (m, 1H), 3.62 - 3.75 (m, 1H), 3.89 - 4.04 (m, 2H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 4.67 - 4.81 (m, 1H), 6.02 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 1H), 7.47 - 7.60 (m, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.43 (d, 1H).

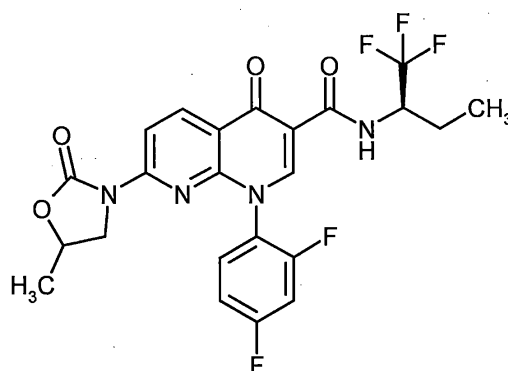
LC-MS(方法3) : R_t = 2.20分 ; 547 [M+H]⁺.

【0610】

実施例266：

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[5-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化320】



GP2により、実施例67Aの化合物100mg(222 μmol)を、rac-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン26.9mg(266 μmol)と、1,4-ジオキササン2ml中炭酸カリウム36.8mg(266 μmol)、酢酸パラジウム(II)3.5mg(16 μmol)およびキサントホス26mg(44 μmol)の存在下で反応させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をアセトニトリル3mlおよびDMSO 1mlに溶解した。沈殿を吸引濾別し、高真空下で乾燥させると、標記化合物24.5mg(理論値の21.6%、純度100%)が得られた。

10

20

30

40

50

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.31 - 1.40 (m, 3H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 3.83 - 3.95 (m, 1H), 4.69 - 4.84 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 1H), 7.82 - 7.92 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.21 (d, 1H).

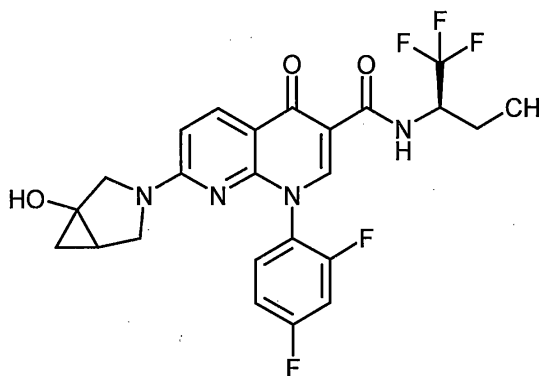
LC-MS (方法1): R_t = 1.14分; 511 [M+H] $^+$.

【0611】

実施例267:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化321】



GP3により、実施例67Aの化合物50.0mg (112 μmol) を、rac-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-オール塩酸塩19.2mg (135 μmol) およびN,N-ジイソプロピルアミン68.0 μl (393 μmol) と、ジメチルホルムアミド0.5ml中で反応させた。反応溶液をアセトニトリル0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~40分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物41.4mg (理論値の72%、純度99%) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 0.32 - 0.50 (m, 1H), 0.89 - 1.09 (m, 4H), 1.50 - 1.72 (m, 2H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 3.04 - 3.95 (m, 4H), 4.66 - 4.81 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.66 - 6.82 (m, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 1H), 7.52 - 7.66 (m, 1H), 7.75 - 7.86 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.48 (d, 1H).

LC-MS (方法3): R_t = 1.98分; 509 [M+H] $^+$.

【0612】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 35mgをキラルHPLC (分取HPLC: カラム: Daicel Chiralcel OZ-H 5 μm 250 \times 20mm; 溶離液: 25%2-プロパノール、75%イソヘキサン; 温度: 25 ; 流量15ml/分; UV検出: 210nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0613】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー-1 (100% de) R_t = 1.34分15.4mgおよびジアステレオマー-2 R_t = 1.59分20.1mg (97% de) が得られた。

[分析HPLC: カラム: Daicel Chiralpak OZ-3 3 μm 50 \times 4.6mm; 溶離液: 20%エタノール、80%イソヘキサン; 流量: 1ml/分; UV検出: 220nm]。

【0614】

ジアステレオマー-1を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によってさらに精製すると、実施例314の標記化合物8.8mg (理論値の15%、純度99%) が得られた。

【0615】

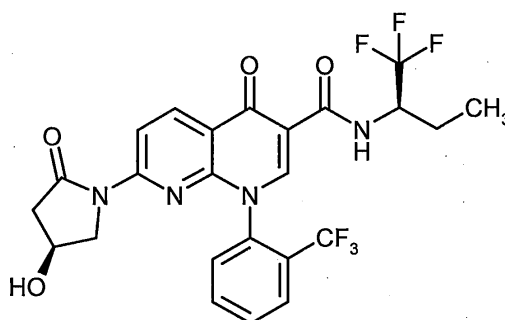
ジアステレオマー2を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm、125×30mm、溶媒：アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル）によってさらに精製すると、実施例315の標記化合物8.4mg（理論値の15%、純度99%）が得られた。

【0616】

実施例268：

7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド（アトロプ異性体混合物）

【化322】



GP2により、実施例92Aの化合物55.0mg（115 μmol）を、(4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン11.6mg（115 μmol）と、1,4-ジオキサソラン2.3ml中炭酸セシウム56.3mg（173 μmol）、酢酸パラジウム(II)4.7mg（21 μmol）およびキサントホス24mg（41 μmol）の存在下で反応させた。その後、混合物をアセトニトリル3mlおよび水0.5mlで希釈し、濾過し、分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm、125×30mm、溶媒：アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配；0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル）によって精製した。標記化合物22mg（理論値の35%、純度99%）がアトロプ異性体の混合物として得られた。

【0617】

Aに記載される実験手順と同様に、実施例93Aの化合物56mg（117 μmol）を、(4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン11.9mg（117 μmol）と、1,4-ジオキサソラン2.3ml中炭酸セシウム57.3mg（176 μmol）、酢酸パラジウム(II)4.7mg（21 μmol）およびキサントホス24mg（41 μmol）の存在下で反応させた。その後、混合物をアセトニトリル3mlおよび水0.5mlで希釈し、濾過し、分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm、125×30mm、溶媒：アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配；0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル）によって精製した。標記化合物27mg（理論値の42%、純度99%）がアトロプ異性体の混合物として得られた。

【0618】

アトロプ異性体AとBの混合物を合わせ、次いで、合わせたバッチをキラルHPLC（分取HPLC：カラム：Daicel Chiralcel OZ-H 5 μm 250×20mm；溶離液：30%エタノール、70%イソヘキサン；温度：25；流量：15ml/分；UV検出：220nm）によってアトロプ異性体に分離した。

【0619】

これにより、（カラムからの溶出の順序で）アトロプ異性体1（90%de） $R_t = 3.99$ 分22mgおよびアトロプ異性体2 $R_t = 4.79$ 分18mg（83%de）が得られた。

[分析HPLC：カラム：Daicel Chiralpak AZ-H 5 μm 250×4.6mm；溶離液：30%エタノール、0.2%ジエチルアミンを含む70%イソヘキサン、温度：50；流量：1.0ml/分；UV検出：270nm]

【0620】

アトロプ異性体1を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル）によってさらに精製すると、実施例269の標記化合物16.8mg（理論値の26.6%、純度99%）が得られた。

【0621】

アトロプ異性体2を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル）によってさらに精製すると、実施例270の標記化合物20.1mg（理論値の32%、純度99%）が得られた。

【0622】

実施例269：

7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(アトロプ異性体1)
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.59 - 1.73 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 1H), 2.32 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 4.17 - 4.23 (m, 1H), 4.70 - 4.82 (m, 1H), 5.27 (d, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.95 - 8.00 (m, 1H), 8.02 - 8.07 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.24 (d, 1H).

LC-MS (方法3): $R_t = 1.88$ 分; 543 [M+H] $^+$.

【0623】

実施例270：

7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(アトロプ異性体2)
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 0.99 (t, 3H), 1.61 - 1.75 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.34 (d, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.47 (dd, 1H), 4.17 - 4.24 (m, 1H), 4.69 - 4.83 (m, 1H), 5.29 (d, 1H), 7.82 - 7.91 (m, 2H), 7.93 - 7.99 (m, 1H), 8.02 - 8.07 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.23 (d, 1H).

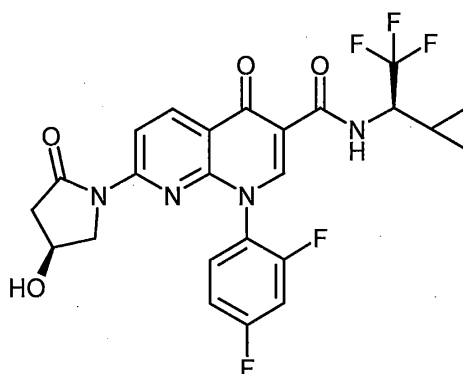
LC-MS (方法3): $R_t = 1.87$ 分; 543 [M+H] $^+$.

【0624】

実施例271：

N-[(1R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化323】



GP1により、実施例63Aの化合物74.0mg (167 μ mol、純度90.8%)を、(R)-1-シク

10

20

30

40

50

ロブプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエタンアミン塩酸塩 (J. Med. Chem. 2011, 54, 7334~7349) 32.3mg (184 μmol) と、ジメチルホルムアミド 0.9ml 中 HATU63.7mg (167 μmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン 70 μl (0.40mmol) の存在下で反応させた。1M塩酸水溶液 1ml および水 10ml を添加し、混合物を酢酸エチル 10ml で 3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を少量の DCM に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 勾配) によって精製した。標記化合物 75.3mg (理論値の 86%、純度 100%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 0.29 - 0.38 (m, 1H), 0.51 - 0.71 (m, 3H), 1.18 - 1.28 (m, 1H), 2.31 - 2.42 (m, 1H), 2.87 - 3.00 (m, 1H), 3.42 - 3.52 (m, 1H), 3.61 - 3.72 (m, 1H), 4.25 - 4.32 (m, 1H), 4.34 - 4.49 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.59 - 7.67 (m, 1H), 7.83 - 7.92 (m, 1H), 8.49 - 8.55 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.36 (dd, 1H) .

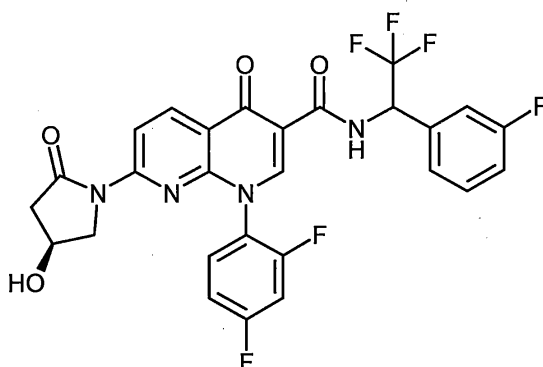
LC - MS (方法3) : R_t = 1.89分 ; 523 [M+H]⁺ .

【0625】

実施例 272 :

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロフェニル) エチル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化 3 2 4】



GP1により、実施例 63A の化合物 170mg (352 μmol、純度 83%) を、rac - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロフェニル) エタンアミン 102mg (527 μmol) と、ジメチルホルムアミド 3.5ml 中 HATU 134mg (352 μmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン 86 μl (0.49mmol) の存在下で反応させた。1M塩酸水溶液 1ml および水 10ml を添加し、混合物を酢酸エチル 10ml で 3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を少量の DCM に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 勾配) によって精製した。標記化合物 107mg (理論値の 53%、純度 100%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 2.31 - 2.42, 2.88 - 3.00 (m, 1H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 3.61 - 3.72 (m, 1H), 4.25 - 4.32 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 6.15 - 6.25 (m, 1H), 7.27 - 7.49 (m, 4H), 7.52 - 7.68 (m, 2H), 7.76 - 7.94 (m, 1H), 8.51 - 8.57 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 11.21 (d, 1H) .

LC - MS (方法3) : R_t = 2.04分 ; 577 [M+H]⁺ .

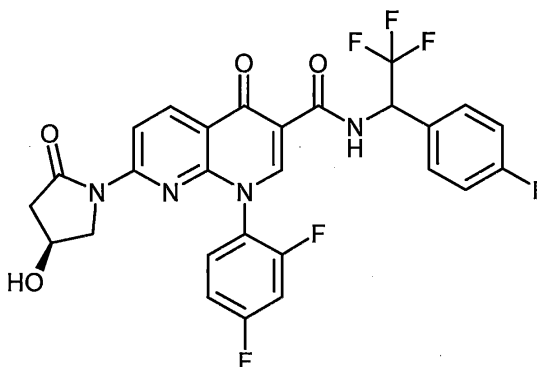
【0626】

実施例 273 :

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル)

エチル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマ
- 混合物)

【化 3 2 5】



10

GP1により、実施例63Aの化合物170mg (352 μ mol、純度83%)を、rac - 2, 2, 2 - トリ
フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル)エタンアミン81.5mg (422 μ mol)と、ジメチル
ホルムアミド3.5ml中HATU134mg (352 μ mol)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン8
6 μ l (0.49mmol)の存在下で反応させた。1M塩酸水溶液1mlおよび水10mlを添加し、混合
物を酢酸エチル10mlで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄
し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を少量のジ
クロロメタンに溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル勾
配) によって精製した。標記化合物98mg (理論値の48%、純度100%) が得られた。

20

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 2.32 - 2.42 (m, 1H) , 2.88 - 3.00 (m, 1H) , 3.42 - 3.52 (m, 1H) , 3.61 - 3.72 (m, 1H) , 4.25 - 4.32 (m, 1H) , 5.32 (d, 1H) , 6.09 - 6.21 (m, 1H) , 7.30 - 7.42 (m, 3H) , 7.58 - 7.68 (m, 3H) , 7.77 - 7.93 (m, 1H) , 8.51 - 8.57 (m, 1H) , 8.76 (d, 1H) , 8.86 (s, 1H) , 11.20 (d, 1H) .

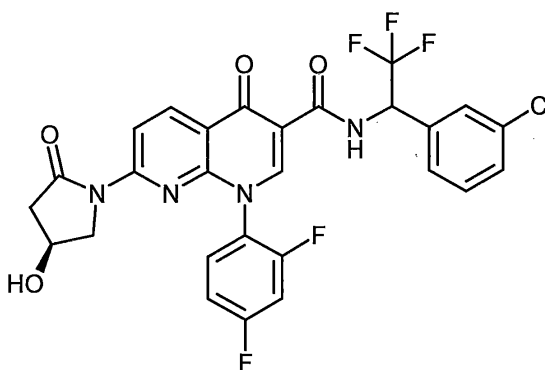
LC - MS (方法3) : R_t = 2.03分 ; 577 [M+H] $^+$.

【0 6 2 7】

実施例274 :

N - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2, 4 - ジフ
ルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4
- オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマ
- 混合物)

【化 3 2 6】



40

GP1により、実施例63Aの化合物170mg (352 μ mol、純度83%)を、rac - 1 - (3 - クロロ
フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタンアミン88.4mg (422 μ mol)と、ジメチルホル
ムアミド3.5ml中HATU134mg (352 μ mol)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン86 μ l
(0.49mmol)の存在下で反応させた。1M塩酸水溶液1mlおよび水10mlを添加し、混合物を

50

酢酸エチル10mlで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を少量のジクロロメタンに溶解し、フラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン/酢酸エチル勾配）によって精製した。標記化合物127mg（理論値の61%、純度100%）が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 2.31 - 2.42 (m, 1H), 2.87 - 3.01 (m, 1H), 3.42 - 3.53 (m, 1H), 3.60 - 3.73 (m, 1H), 4.25 - 4.32 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 6.15 - 6.25 (m, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.51 - 7.71 (m, 5H), 7.77 - 7.94 (m, 1H), 8.51 - 8.57 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 11.22 (d, 1H) .

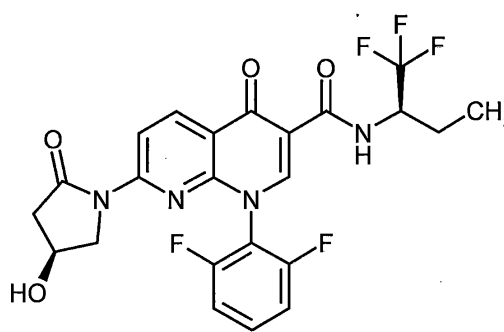
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.15$ 分 ; 593 [M+H] $^+$.

【0628】

実施例275 :

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化327】



GP2により、実施例86Aの化合物100mg (224 μmol) を、(4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン22.7mg (224 μmol) と、1,4-ジオキサソラン5ml中炭酸セシウム109mg (336 μmol)、酢酸パラジウム(II)9.1mg (40 μmol) およびキサントホス47mg (81 μmol) の存在下で反応させた。これに続いてアセトニトリル2mlおよび水0.5mlで希釈し、濾過し、分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配；(0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製すると、標記化合物33.2mg（理論値の29%、純度99%）が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 0.99 (t, 3H), 1.60 - 1.74 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.64 (dd, 1H), 4.21 - 4.30 (m, 1H), 4.70 - 4.83 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.72 - 7.81 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.13 (d, 1H) .

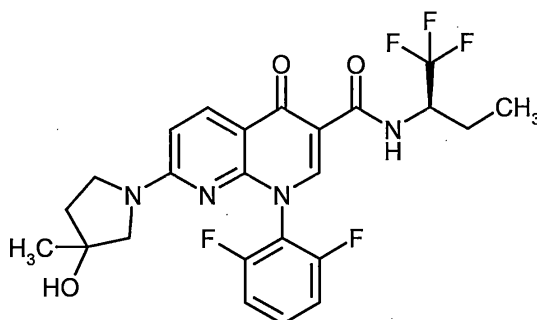
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.86$ 分 ; 511 [M+H] $^+$.

【0629】

実施例276 :

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド（ジアステレオマー混合物）

【化 3 2 8】



10

GP3により、実施例86Aの化合物100mg (224 μ mol) を、rac - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール塩酸塩41.2mg (269 μ mol、純度90%) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン137 μ l (785 μ mol) とジメチルホルムアミド1ml中で反応させた。混合物をアセトニトリル0.5mlで希釈し、粗溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル ~ 40分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物96.4mg (理論値の83%、純度99%) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.22 / 1.31 (2x s, 3H), 1.57 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.80 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 2H), 2.90 / 3.09 (2x d, 1H), 3.13 - 3.21 (m, 1H), 3.23 - 3.40 (m, 1H, partially under the DMSO peak), 3.49 - 3.59 (m, 1H), 4.67 - 4.79 (m, 1H), 4.84 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.36 - 7.46 (m, 2H), 7.65 - 7.76 (m, 1H), 8.24 - 8.31 (m, 1H), 8.73 (d, 1H), 10.45 (d, 1H).

20

LC - MS (方法3): R_t = 2.00分; 511 [M+H] $^+$.

【0 6 3 0】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 90mgをキラルHPLC (分取HPLC: カラム: Daicel Chiralpak IE - H 5 μ m 250 \times 20mm; 溶離液: 20% エタノール、80% イソヘキサン; 温度: 25; 流量15ml / 分; UV検出: 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0 6 3 1】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (99% de) R_t = 6.98分 43mgおよびジアステレオマー2 R_t = 7.36分45mg (94% de) が得られた。

30

[分析HPLC: カラム: Chiralpak IE - 3 5 μ m 250 \times 4.6mm; 溶離液: 25% エタノール、75% イソヘキサン; 温度: 30; 流量: 1.0ml / 分; UV検出: 220nm]

【0 6 3 2】

ジアステレオマー1を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によってさらに精製すると、実施例276の標記化合物35.8mg (理論値の31%、純度99%) が得られた。

【0 6 3 3】

ジアステレオマー2を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によってさらに精製すると、実施例277の標記化合物36.0mg (理論値の31%、純度99%) が得られた。

40

【0 6 3 4】

実施例277:

1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.22 / 1.31 (2x s, 3H), 1.58 - 1.71 (m, 1H), 1.73 - 1.80 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 2H), 2.91 /

50

3.09 (2x d, 1H), 3.13 - 3.21 (m, 1H), 3.27 - 3.39 (m, 1H, partially under the DMSO peak), 3.51 - 3.58 (m, 1H), 4.67 - 4.78 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.65 - 7.76 (m, 1H), 8.24 - 8.31 (m, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.45 (d, 1H).

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.01$ 分 ; 511 [M+H]⁺.

【0635】

実施例278 :

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-2)

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.22 / 1.31 (2x s, 3H), 1.57 - 1.71 (m, 1H), 1.73 - 1.80 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 2H), 2.91 / 3.09 (2x d, 1H), 3.13 - 3.21 (m, 1H), 3.26 - 3.39 (m, 1H, partially under the DMSO peak), 3.50 - 3.57 (m, 1H), 4.67 - 4.79 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.65 - 7.76 (m, 1H), 8.24 - 8.32 (m, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.45 (d, 1H),

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.01$ 分 ; 511 [M+H]⁺.

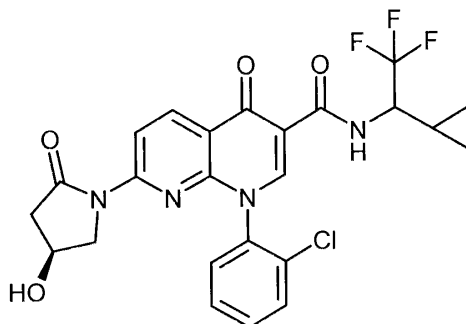
【0636】

実施例279 :

1-(2-クロロフェニル)-N-[1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

20

【化329】



30

GP1により、実施例64Aの化合物30mg (75 μmol) を、rac-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩19.8mg (11.3 μmol) と、ジメチルホルムアミド0.77ml中HATU29mg (75 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン39 μl (0.23mmol) の存在下で反応させた。混合物をアセトニトリル1mlおよび水0.5mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配 ; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物25.8mg (理論値の65%、純度99%) が得られた。

40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 0.30 - 0.40 (m, 1H), 0.50 - 0.71 (m, 3H), 1.18 - 1.29 (m, 1H), 2.31 - 2.39 (m, 1H), 2.86 - 2.97 (m, 1H), 3.33 - 3.41 (m, 1H), 3.52 - 3.61 (m, 1H), 4.20 - 4.26 (m, 1H), 4.35 - 4.47 (m, 1H), 5.31 (dd, 1H), 7.58 - 7.70 (m, 2H), 7.76 - 7.83 (m, 2H), 8.51 (dd, 1H), 8.70 - 8.75 (m, 2H), 10.38 (dd, 1H).

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.02$ 分 ; 521 [M+H]⁺.

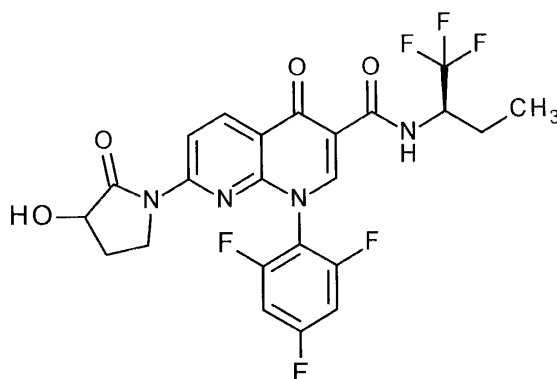
【0637】

実施例280 :

7-[3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1

50

, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)
【化 3 3 0】



10

GP2により、実施例100Cの化合物150mg (323 μmol) を、3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (CAS : 15166 - 68 - 4) 32. 7mg (323 μmol) と、1, 4 - ジオキサン2. 97ml中炭酸カリウム67. 1mg (485 μmol)、酢酸パラジウム (II) 13mg (58 μmol) およびキサントホス67. 4mg (116 μmol) の存在下で反応させた。その後、混合物の体積を減圧下で減少させ、これをアセトニトリル3mlおよび塩酸水溶液1mlで希釈し、濾過し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0. 05% ギ酸勾配 ; (0 ~ 3 20 分10%アセトニトリル ~ 35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)) によって精製すると、標記化合物118. 4mg (理論値の69%、純度99%) が得られた。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10. 11 (d, 1H) , 9. 08 (s, 1H) , 8. 74 (d, 1H) , 8. 55 (d, 1H) , 7. 64 - 7. 56 (m, 2H) , 5. 91 (d, 1H) , 4. 83 - 4. 71 (m, 1H) , 4. 43 - 4. 35 (m, 1H) , 3. 62 - 3. 54 (m, 1H) , 3. 38 - 3. 32 (m, 1H) , 2. 36 - 2. 27 (m, 1H) , 1. 95 - 1. 60 (m, 3H) , 0. 98 (t, 3H) .

LC - MS (方法1) : $R_t = 1. 00$ 分 ; 529 [M + H] $^+$.

【 0 6 3 8 】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 110mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daice I Chiralcel OZ - H 5 μm 250 \times 20mm ; 溶離液 : 20% エタノール、80% イソヘキサン ; 温度 : 23 ; 流量20ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。 30

【 0 6 3 9 】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (100% de) $R_t = 2. 27$ 分41. 4mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 2. 67$ 分44. 8mg (93% de) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Chiralcel OZ - 3 3 μm ; 溶離液 : 20% エタノール、80% イソヘキサン ; 流量 : 1. 0ml / 分 ; UV検出 : 220nm] .

【 0 6 4 0 】

ジアステレオマー1を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0. 05% ギ酸勾配 ; (0 ~ 3分10%アセトニトリル ~ 35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例281の標記化合物37. 0mg (理論値の22%、純度99%) が得られた。 40

【 0 6 4 1 】

ジアステレオマー2を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0. 05% ギ酸勾配 ; (0 ~ 3分10%アセトニトリル ~ 35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例282の標記化合物39. 8mg (理論値の23%、純度99%) が得られた。

【 0 6 4 2 】

実施例281 :

7 - [3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 50

4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.11 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 1.97 - 1.61 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.89$ 分 ; 529 [M+H] $^+$.

【0643】

実施例282 :

7 - [3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-2)

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.11 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 1.96 - 1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

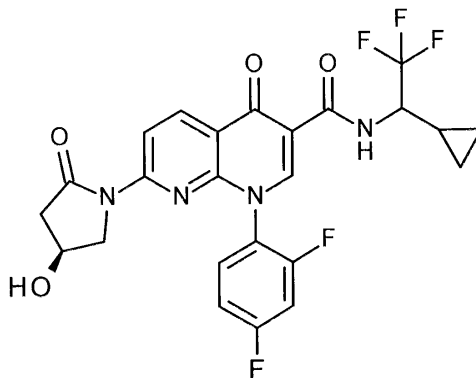
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.89$ 分 ; 529 [M+H] $^+$.

【0644】

実施例283 :

N - [(1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化331】



GP2により、実施例101Aの化合物560mg (1.22mmol)を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (CAS : 68108 - 18 - 9) 124mg (1.22mmol)と、1, 4 - ジオキサソ11.2ml中炭酸カリウム254mg (1.84mmol)、酢酸パラジウム (II) 49.4mg (220 μmol)およびキサントホス255mg (440 μmol)の存在下で反応させた。その後、混合物の体積を減圧下で減少させ、残渣を1N塩酸水溶液およびジクロロメタンで酸性化した。粗生成物を順相クロマトグラフィー (シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配) によって精製すると、標記化合物 316mg (理論値の49% ; 純度99%) が得られた。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.36 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 0.71 - 0.50 (m, 3H), 0.39 - 0.30 (m, 1H).

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.06$ 分 ; 523 [M+H] $^+$.

【0645】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 310mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daice

10

20

30

40

50

I Chiralpak IE 5 μm 250 \times 20mm; 溶離液: 50% エタノール、50% イソヘキサン; 温度: 25; 流量 15ml / 分; UV検出: 210nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0646】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー-1 (100% de) $R_t = 2.95$ 分 145mg および ジアステレオマー-2 $R_t = 5.61$ 分 128mg (100% de) が得られた。

[分析HPLC: カラム: Chiraltek IE-3 3 μm ; 溶離液: 50% エタノール、50% イソヘキサン; UV検出: 220nm]。

【0647】

ジアステレオマー-1を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によってさらに精製すると、実施例284の標記化合物 129.7mg (理論値の20%、純度99%) が得られた。

【0648】

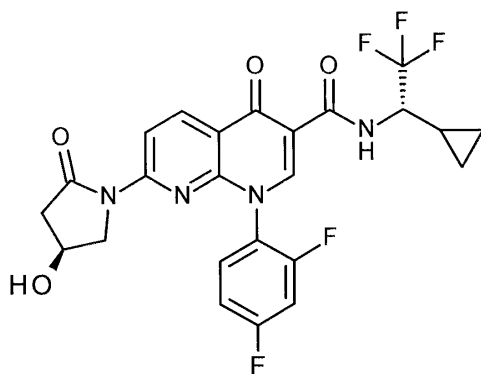
ジアステレオマー-2を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によってさらに精製すると、実施例271の標記化合物 112mg (理論値の17%、純度99%) が得られた。

【0649】

実施例284:

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

【化332】



^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 10.11 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 1.96 - 1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

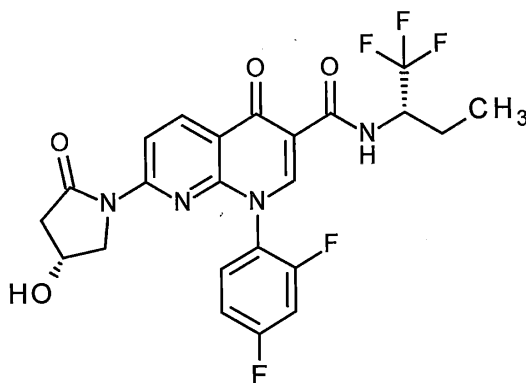
LC-MS (方法3): $R_t = 1.89$ 分; 529 [M+H] $^+$ 。

【0650】

実施例285:

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 3 3】



10

GP2により、実施例68Aの化合物140mg (314 μmol) を、(4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (CAS : 22677 - 21 - 0) 38.1mg (377 μmol) と、1,4 - ジオキサン3.1ml中炭酸カリウム65.1mg (471 μmol)、酢酸パラジウム (II) 7.1mg (31 μmol) およびキサントホス18mg (31 μmol) の存在下で反応させた。80 °Cで一晩反応させた後、さらに0.1当量の酢酸パラジウム (II) および0.1当量のキサントホスを添加し、混合物をさらに3時間撹拌した。その後、混合物の体積を減圧下で濃縮し、残渣を水0.5mlおよび酢酸3mlで溶解し、濾過し、粗生成物を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶離液 : アセトニトリル / 0.05% 酢酸勾配 ; 0~3分10% アセトニトリル、~35分90% アセトニトリル、さらに3分90% アセトニトリル) によって分離した。標記化合物63.2mg (理論値の39%、純度100%) が得られた。

20

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.87 - 8.83 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

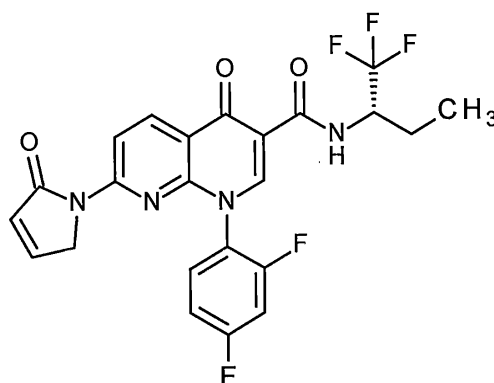
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.83$ 分 ; 511 [M+H] $^+$.

【0 6 5 1】

実施例286 :

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキサ - 7 - (2 - オキサ - 2,5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 3 4】



40

実施例285の化合物47mg (92 μmol) のトルエン737 μl 中溶液に、テトラブチルアンモニウムトリフェニルジフルオロシリケート40mg (74 μmol) およびジイソプロピルエチルアミン40.0 μl (230 μmol) を添加した。混合物を室温でさらに5分間撹拌し、次いで、ペルフルオロブタン - 1 - スルホニルフルオリド61.2mg (203 μmol) を添加した。混合物を室温でさらに20分間撹拌し、次いで、全ての揮発性成分を減圧下で除去した。残渣をアセ

50

トニトリル4mlおよび水2mlと撹拌した。沈殿物を吸引濾別し、高真空下で乾燥させた。標記化合物19.6mg(理論値の37%、純度85%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.31 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.82-4.71 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

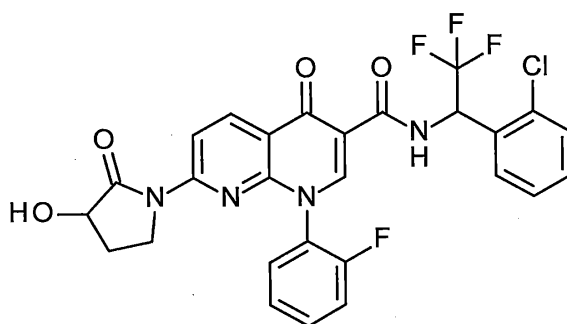
LC-MS (方法3): $R_t = 2.13$ 分; 493 [M+H] $^+$ 。

【0652】

実施例287:

N-[1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2-フルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ラセミアステレオマー混合物)

【化335】



GP1により、実施例33Bの化合物75.0mg(196 μmol)を、rac-1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタンアミン61.5mg(293 μmol)と、ジメチルホルムアミド2ml中HATU74.4mg(196 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン102 μl (587 μmol)の存在下で反応させた。混合物をアセトニトリル1mlおよび水0.5mlで希釈し、溶液を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物94.5mg(理論値の83%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58-8.52 (m, 1H), 7.82-7.41 (m, 8H), 6.53-6.43 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.36-3.20 (m, 1H partially under the water signal), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.83-1.66 (m, 1H).

LC-MS (方法3): $R_t = 2.11$ 分; 575 [M+H] $^+$ 。

【0653】

標記化合物(ジアステレオマー混合物)90mgを2回のキラルHPLC操作(分取HPLC:カラム:Daicel Chiralcel OX-H 5 μm 250 \times 20mm;溶離液:100%エタノール、温度45 ;流量:15ml/分;UV検出:220nmおよびカラム:Daicel Chiralpak IF 5 μm 250 \times 20mm;溶離液:35%エタノール、65%イソヘキサン;温度:45 ;流量15ml/分;UV検出:220nm)によってジアステレオマーに分離した。

【0654】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)(ジアステレオマー-1のエナンチオマー-1、(93%de) $R_t = 6.29$ 分12mg、(ジアステレオマー-2のエナンチオマー-1、100%de) $R_t = 6.93$ 分15mg、(ジアステレオマー-2のエナンチオマー-2、80%de) $R_t = 10.88$ 分15mgおよび(ジアステレオマー-1のエナンチオマー-2、100%de) $R_t = 13.11$ 分19mgが得られた。

[分析HPLC:カラム:Chiralcel OX-H 5 μm 250 \times 4.6mm;溶離液:100%エタノール

; 流量：1ml / 分；温度：45；UV検出：220nm]

【0655】

ジアステレオマー1のエナンチオマー1を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル））によってさらに精製すると、実施例288の標記化合物11.3mg（理論値の10%、純度99%）が得られた。

【0656】

ジアステレオマー2のエナンチオマー1を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル））によってさらに精製すると、実施例289の標記化合物12.8mg（理論値の11%、純度99%）が得られた。

10

【0657】

ジアステレオマー2のエナンチオマー2を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル））によってさらに精製すると、実施例290の標記化合物14.2mg（理論値の13%、純度99%）が得られた。

【0658】

ジアステレオマー1のエナンチオマー2を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル））によってさらに精製すると、実施例291の標記化合物15.7mg（理論値の14%、純度99%）が得られた。

20

【0659】

実施例288：

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.57 - 8.57 (m, 1H), 7.82 - 7.40 (m, 8H), 6.52 - 6.42 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 1H partially under the water signal), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 1H).

LC - MS (方法3) : R_t = 2.11分 ; 575 [M + H]⁺.

【0660】

実施例289：

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 7.81 - 7.42 (m, 8H), 6.53 - 6.42 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 1H), 3.36 - 3.19 (m, 1H partially under the water signal), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 1H).

LC - MS (方法3) : R_t = 2.14分 ; 575 [M + H]⁺.

30

【0661】

実施例290：

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 7.81 - 7.41 (m, 8H), 6.53 - 6.42 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 1H). One proton resonance under the water signal.

LC - MS (方法3) : R_t = 2.11分 ; 575 [M + H]⁺.

40

【0662】

実施例291：

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 1H), 7.82 - 7.40 (m, 8H), 6.53 - 6.42 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.35 - 3.19 (m, 1H partially under the water signal), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m

50

, 1H) .

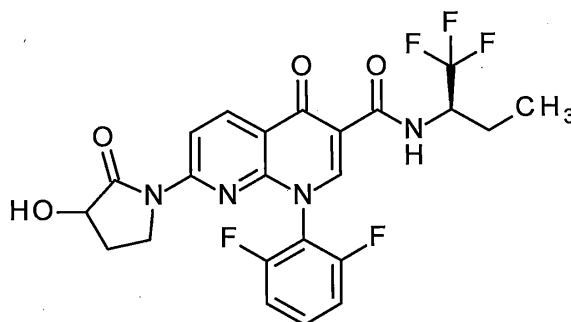
LC - MS (方法3) : $R_t = 2.11$ 分 ; 575 [M+H]⁺ .

【0663】

実施例292 :

1 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化336】



10

GP2により、実施例86Aの化合物150mg (336 μ mol) を、3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (CAS : 15166 - 68 - 4) 34.0mg (336 μ mol) と、1,4 - ジオキサン3.09ml中炭酸カリウム69.8mg (505 μ mol)、酢酸パラジウム (II) 14mg (61 μ mol) およびキサントホス70.1mg (121 μ mol) の存在下で反応させた。その後、混合物の体積を減圧下で減少させ、これをアセトニトリル3mlで希釈し、水1mlで酸性化し、濾過し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配 ; (0~3分10%アセトニトリル ~ 35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物127.3mg (理論値の73%、純度99%) が得られた。

20

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 10.12 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 5.90 (d, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H partially under the water signal), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.95 - 1.61 (m, 3H), 0.98 (t, 3H) .

30

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.87$ 分 ; 511 [M+H]⁺ .

【0664】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 120mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel Chiralcel OX - H 5 μ m 250 \times 45mm ; 溶離液 : 20%エタノール、55%イソヘキサン ; 温度 : 23 ; 流量20ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0665】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (100%de) $R_t = 1.13$ 分52.5mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 1.25$ 分45.5mg (94%de) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel Chiralpak OX - 3 3 μ m 50 \times 4.6mm ; 溶離液 : 50%エタノール、50%イソヘキサン ; 流量 : 1ml / 分 ; UV検出 : 220nm] .

40

【0666】

ジアステレオマー1を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配 ; (0~3分10%アセトニトリル ~ 35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によってさらに精製すると、実施例293の標記化合物40.7mg (理論値の23%、純度99%) が得られた。

【0667】

ジアステレオマー2を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配 ; (0~3分10%アセトニトリル ~ 35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によってさらに精製すると、実施例294の標記

50

化合物41 . 1mg (理論値の24%、純度99%) が得られた。

【0668】

実施例293:

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 10 . 12 (d, 1H) , 9 . 03 (s, 1H) , 8 . 74 (d, 1H) , 8 . 55 (d, 1H) , 7 . 79 - 7 . 70 (m, 1H) , 7 . 50 - 7 . 41 (m, 2H) , 5 . 90 (d, 1H) , 4 . 84 - 4 . 70 (m, 1H) , 4 . 43 - 4 . 34 (m, 1H) , 3 . 56 - 3 . 48 (m, 1H) , 3 . 34 - 3 . 24 (m, 1H partially under the water signal) , 2 . 33 - 2 . 23 (m, 1H) , 1 . 96 - 1 . 61 (m, 3H) , 0 . 98 (t, 3H) .

LC - MS (方法1) : R_t = 0 . 98分 ; 511 [M+H]⁺ .

【0669】

実施例294:

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 10 . 13 (d, 1H) , 9 . 03 (s, 1H) , 8 . 74 (d, 1H) , 8 . 55 (d, 1H) , 7 . 79 - 7 . 70 (m, 1H) , 7 . 50 - 7 . 41 (m, 2H) , 5 . 91 (d, 1H) , 4 . 84 - 4 . 70 (m, 1H) , 4 . 43 - 4 . 34 (m, 1H) , 3 . 56 - 3 . 47 (m, 1H) , 3 . 33 - 3 . 24 (m, 1H partially under the water signal) , 2 . 34 - 2 . 23 (m, 1H) , 1 . 96 - 1 . 60 (m, 3H) , 0 . 99 (t, 3H) .

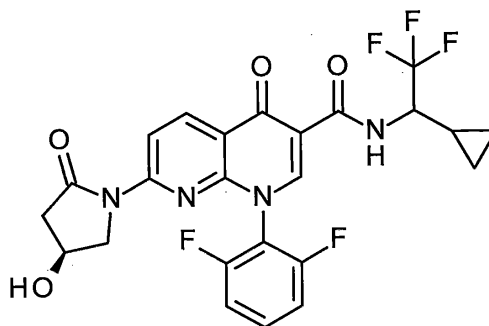
LC - MS (方法1) : R_t = 0 . 98分 ; 511 [M+H]⁺ .

【0670】

実施例295:

N - [1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキサ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化337】



GP2により、実施例102Aの化合物100mg (218 μmol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (CAS : 68108 - 18 - 9) 22 . 1mg (218 μmol) と、1, 4 - ジオキササン2ml中炭酸カリウム45 . 3mg (328 μmol) 、酢酸パラジウム (II) 8 . 8mg (39 μmol) およびキサントホス46mg (79 μmol) の存在下で反応させた。その後、混合物の体積を減圧下で濃縮し、残渣を1N塩酸水溶液で酸性化し、アセトニトリル5mlで希釈し、濾過し、粗生成物を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0 . 05% ギ酸勾配 ; 0 ~ 3分10% アセトニトリル、~ 35分90% アセトニトリル、さらに3分90% アセトニトリル)) によって精製した。標記化合物68 . 9mg (理論値の60%、純度99%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 10 . 28 (d, 1H) , 9 . 02 (s, 1H) , 8 . 73 (d, 1H) , 8 . 54 (d, 1H) , 7 . 81 - 7 . 72 (m, 1H) , 7 . 50 - 7 . 42 (m, 2H) , 5 . 33 (d, 1H) , 4 . 47 - 4 . 34 (m, 1H) , 4 . 29 - 4 . 22 (m, 1H) , 3 . 64 (dd, 1H) , 3 . 43 (d, 1H) , 2 . 93 (dd, 1H) , 2 . 37 (d, 1H) , 1 . 29 - 1 . 18 (m, 1H) , 0 . 71 - 0 . 51 (m, 3H) , 0 . 40 - 0 . 31 (m, 1H) .

LC - MS (方法1) : R_t = 1 . 05分 ; 523 [M+H]⁺ .

【0671】

10

20

30

40

50

標記化合物（ジアステレオマー混合物）65mgをキラルHPLC（分取HPLC：カラム：Daicel Chiralcel OX-H 250×20mm；溶離液：30%エタノール、70%イソヘキサン；温度：23；流量20ml/分；UV検出：220nm）によってジアステレオマーに分離した。

【0672】

これにより、（カラムからの溶出の順序で）ジアステレオマー1（100%de） $R_t = 2.16$ 分17.3mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 3.39$ 分17.9mg（100%de）が得られた。

[分析HPLC：カラム：Daicel Chiralpak OX-3 3 μ m 50×4.6mm；溶離液：20%エタノール、80%イソヘキサン；流量：1ml/分；温度：30；UV検出：220nm]。

【0673】

ジアステレオマー1を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μ m、125×30mm、溶媒：アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル））によってさらに精製すると、実施例296の標記化合物16.9mg（理論値の15%、純度99%）が得られた。

【0674】

ジアステレオマー2を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μ m、125×30mm、溶媒：アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル））によってさらに精製すると、実施例297の標記化合物17.7mg（理論値の15%、純度99%）が得られた。

【0675】

実施例296：

N-[(1R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド（ジアステレオマー1）

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.27 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.71-0.52 (m, 3H), 0.40-0.31 (m, 1H).

LC-MS（方法3）： $R_t = 1.84$ 分；523 [M+H] $^+$ 。

あるいは、GP2にしたがって、実施例103Aの化合物を（4S）-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン（CAS：68108-18-9）と反応させることによって標記化合物を得ることもできる。

【0676】

実施例297：

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド（ジアステレオマー2）

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.28 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81-7.71 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.47-4.34 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

LC-MS（方法3）： $R_t = 1.84$ 分；523 [M+H] $^+$ 。

あるいは、GP2にしたがって、実施例104Aの化合物を（4S）-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン（CAS：68108-18-9）と反応させることによって標記化合物を得ることもできる。

【0677】

実施例298：

10

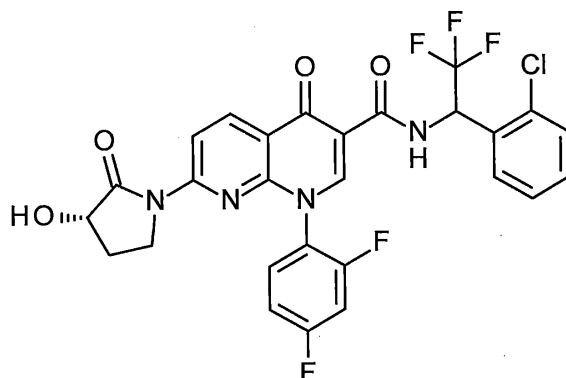
20

30

40

50

N - [1 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)
 【化 3 3 8】



10

GP2により、実施例73Aの化合物439mg (798 μ mol、純度96%) を、(3S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (CAS : 34368 - 52 - 0) 99 . 8mg (957 μ mol) と、1, 4 - ジオキサントロス92 . 3mg (160 μ mol) の存在下で反応させた。その後、混合物を水50mlと混和し、酢酸エチル30mlで3回抽出した。水相を1N塩酸水溶液で酸性化し、酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、順相クロマトグラフィー (シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配) によって精製した。標記化合物280mg (理論値の59%、純度100%) が得られた。

20

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 11 . 32 (d, 1H), 8 . 87 (s, 1H), 8 . 78 (d, 1H), 8 . 54 (dd, 1H), 7 . 92 - 7 . 77 (m, 1H), 7 . 68 - 7 . 48 (m, 5H), 7 . 40 - 7 . 31 (m, 1H), 6 . 53 - 6 . 42 (m, 1H), 5 . 91 (d, 1H), 4 . 45 - 4 . 33 (m, 1H), 3 . 63 - 3 . 50 (m, 1H), 2 . 36 - 2 . 26 (m, 1H), 1 . 83 - 1 . 67 (m, 1H) .

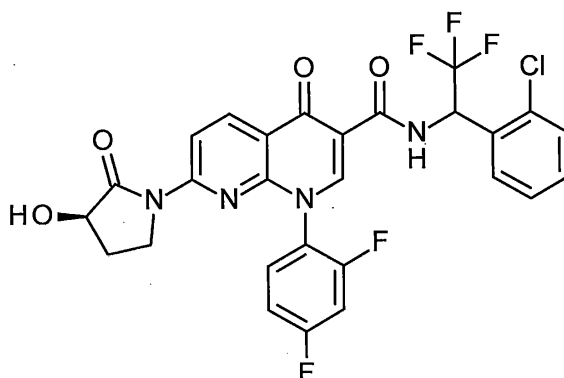
LC - MS (方法1) : R_t = 1 . 20分 ; 593 [M + H] $^+$.

【 0 6 7 8 】

30

実施例299 :

N - [1 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)
 【化 3 3 9】



40

GP2により、実施例73Aの化合物606mg (987 μ mol、純度86%) を、(3R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (CAS : 77510 - 50 - 0) 123mg (1 . 18mmol) と、1, 4 - ジオキサントロス99ml中炭酸カリウム164mg (1 . 18mmol)、酢酸パラジウム (II) 22mg (99 μ mol) および

50

キサントホス114mg (197 μ mol) の存在下で反応させた。一晩反応させた後、さらに0.1当量の酢酸パラジウム(II)および0.2当量のキサントホスを添加し、混合物を80 で2.5時間攪拌した。その後、混合物を水50mlと混和し、1N塩酸水溶液で酸性化し、酢酸エチル30mlで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物284mg(理論値の49%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 11.32 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.92 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.47 (m, 5H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 6.53 - 6.41 (m, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 1H).

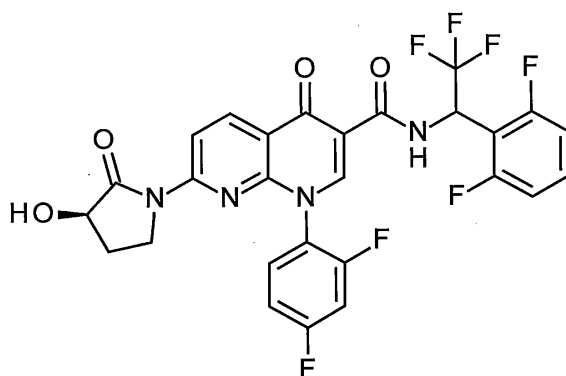
LC-MS (方法4): R_t = 3.69分; 593 [M+H] $^+$ 。

【0679】

実施例300:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(3R)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化340】



GP2により、実施例80Aの化合物428mg (719 μ mol、純度89%)を、(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン(CAS: 77510-50-0) 89.9mg (863 μ mol)と、1,4-ジオキサン72ml中炭酸カリウム123mg (863 μ mol)、酢酸パラジウム(II) 16mg (72 μ mol)およびキサントホス83.2mg (144 μ mol)の存在下で反応させた。その後、混合物を水50mlと混和し、1N塩酸水溶液で酸性化し、酢酸エチル30mlで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物266mg(理論値の62%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 11.36 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 7.93 - 7.74 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 3H), 6.50 - 6.39 (m, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 1H).

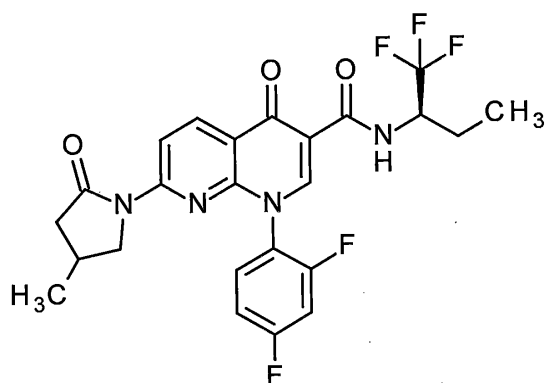
LC-MS (方法1): R_t = 1.08分; 595 [M+H] $^+$ 。

【0680】

実施例301:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化341】



10

GP2により、実施例67Aの化合物200mg (449 μmol) を、4-メチル-2-ピロリジノン(ラセミ体) 49.2mg (471 μmol) と、1,4-ジオキサソラン4ml中炭酸カリウム93.0mg (673 μmol)、酢酸パラジウム(II) 18mg (81 μmol) およびキサントホス93.5mg (162 μmol) の存在下で反応させた。その後、混合物の体積を減圧下で濃縮し、残渣を1N塩酸水溶液2mlおよびアセトニトリル8mlで溶解し、分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリル、さらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物92.9mg(理論値の40%、純度99%)が得られた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.46 - 2.23 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.06 - 0.94 (m, 6H)。

LC-MS(方法1): $R_t = 1.19$ 分; 509 [M+H] $^+$ 。

【0681】

標記化合物(ジアステレオマー混合物) 89mgをキラルHPLC(分取HPLC: カラム: Daicel Chiralpak AZ-H 5 μm 250 \times 20mm; 溶離液: 25%エタノール、75%イソヘキサン; 温度: 25; 流量20.2ml/分; UV検出: 265nm)によってジアステレオマーに分離した。

30

【0682】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)ジアステレオマー1(100%de) $R_t = 3.42$ 分45.4mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 3.93$ 分37.1mg(100%de)が得られた。

[分析HPLC: カラム: Daicel Chiralpak AZ-3 3 μm 50 \times 4.6mm; 溶離液: 20%エタノール、80%イソヘキサン; 流量: 1ml/分; UV検出: 220nm]。

【0683】

ジアステレオマー1を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル))によってさらに精製すると、実施例302の標記化合物33.6mg(理論値の15%、純度99%)が得られた。

40

【0684】

ジアステレオマー2を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル))によってさらに精製すると、実施例303の標記化合物26.9mg(理論値の12%、純度99%)が得られた。

【0685】

実施例302:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー1)

50

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.46-2.23 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.07-0.94 (m, 6H).

LC-MS (方法3): R_t = 2.27分; 509 [M+H] $^+$.

【0686】

実施例303:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー2)

10

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.46-2.22 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.06-0.93 (m, 6H).

LC-MS (方法3): R_t = 2.27分; 509 [M+H] $^+$.

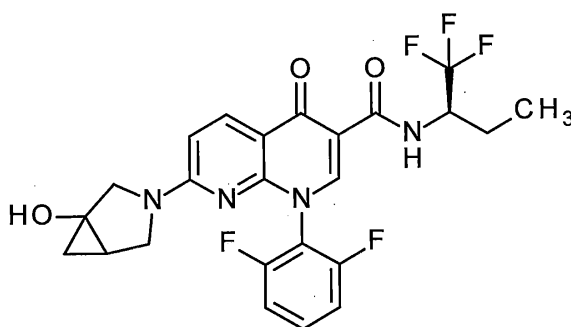
【0687】

実施例304:

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

20

【化342】



30

GP3により、実施例86Aの化合物240mg (538 μmol) を、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-オール塩酸塩 (ラセミ体、純度95%) 80.7mg (565 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン328 μl (1.88mmol) とジメチルホルムアミド2.4ml中で反応させた。粗生成物をアセトニトリル0.5mlおよび1N塩酸水溶液0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物158.6mg (理論値の57%、純度98.7%) が得られた。

40

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 0.5H), 3.72-3.60 (m, 0.5H), 3.56-3.39 (m, 1.5H), 3.27-3.18 (m, 0.5H), 3.17-3.02 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.71-1.47 (m, 2H), 1.07-0.92 (m, 4H), 0.48-0.37 (m, 1H).

LC-MS (方法3): R_t = 1.99分; 509 [M+H] $^+$.

【0688】

50

標記化合物（ジアステレオマー混合物）150mgをキラルHPLC（分取HPLC：カラム：Daice I Chiralcel OZ-H 5 μ m 250 \times 20mm；溶離液：20%エタノール、80%イソヘキサン；温度：23；流量20ml/分；UV検出：220nm）によってジアステレオマーに分離した。

【0689】

これにより、（カラムからの溶出の順序で）ジアステレオマー1（100%de） $R_t = 1.74$ 分69.0mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 2.48$ 分50.9mg（98%de）が得られた。

[分析HPLC：カラム：DaiceI Chiralpak OX-3 3 μ m 50 \times 4.6mm；溶離液：20%2-プロパノール、80%イソヘキサン；流量：1ml/分；温度：30；UV検出：220nm]。

【0690】

ジアステレオマー1を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル））によってさらに精製すると、実施例305の標記化合物48.6mg（理論値の18%、純度99%）が得られた。

【0691】

ジアステレオマー2を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル））によってさらに精製すると、実施例306の標記化合物41.5mg（理論値の15%、純度99%）が得られた。

【0692】

実施例305：

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド（ジアステレオマー1）
 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ）： [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 6.84-6.69 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 0.5H), 3.69-3.60 (m, 0.5H), 3.56-3.39 (m, 1.5H), 3.16-3.02 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.71-1.48 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 4H), 0.47-0.36 (m, 1H)。

LC-MS（方法3）： $R_t = 1.96$ 分；509 [M+H] $^+$ 。

【0693】

実施例306：

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド（ジアステレオマー2）
 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ）： [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 0.5H), 3.69-3.59 (m, 0.5H), 3.54-3.39 (m, 1.5H), 3.16-3.02 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.71-1.47 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 4H), 0.46-0.38 (m, 1H)。

LC-MS（方法3）： $R_t = 1.96$ 分；509 [M+H] $^+$ 。

【0694】

実施例307：

1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

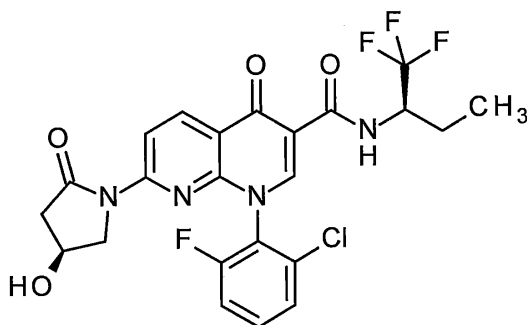
10

20

30

40

【化343】



10

GP2により、実施例105Cの化合物100mg (216 μ mol) を、(S) - 4 - ヒドロキシピロリジノン21.9mg (216 μ mol) と、1,4 - ジオキサン1.98ml中炭酸カリウム44.8mg (325 μ mol)、酢酸パラジウム(II) 8.7mg (39 μ mol) およびキサントホス45mg (78 μ mol) の存在下で反応させた。その後、混合物の体積を減圧下で濃縮し、残渣を1N塩酸水溶液で酸性化し、アセトニトリル3mlで溶解し、濾過し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリル、さらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物57.1mg (理論値の50%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.78 - 7.56 (m, 3H), 5.32 (d, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.02 - 0.95 (m, 3H) .

LC - MS (方法1) : R_t = 1.01分 ; 527 [M+H] $^+$.

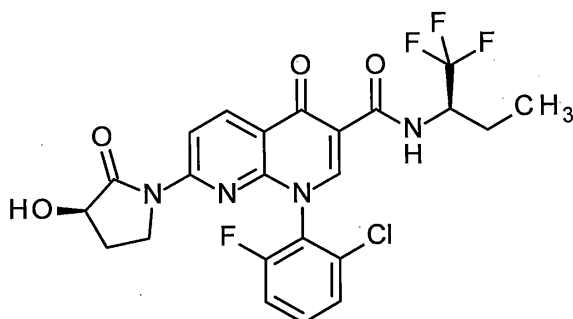
【0695】

実施例308 :

1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 7 - [(3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化344】



40

GP2により、実施例105Cの化合物100mg (216 μ mol) を、(R) - 3 - ヒドロキシピロリジノン21.9mg (216 μ mol) と、1,4 - ジオキサン1.98ml中炭酸カリウム44.8mg (325 μ mol)、酢酸パラジウム(II) 8.7mg (39 μ mol) およびキサントホス45mg (78 μ mol) の存在下で反応させた。その後、混合物の体積を減圧下で濃縮し、残渣を1N塩酸水溶液で酸性化し、アセトニトリル5mlで溶解し、濾過し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリル、さらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物57.5mg (理論値の58%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.17 - 10.11 (m, 1H), 9.00 (s, 1H) 50

) , 8.75 (d, 1H) , 8.54 (d, 1H) , 7.76 - 7.55 (m, 3H) , 5.90 (d, 1H) , 4.83 - 4.71 (m, 1H) , 4.41 - 4.33 (m, 1H) , 3.51 - 3.42 (m, 1H) , 3.27 - 3.18 (m, 1H) , 2.31 - 2.22 (m, 1H) , 1.96 - 1.84 (m, 1H) , 1.80 - 1.61 (m, 2H) , 1.03 - 0.94 (m, 1H) .

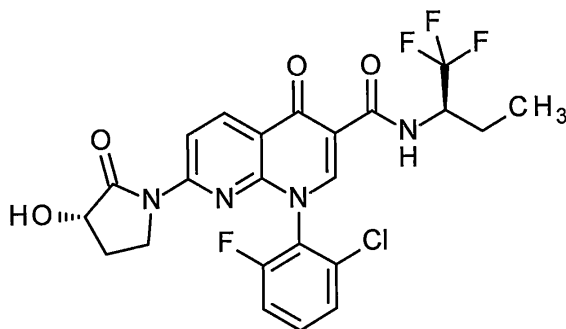
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.91$ 分 ; 527 [M+H]⁺ .

【0696】

実施例309 :

1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 7 - [(3S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化345】



GP2により、実施例105Cの化合物100mg (216 μ mol) を、(S) - 3 - ヒドロキシピロリジン21.9mg (216 μ mol) と、1, 4 - ジオキサン1.98ml中炭酸カリウム44.8mg (325 μ mol)、酢酸パラジウム(II) 8.7mg (39 μ mol) およびキサントホス45mg (78 μ mol) の存在下で反応させた。その後、混合物の体積を減圧下で濃縮し、残渣を1N塩酸水溶液で酸性化し、アセトニトリル3mlで溶解し、濾過し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 x 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; 0 ~ 3分10% アセトニトリル、~ 35分90% アセトニトリル、さらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物63.3mg (理論値の55%、純度99%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 10.14 (d, 1H) , 9.00 (d, 1H) , 8.75 (d, 1H) , 8.54 (d, 1H) , 7.76 - 7.54 (m, 3H) , 5.90 (d, 1H) , 4.83 - 4.70 (m, 1H) , 4.42 - 4.33 (m, 1H) , 3.52 - 3.41 (m, 1H) , 3.28 - 3.18 (m, 1H) , 2.32 - 2.23 (m, 1H) , 1.96 - 1.84 (m, 1H) , 1.80 - 1.61 (m, 2H) , 1.02 - 0.94 (m, 1H) .

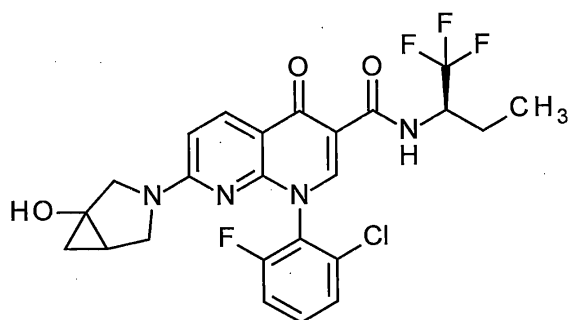
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.91$ 分 ; 527 [M+H]⁺ .

【0697】

実施例310 :

1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 7 - [1 - ヒドロキシ - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ - 3 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマ - 混合物)

【化346】



10

GP3により、実施例105Cの化合物100mg (216 μmol) を、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-オール塩酸塩(ラセミ体、純度91%) 35.5mg (238 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン132 μl (757 μmol) とジメチルホルムアミド2ml中で反応させた。粗生成物をアセトニトリル0.5mlで希釈し、分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物74.7mg(理論値の66%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.43 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.75-7.50 (m, 3H), 6.83-6.69 (m, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 0.5H), 3.69-3.60 (m, 0.5H), 3.54-3.37 (m, 1.5H), 3.24-2.97 (m, 1.5H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.72-1.46 (m, 2H), 1.05-0.92 (m, 4H), 0.48-0.35 (m, 1H).

LC-MS(方法3): $R_t = 2.04$ 分; 525 [M+H] $^+$.

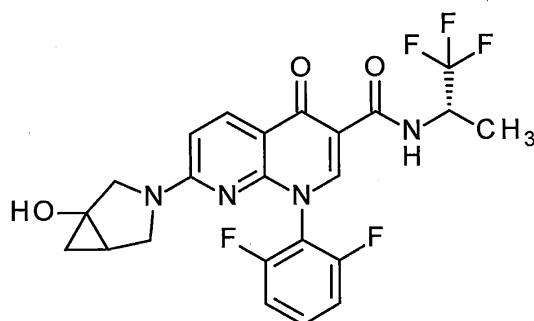
【0698】

実施例311:

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

30

【化347】



40

GP3により、実施例106Aの化合物100mg (232 μmol) を、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-オール塩酸塩(ラセミ体、純度91%) 37.9mg (255 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン141 μl (811 μmol) とジメチルホルムアミド1ml中で反応させた。粗生成物をアセトニトリル0.5mlで希釈し、分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物72.1mg(理論値の63%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H)

50

, 6.00 (d, 1H), 4.95 - 4.81 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 0.5H), 3.69 - 3.60 (m, 0.5H), 3.55 - 3.38 (m, 1.5H), 3.26 - 3.02 (m, 1.5H), 1.69 - 1.47 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.05 - 0.98 (m, 1H), 0.46 - 0.39 (m, 1H).

LC-MS (方法3): $R_t = 1.89$ 分; 495 [M+H]⁺.

【0699】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 70mgをキラルHPLC (分取HPLC: カラム: Daicel Chiralpak AZ-H 5 μ m 250 \times 20mm; 溶離液: 15%エタノール、85%イソヘキサン; 温度: 25; 流量20ml/分; UV検出: 265nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0700】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー-1 (100%de) $R_t = 2.29$ 分34.4mgおよびジアステレオマー-2 $R_t = 2.48$ 分37.5mg (100%de) が得られた。 10

[分析HPLC: カラム: Daicel Chiralpak AZ-3 3 μ m 50 \times 4.6mm; 溶離液: 10%エタノール、90%イソヘキサン; 流量: 1ml/分; UV検出: 220nm]。

【0701】

ジアステレオマー-1を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例312の標記化合物17.3mg (理論値の15%、純度100%) が得られた。

【0702】

ジアステレオマー-2を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例313の標記化合物16.7mg (理論値の15%、純度100%) が得られた。 20

【0703】

実施例312:

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 6.83 - 6.69 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.93 - 4.83 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 0.5H), 3.69 - 3.60 (m, 0.5H), 3.54 - 3.41 (m, 1.5H), 3.25 - 3.02 (m, 1.5H), 1.68 - 1.48 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.04 - 0.98 (m, 1H), 0.46 - 0.39 (m, 1H). 30

LC-MS (方法3): $R_t = 1.96$ 分; 495 [M+H]⁺.

【0704】

実施例313:

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-2) 40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 6.81 - 6.69 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.93 - 4.83 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 0.5H), 3.68 - 3.60 (m, 0.5H), 3.53 - 3.41 (m, 1.5H), 3.25 - 3.04 (m, 1.5H), 1.68 - 1.48 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.04 - 0.99 (m, 1H), 0.47 - 0.38 (m, 1H).

LC-MS (方法3): $R_t = 1.88$ 分; 495 [M+H]⁺.

【0705】

実施例314:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0] 50

】ヘキサ-3-イル】-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー1)
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.65-7.53 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 6.81-6.66 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.94-3.04 (m, 4H partially under the water signal), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.07-0.92 (m, 4H), 0.48-0.35 (m, 1H).

LC-MS (方法3): $R_t = 1.99$ 分; 509 [M+H] $^+$.

【0706】

実施例315:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー2)
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.86-7.74 (m, 1H), 7.66-7.52 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 1H), 6.81-6.67 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.93-3.06 (m, 4H partially under the water signal), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.71-1.50 (m, 2H), 1.06-0.91 (m, 4H), 0.47-0.35 (m, 1H).

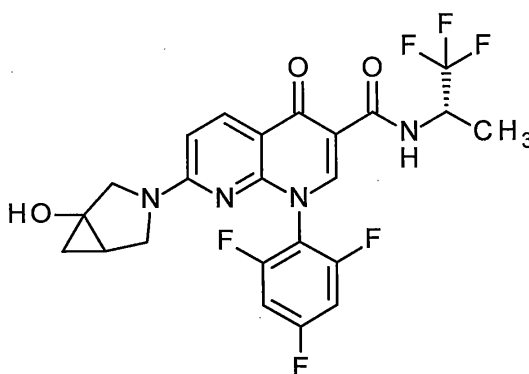
LC-MS (方法3): $R_t = 1.99$ 分; 509 [M+H] $^+$.

【0707】

実施例316:

7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化348】



GP3により、実施例107Aの化合物150mg (334 μmol) を、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-オール塩酸塩(ラセミ体、純度91%) 54.7mg (367 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン203 μl (1.17mmol) とジメチルホルムアミド1.5ml中で反応させた。粗生成物をアセトニトリル0.5mlで希釈し、分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 x 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物123.8mg(理論値の72%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.45 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.95-4.82 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 0.5H), 3.69-3.39 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 1H), 1.69-1.50 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.06-0.98 (m, 1H), 0.48-0.39 (m, 1H).

LC-MS (方法1): $R_t = 1.01$ 分; 513 [M+H] $^+$.

【 0 7 0 8 】

標記化合物（ジアステレオマー混合物）120mgをキラルSFC（分取SFC：カラム：Daicel Chiralpak IA 5 μ m 250 \times 20mm；溶離液：7%エタノール、93%二酸化炭素；温度：40；流量100ml / 分；UV検出：210nm）によってジアステレオマーに分離した。

【 0 7 0 9 】

これにより、（カラムからの溶出の順序で）ジアステレオマー1（100%de） $R_t = 1.48$ 分42.0mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 1.57$ 分47.2mg（87%de）が得られた。

[分析SFC：カラム：Daicel Chiralpak IA；溶離液：10%エタノール、90%二酸化炭素；流量：3ml / 分；UV検出：220nm]。

【 0 7 1 0 】

ジアステレオマー1を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル））によってさらに精製すると、実施例317の標記化合物26.9mg（理論値の16%、純度100%）が得られた。

【 0 7 1 1 】

ジアステレオマー2を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配；（0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル））によってさらに精製すると、実施例318の標記化合物38.8mg（理論値の22%、純度100%）が得られた。

【 0 7 1 2 】

実施例317：

7 - [1 - ヒドロキシ - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ - 3 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド（ジアステレオマー1）

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.45 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 6.83 - 6.68 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.95 - 4.81 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 0.5H), 3.70 - 3.40 (m, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.06 - 0.98 (m, 1H), 0.46 - 0.39 (m, 1H) .

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.92$ 分 ; 513 [M+H] $^+$.

【 0 7 1 3 】

実施例318：

7 - [1 - ヒドロキシ - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ - 3 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド（ジアステレオマー2）

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.45 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 6.82 - 6.69 (m, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.94 - 4.83 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 0.5H), 3.69 - 3.40 (m, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 1.69 - 1.50 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.06 - 0.99 (m, 1H), 0.49 - 0.39 (m, 1H) .

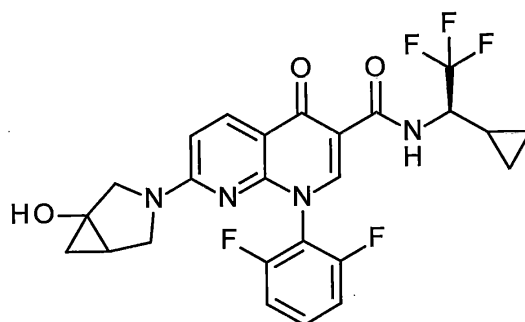
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.92$ 分 ; 513 [M+H] $^+$.

【 0 7 1 4 】

実施例319：

N - [(1R) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [1 - ヒドロキシ - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ - 3 - イル] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド（ジアステレオマー混合物）

【化349】



10

GP3により、実施例103Aの化合物150mg (328 μmol) を、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-オール塩酸塩(ラセミ体、純度91%) 53.7mg (360 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン200 μl (1.15mmol) とジメチルホルムアミド1.5ml中で反応させた。粗生成物をアセトニトリル5mlおよび1N塩酸水溶液0.5mlで希釈し、濾過し、分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物119.3mg(理論値の69%、純度98.4%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.54 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 0.5H), 3.70-3.59 (m, 0.5H), 3.55-3.39 (m, 1.5H), 3.27-3.18 (m, 0.5H), 3.16-3.03 (m, 1H), 1.69-1.48 (m, 1H), 1.26-1.14 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.70-0.48 (m, 3H), 0.47-0.39 (m, 1H), 0.37-0.30 (m, 1H).

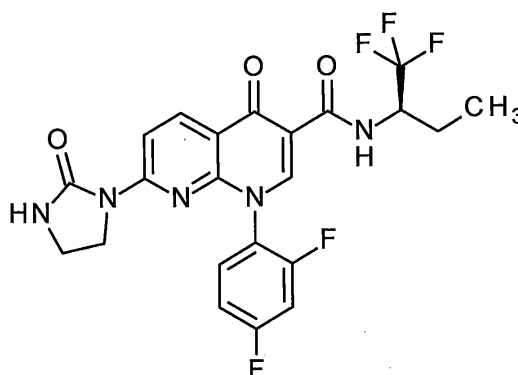
LC-MS(方法3): R_t = 2.01分; 521 [M+H] $^+$.

【0715】

実施例320:

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化350】



40

GP2により、実施例67Aの化合物300mg (673 μmol) を、イミダゾリジノン64.0mg (707 μmol) と、1,4-ジオキサン6ml中炭酸カリウム140mg (1.01mmol)、酢酸パラジウム(II) 27.2mg (121 μmol) およびキサントホス140mg (242 μmol) の存在下で反応させた。その後、混合物を酢酸エチル10mlと混和し、1N塩酸水溶液で洗浄し、回転蒸発によって濃縮乾固した。残渣をTHF10mlに溶解し、N-アセチルシステイン250mgを添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を酢酸エチル30mlで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をア

50

セトニトリル6mlおよび水1ml中で攪拌し、沈殿を吸引濾別し、母液を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配；0～3分10%アセトニトリル、～35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル）によって精製した。標記化合物20.2mg（理論値の5.9%、純度97.1%）が得られた。

¹H - NMR（400 MHz, DMSO - d₆）： [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H partially under the water signal), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H) .

LC - MS（方法3）：R_t = 1.89分；496 [M+H]⁺。

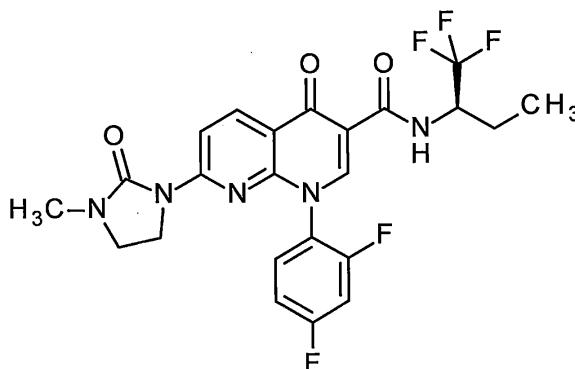
10

【0716】

実施例321：

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (3 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化351】



20

実施例320の化合物20mg（40 μmol）の1,2 - ジメトキシエタン1ml中溶液に、氷浴で冷却しながら、水素化ナトリウム2.4mg（61 μmol、鉱油中60%）を添加し、混合物をさらに30分間攪拌した。混合物を室温に加熱し、ヨードメタン5.0 μl（81 μmol）を添加し、混合物を80 °Cで一晩攪拌した。その後、混合物の体積を減圧下で濃縮し、残渣をアセトニトリル3ml、水0.5mlおよびDMSO1mlに溶解し、分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配；0～3分10%アセトニトリル、～35分90%アセトニトリル、さらに3分90%アセトニトリル）によって精製した。標記化合物5.4mg（理論値の26%、純度99%）が得られた。

30

¹H - NMR（400 MHz, DMSO - d₆）： [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 3.57 - 3.36 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H) .

LC - MS（方法1）：R_t = 1.16分；510 [M+H]⁺。

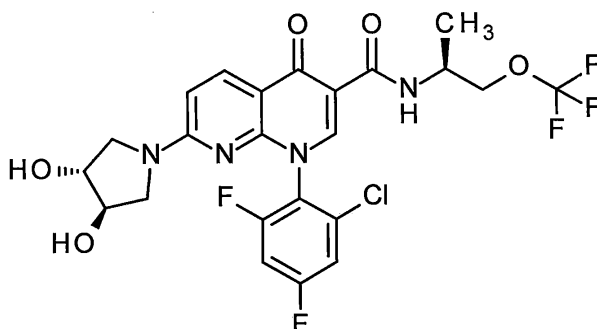
40

【0717】

実施例322：

1 - (2 - クロロ - 4,6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3R,4R) - 3,4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 - (トリフルオロメトキシ)プロパン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化352】



10

GP3により、実施例112Aの化合物51.7mg (104 μ mol) を、(3R, 4R) - ピロリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩16.0mg (115 μ mol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン63.5 μ l (365 μ mol) とジメチルホルムアミド1ml中で反応させた。粗生成物をアセトニトリル2mlおよび1N塩酸水溶液で酸性化し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物48mg (理論値の82%、純度100%) が得られた。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.14 - 10.09 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.24 - 5.20 (m, 1H), 5.15 - 5.11 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 1.28 - 1.21 (m, 3H).

20

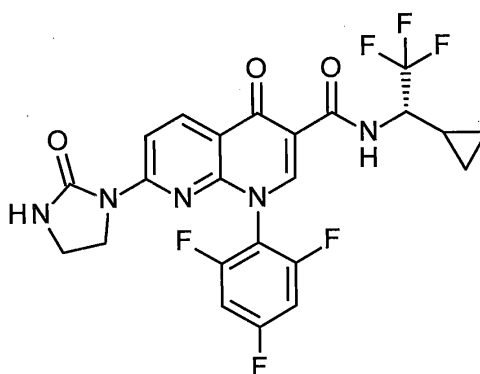
LC - MS (方法3) : R_t = 1.68分; m/z = 563 [M+H] $^+$.

【0718】

実施例323:

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化353】



30

40

GP1により、実施例113Aの化合物15.0g (37.1mmol) を、(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエタンアミン塩酸塩7.82g (44.5mmol) と、ジメチルホルムアミド400ml中HATU16.9g (44.5mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン16.2ml (92.8mmol) の存在下で反応させた。変換が完了したら、反応溶液を水中で攪拌し、pH3に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出し、相を分離した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をアセトニトリル中で攪拌し、1時間後に吸引濾別し、洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物9.3g (理論値の48%、純度99%) が得られた。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.36 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.5

50

7 (d, 1H) , 8 . 44 (d, 1H) , 7 . 67 (s, 1H) , 7 . 62 - 7 . 53 (m, 2H) , 4 . 47 - 4 . 34 (m, 1H) , 3 . 64 - 3 . 56 (m, 2H) , 3 . 39 - 3 . 32 (m, 2H) , 1 . 28 - 1 . 17 (m, 1H) , 0 . 71 - 0 . 50 (m, 3H) , 0 . 39 - 0 . 31 (m, 1H) .

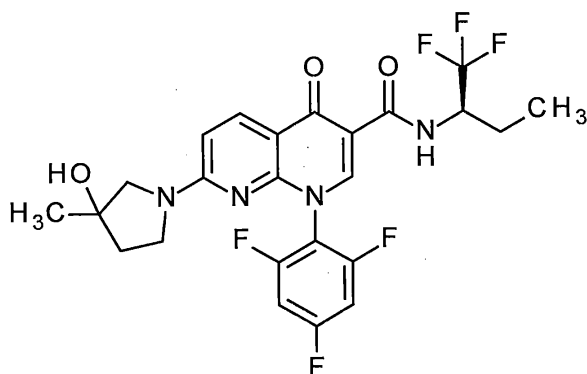
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.94$ 分 ; $m/z = 526 [M+H]^+$.

【 0 7 1 9 】

実施例324 :

7 - [3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【 化 3 5 4 】



GP3により、実施例100Cの化合物100mg (216 μ mol) および3 - メチルピロリジン - 3 - オール塩酸塩39 . 6mg (純度90%、259 μ mol) を、DMF1 . 0ml中N, N - ジイソプロピルエチルアミン130 μ l (750 μ mol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル0 . 5mlで希釈し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 x 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0 . 05%ギ酸勾配 ; 0 ~ 3分10%アセトニトリル、~ 35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物93 . 5mg (理論値の81%、純度99%) が得られた。

1 H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : - 0 . 008 (2 . 44) , 0 . 008 (1 . 51) , 0 . 952 (7 . 58) , 0 . 970 (16 . 00) , 0 . 988 (7 . 79) , 1 . 249 (9 . 47) , 1 . 323 (10 . 19) , 1 . 602 (1 . 14) , 1 . 621 (1 . 57) , 1 . 627 (1 . 40) , 1 . 637 (1 . 85) , 1 . 646 (1 . 66) , 1 . 655 (1 . 60) , 1 . 663 (1 . 71) , 1 . 681 (1 . 29) , 1 . 795 (2 . 67) , 1 . 814 (1 . 90) , 1 . 832 (0 . 86) , 1 . 850 (1 . 62) , 1 . 859 (1 . 90) , 1 . 868 (1 . 90) , 1 . 878 (2 . 33) , 1 . 885 (2 . 43) , 1 . 895 (2 . 50) , 1 . 904 (2 . 87) , 1 . 913 (3 . 39) , 1 . 929 (1 . 83) , 2 . 941 (1 . 33) , 2 . 971 (1 . 75) , 3 . 119 (1 . 67) , 3 . 150 (1 . 26) , 3 . 223 (2 . 27) , 3 . 239 (1 . 69) , 3 . 288 (2 . 21) , 3 . 341 (2 . 64) , 3 . 364 (2 . 32) , 3 . 391 (0 . 81) , 3 . 548 (2 . 35) , 3 . 566 (1 . 53) , 4 . 732 (1 . 56) , 4 . 752 (1 . 44) , 4 . 820 (3 . 48) , 4 . 893 (3 . 76) , 6 . 703 (2 . 03) , 6 . 725 (2 . 13) , 6 . 762 (1 . 95) , 6 . 785 (1 . 84) , 7 . 533 (1 . 97) , 7 . 554 (3 . 99) , 7 . 574 (3 . 36) , 8 . 247 (2 . 36) , 8 . 270 (4 . 17) , 8 . 293 (1 . 97) , 8 . 792 (5 . 29) , 8 . 799 (5 . 47) , 10 . 424 (5 . 03) , 10 . 448 (4 . 79) .

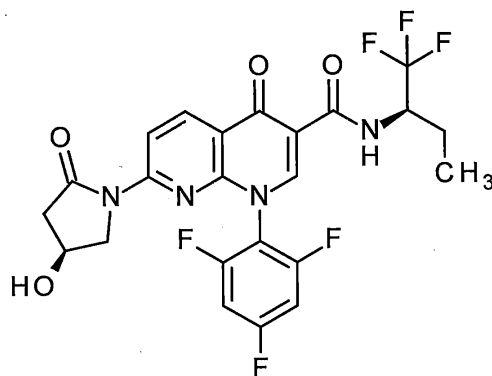
LC - MS (方法3) : $R_t = 2.06$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 529 [M+H]^+$ +

【 0 7 2 0 】

実施例325 :

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 5 5】



10

GP2により、実施例100Cの化合物100mg (216 μmol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン26.2mg (259 μmol) と、1,4 - ジオキサン2.0ml中炭酸カリウム44.7mg (323 μmol)、酢酸パラジウム(II) 8.71mg (38.8 μmol) およびキサントホス44.9mg (77.6 μmol) の存在下で反応させた。その後、反応混合物を濃縮した。これを1N塩酸水溶液で酸性化し、アセトニトリル3mlと混和し、濾過した。濾液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物87.9mg (理論値の76%、純度99%) が得られた。

20

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: -0.008 (3.32), 0.008 (3.18), 0.965 (7.20), 0.984 (16.00), 1.002 (7.81), 1.632 (1.07), 1.649 (1.52), 1.666 (1.70), 1.675 (1.50), 1.692 (1.78), 1.710 (1.36), 1.866 (1.31), 1.877 (1.46), 1.884 (1.48), 1.895 (1.68), 2.355 (3.56), 2.399 (4.11), 2.711 (0.71), 2.916 (3.44), 2.931 (3.68), 2.959 (3.12), 2.974 (3.03), 3.287 (4.13), 3.463 (3.72), 3.493 (4.43), 3.673 (3.24), 3.686 (3.90), 3.703 (2.95), 3.715 (2.59), 4.290 (2.79), 4.763 (1.42), 5.331 (7.89), 5.340 (7.81), 7.595 (2.27), 7.602 (2.65), 7.617 (4.31), 7.625 (4.51), 7.639 (2.65), 7.645 (2.27), 8.532 (10.26), 8.554 (12.42), 8.707 (12.88), 8.729 (9.97), 9.072 (15.90), 10.103 (5.12), 10.127 (4.94).

30

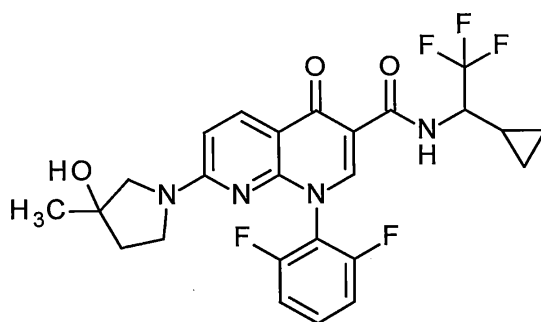
LC - MS (方法3): $R_t = 1.90$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 529$ [M+H]⁺

【0721】

実施例326:

N - [1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ラセミジアステレオマー混合物)

【化 3 5 6】



40

GP3により、実施例102Aの化合物150mg (328 μmol) および3 - メチルピロリジン - 3 - オール塩酸塩60.1mg (純度90%、393 μmol) を、DMF1.5ml中N,N - ジイソプロピルエチル

50

アミン200 μ l (1.15mmol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル0.5ml で希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物147mg (理論値の85%、純度99%) が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: -0.008 (2.22), 0.008 (2.01), 0.325 (2.15), 0.336 (3.45), 0.349 (3.49), 0.361 (2.61), 0.373 (1.29), 0.509 (2.38), 0.520 (3.47), 0.532 (3.03), 0.547 (2.85), 0.556 (2.52), 0.568 (3.35), 0.578 (2.96), 0.589 (2.71), 0.599 (2.27), 0.612 (1.41), 0.626 (1.71), 0.637 (1.90), 0.648 (3.05), 0.658 (2.82), 0.663 (2.80), 0.671 (2.75), 0.683 (1.22), 0.693 (0.88), 1.166 (0.72), 1.179 (1.48), 1.187 (2.19), 1.199 (3.96), 1.220 (16.00), 1.240 (2.11), 1.314 (13.09), 1.769 (3.67), 1.786 (2.27), 1.900 (3.26), 1.917 (2.19), 2.891 (1.81), 2.922 (2.43), 3.079 (2.24), 3.107 (1.74), 3.169 (3.01), 3.186 (2.19), 3.289 (3.10), 3.335 (3.65), 3.357 (3.14), 3.385 (1.15), 3.542 (3.08), 4.353 (1.85), 4.374 (3.17), 4.396 (3.12), 4.416 (1.64), 4.806 (4.85), 4.886 (4.93), 6.703 (2.56), 6.724 (2.64), 6.760 (2.57), 6.783 (2.48), 7.386 (4.04), 7.408 (8.42), 7.431 (4.69), 7.694 (2.63), 7.714 (2.48), 7.729 (1.34), 8.258 (2.85), 8.280 (5.59), 8.303 (2.71), 8.724 (5.94), 8.736 (6.08), 10.574 (7.24), 10.598 (6.96).

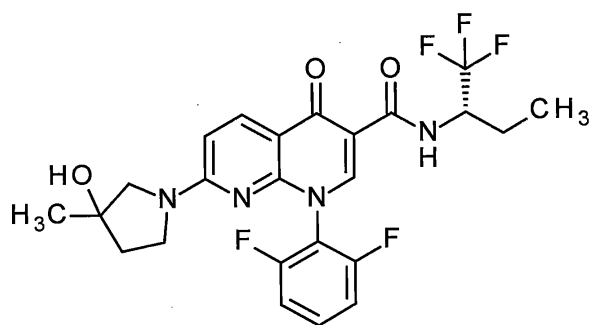
LC-MS (方法1): R_t = 1.14分; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H]⁺

【0722】

実施例327:

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化357】



GP3により、実施例114Aの化合物150mg (336 μ mol) および3-メチルピロリジン-3-オール塩酸塩61.7mg (純度90%、404 μ mol) を、DMF1.6ml中N,N-ジイソプロピルエチルアミン205 μ l (1.18mmol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル0.5ml で希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物148mg (理論値の85%、純度99%) が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: -0.008 (1.74), 0.008 (1.59), 0.953 (7.22), 0.972 (16.00), 0.990 (7.86), 1.221 (9.41), 1.314 (9.55), 1.604 (1.11), 1.622 (1.51), 1.629 (1.32), 1.639 (1.80), 1.647 (1.62), 1.657 (1.53), 1.664 (1.74), 1.683 (1.31), 1.752 (1.35), 1.769 (2.70), 1.786 (1.71), 1.842 (0.74), 1.851 (1.53), 1.861 (1.80)

, 1.870 (2.02), 1.879 (2.75), 1.886 (2.65), 1.897 (3.47), 1.904 (3.28), 1.915 (2.43), 2.074 (2.15), 2.892 (1.28), 2.922 (1.76), 3.078 (1.63), 3.108 (1.27), 3.171 (2.19), 3.187 (1.57), 3.289 (2.34), 3.335 (2.76), 3.357 (2.27), 3.384 (0.79), 3.541 (2.31), 3.559 (1.53), 4.706 (0.81), 4.730 (1.48), 4.750 (1.39), 4.765 (0.81), 4.806 (3.46), 4.885 (3.51), 6.701 (1.85), 6.723 (1.98), 6.759 (1.91), 6.782 (1.87), 7.389 (2.83), 7.411 (5.95), 7.433 (3.33), 7.680 (1.06), 7.697 (1.88), 7.714 (1.77), 7.734 (0.89), 8.254 (1.99), 8.276 (3.83), 8.299 (1.88), 8.733 (3.67), 8.745 (3.76), 10.440 (4.71), 10.464 (4.56).

10

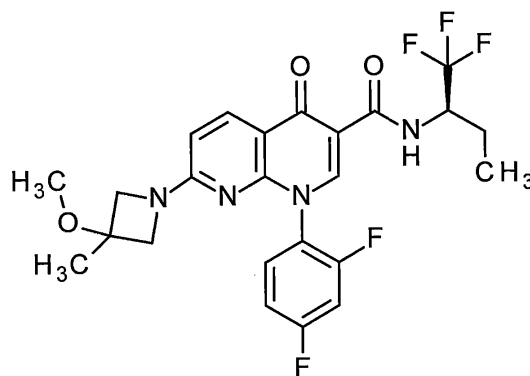
LC-MS (方法1) : $R_t = 1.12$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 511$ [M+H]⁺

【0723】

実施例328 :

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化358】



20

GP3により、実施例67Aの化合物80.0mg (179 μ mol) および3-メトキシ-3-メチルアゼチジン塩酸塩29.6mg (215 μ mol) を、DMF0.83ml中N,N-ジイソプロピルエチルアミン110 μ l (628 μ mol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; 0~3分10% アセトニトリル、~35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物74.2mg (理論値の80%、純度99%) が得られた。

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] : 0.945 (1.92), 0.964 (4.32), 0.982 (2.11), 1.408 (8.86), 3.155 (16.00), 6.612 (2.62), 6.634 (2.63), 8.293 (2.95), 8.315 (2.81), 8.610 (3.06), 10.461 (1.38), 10.484 (1.33).

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.29$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 511$ [M+H]⁺

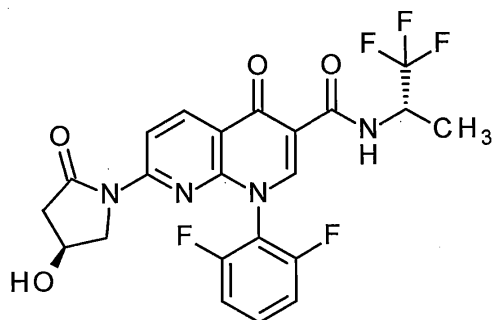
40

【0724】

実施例329 :

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化359】



10

GP2により、実施例106Aの化合物100mg (232 μmol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン25.8mg (255 μmol) と、1,4 - ジオキサン3.0ml中炭酸カリウム48.0mg (347 μmol)、酢酸パラジウム(II)5.2mg (23 μmol) およびキサントホス26.6mg (46.3 μmol) の存在下で反応させた。その後、反応混合物を濃縮した。残渣を水0.5mlおよびアセトニトリル3mlで溶解し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物77.9mg (理論値の68%、純度100%) が得られた。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: -0.008 (4.64), 0.008 (4.39), 0.146 (0.56), 1.388 (15.95), 1.405 (16.00), 2.074 (1.46), 2.346 (3.39), 2.367 (0.65), 2.389 (3.97), 2.711 (0.60), 2.901 (3.40), 2.916 (3.51), 2.944 (3.10), 2.959 (3.05), 3.288 (3.83), 3.415 (3.37), 3.445 (4.29), 3.615 (3.18), 3.627 (3.85), 3.644 (2.88), 3.656 (2.54), 4.241 (1.11), 4.254 (2.54), 4.262 (2.49), 4.277 (1.01), 4.890 (1.13), 4.913 (1.59), 4.931 (1.71), 4.950 (1.13), 5.322 (7.78), 5.332 (7.60), 7.433 (2.03), 7.445 (2.54), 7.456 (4.16), 7.467 (4.37), 7.478 (2.84), 7.490 (2.29), 7.724 (0.88), 7.740 (1.87), 7.746 (1.94), 7.756 (1.31), 7.762 (3.37), 7.768 (1.31), 7.778 (1.82), 7.783 (1.82), 7.800 (0.83), 8.527 (10.07), 8.549 (12.17), 8.704 (12.31), 8.726 (9.65), 9.018 (12.68), 10.169 (4.80), 10.192 (4.62).

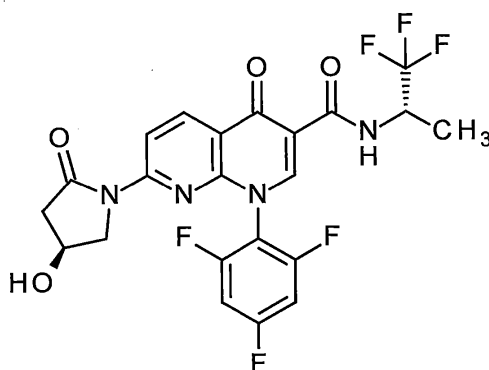
LC - MS (方法3): R_t = 1.73分; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺

【0725】

実施例330

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化360】



40

GP2により、実施例107Aの化合物300mg (667 μmol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン

50

ジン - 2 - オン74.2mg (734 μ mol) と、1,4 - ジオキサン8.6ml中炭酸カリウム138mg (1.00mmol)、酢酸パラジウム (II) 15mg (67 μ mol) およびキサントホス27mg (46 μ mol) の存在下で反応させた。その後、反応混合物を濃縮した。その後、混合物を1N塩酸水溶液5mlで酸性化し、pHを監視した。N - アセチルシステイン140mgを添加し、混合物を室温でさらに15分間撹拌した。混合物を分液漏斗に導入し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液15ml および酢酸エチル20mlで希釈した。相を分離し、水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をアセトニトリル9mlおよびDMSO3mlに溶解し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分15% アセトニトリル ~ 35分85% アセトニトリルおよびさらに3分85% アセトニトリル) によって4回精製すると、標記化合物208.4mg (理論値の60%、純度99%) が得られた。

10

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 10.17 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.99 - 4.86 (m, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.39 (d, 3H) .

LC - MS (方法3): R_t = 1.74分; MS (ESIpos): m/z = 515 [M+H] $^+$

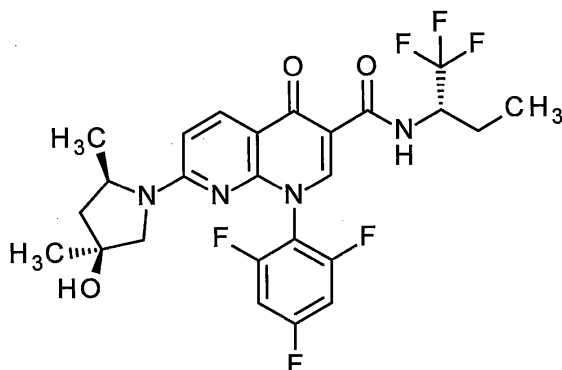
【0726】

実施例331

7 - [(2R,4S) - 4 - ヒドロキシ - 2,4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

20

【化361】



30

GP3により、実施例115Aの化合物30.8mg (66.4 μ mol) および実施例116Aの化合物24.0mg (純度95%、99.6 μ mol) を、DMF640 μ l中N,N - ジイソプロピルエチルアミン40.0 μ l (232 μ mol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分15% アセトニトリル、~35分85% アセトニトリルおよびさらに3分85% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物30.1mg (理論値の83%、純度99%) が得られた。

40

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: -0.150 (0.64), -0.008 (5.62), 0.008 (5.53), 0.146 (0.72), 0.951 (7.19), 0.970 (16.00), 0.988 (8.00), 1.046 (4.51), 1.147 (0.98), 1.271 (7.87), 1.603 (1.19), 1.620 (2.00), 1.628 (2.26), 1.637 (2.64), 1.646 (2.21), 1.655 (2.51), 1.663 (3.02), 1.681 (1.74), 1.850 (1.28), 1.860 (1.57), 1.869 (1.53), 1.879 (1.87), 1.884 (1.57), 1.895 (1.40), 1.904 (1.23), 1.913 (0.98), 2.019 (1.02), 2.328 (0.60), 2.367 (1.02), 2.670 (0.72), 2.710 (1.15), 3.288 (6.51), 3.337 (2.51), 3.483 (1.49), 3.794 (1.11), 4.722 (1.36), 4.877 (2.94), 6.711 (1.53), 7.546 (3.40), 7.569 (6.00), 7.589 (3.23), 8.251 (4.38), 8.273 (4.30), 8.817 (5.11), 10.

50

416 (5 . 45) , 10 . 440 (5 . 32) .

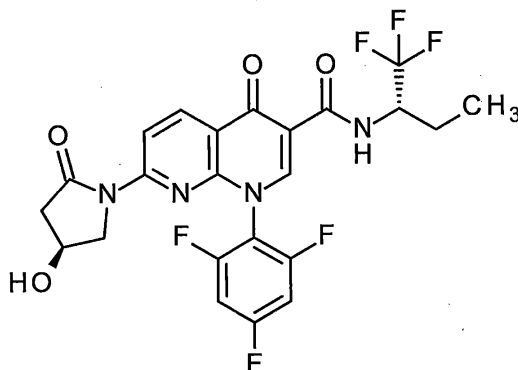
LC - MS (方法3) : $R_t = 2 . 13$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 543$ [M + H] ⁺

【 0 7 2 7 】

実施例332

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 3 6 2 】



10

GP1により、実施例117Aの化合物20.0g (47.7mmol) を、(2S) - 1 , 1 , 1 - トリフル 20
 オロブタン - 2 - アミン塩酸塩9.36g (57.2mmol) と、ジメチルホルムアミド250ml中HAT
 U27.2g (71.5mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン20.8ml (119mmol) の存
 在下で反応させた。反応混合物を氷水および少量の塩酸水溶液中で撹拌することによって
 抽出し、沈殿を吸引濾別し、水で洗浄した。粗生成物を、類似の操作様式で実施例117Aの
 化合物2.00gから進行する第2のバッチと組み合わせた。合わせた残渣を、順相クロマト
 グラフィー (ジクロロメタン - メタノール95 : 5v/vおよび石油エーテル - 酢酸エチル1 :
 1、v/vからジクロロメタン - メタノール9 : 1、v/vへ) によって2回精製した。最後に、
 生成物をtert-ブチルメチルエーテルと撹拌し、沈殿を吸引濾別し、tert-ブチルメチル
 エーテルで洗浄した。標記化合物20.3g (理論値の81%、純度100%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : [ppm] = 10 . 11 (d , 1H) , 8 . 72 (d , 1H) , 8 . 5 30
 4 (d , 1H) , 7 . 66 - 7 . 58 (m , 2H) , 5 . 35 - 5 . 31 (m , 1H) , 4 . 83 - 4 . 70 (m , 1H)
 , 4 . 33 - 4 . 26 (m , 1H) , 3 . 69 (dd , 1H) , 3 . 47 (d , 1H) , 2 . 95 (dd , 1H) , 2 . 38
 (d , 1H) , 1 . 95 - 1 . 84 (m , 1H) , 1 . 74 - 1 . 60 (m , 1H) , 0 . 98 (t , 3H) .

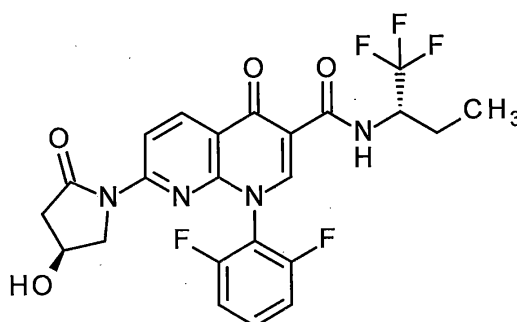
LC - MS (方法3) : $R_t = 1 . 86$ 分 ; 529 [M + H] ⁺ .

【 0 7 2 8 】

実施例333

1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジ 40
 ン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1
 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 3 6 3 】



50

GP2により、実施例114Aの化合物150mg (336 μmol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン34.0mg (336 μmol) と、1,4 - ジオキサン3.1ml中炭酸カリウム69.8mg (505 μmol)、酢酸パラジウム(II) 13.6mg (60.6 μmol) およびキサントホス70.1mg (121 μmol) の存在下で反応させた。その後、反応混合物を濃縮した。残渣をアセトニトリル0.5mlに希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分15%アセトニトリル、~35分85%アセトニトリルおよびさらに3分85%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物91.7mg (理論値の52%、純度98%) が得られた。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : - 0.150 (0.56) , - 0.008 (4.35) , 0.008 (4.37) , 0.965 (7.27) , 0.983 (16.00) , 1.002 (7.82) , 1.147 (0.70) , 1.633 (1.04) , 1.651 (1.43) , 1.658 (1.32) , 1.668 (1.70) , 1.677 (1.64) , 1.694 (1.72) , 1.712 (1.37) , 1.868 (1.33) , 1.877 (1.66) , 1.886 (1.59) , 1.896 (1.80) , 1.902 (1.61) , 1.921 (1.18) , 1.931 (1.03) , 2.074 (2.86) , 2.347 (3.58) , 2.390 (4.26) , 2.712 (0.60) , 2.905 (3.75) , 2.920 (3.83) , 2.948 (3.25) , 2.963 (3.15) , 3.288 (4.57) , 3.414 (3.64) , 3.444 (4.51) , 3.619 (3.35) , 3.631 (3.95) , 3.649 (3.06) , 3.661 (2.75) , 4.255 (2.75) , 4.783 (1.37) , 5.322 (7.99) , 5.331 (7.85) , 7.434 (2.17) , 7.447 (2.84) , 7.455 (4.53) , 7.469 (4.89) , 7.479 (3.23) , 7.492 (2.57) , 7.725 (0.91) , 7.741 (2.07) , 7.747 (2.07) , 7.763 (3.68) , 7.779 (1.86) , 7.784 (1.95) , 7.800 (0.99) , 8.530 (10.39) , 8.553 (12.44) , 8.712 (12.73) , 8.734 (9.89) , 9.023 (14.97) , 10.118 (4.99) , 10.142 (4.86) .

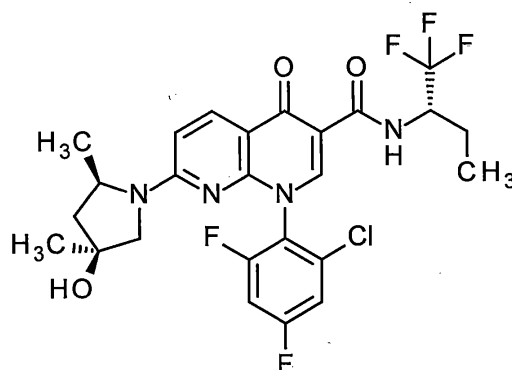
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.85$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 511$ [M+H]⁺

【0729】

実施例334

1 - (2 - クロロ - 4,6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(2R,4S) - 4 - ヒドロキシ - 2,4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化364】



GP3により、実施例108Cの化合物19.0mg (39.7 μmol) および実施例116Aの化合物10.5mg (純度95%、43.6 μmol) を、DMF1.5ml中N,N - ジイソプロピルエチルアミン24.0 μl (140 μmol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル4mlおよび水0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Kromasil C18、10 μm 、250 \times 20mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物15.1mg (理論値の67%、純度99%) が得られた。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : - 0.149 (0.94) , - 0.008 (16.00) , 0.008 (6.41) , 0.146 (0.76) , 0.949 (3.46) , 0.968 (7.24) , 0.978 (8.76) , 0.996 (5.30) , 1.266 (6.27) , 1.648 (2.13) , 1.886 (1.12) , 2.000

(0.86), 2.710 (0.76), 3.288 (13.91), 3.334 (2.74), 3.740 (1.05), 4.733 (1.23), 4.869 (2.34), 6.682 (1.26), 7.712 (2.74), 7.734 (2.92), 8.253 (2.81), 8.275 (2.63), 8.768 (2.70), 10.438 (3.53), 10.462 (3.28).

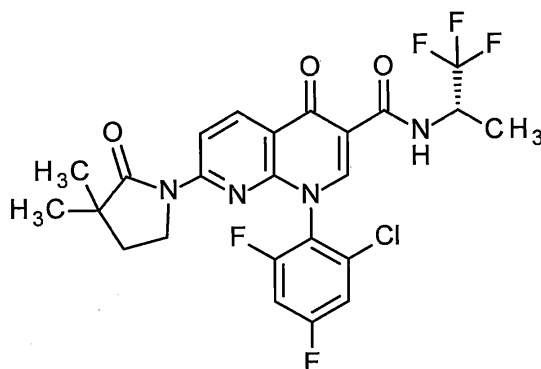
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.16$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 559 [M+H]^+$

【0730】

実施例335

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3,3-ジメチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化365】



GP2により、実施例111Aの化合物50.0mg (107 μ mol)を、3,3-ジメチルピロリジン-2-オン12.1mg (107 μ mol)と、1,4-ジオキサソ980 μ l中炭酸カリウム22.2mg (161 μ mol)、酢酸パラジウム(II)4.3mg (19 μ mol)およびキサントホス22.3mg (38.6 μ mol)の存在下で反応させた。その後、反応混合物を1N塩酸水溶液0.5mlで酸性化し、濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物34.0mg (理論値の58%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] : -0.008 (1.16), 0.008 (0.85), 1.136 (16.00), 1.385 (2.51), 1.391 (2.58), 1.403 (2.55), 1.409 (2.44), 1.861 (1.36), 1.879 (2.82), 1.896 (1.41), 3.288 (1.97), 3.469 (0.75), 3.487 (1.42), 3.499 (1.18), 7.738 (0.64), 7.745 (0.94), 7.760 (0.98), 7.769 (0.99), 7.781 (0.72), 8.548 (2.50), 8.570 (3.07), 8.704 (3.06), 8.726 (2.32), 9.033 (2.57), 9.037 (2.49), 10.166 (1.26), 10.189 (1.19).

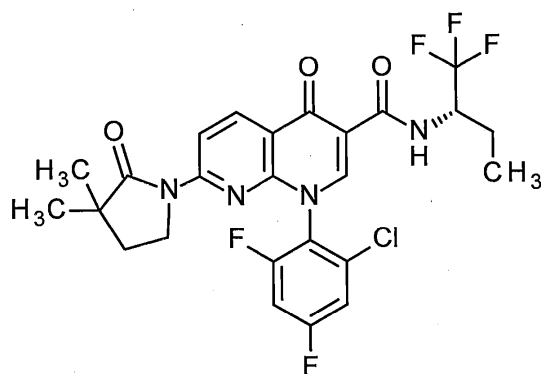
LC-MS (方法1) : $R_t = 1.26$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 543 [M+H]^+$

【0731】

実施例336

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3,3-ジメチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化366】



10

GP2により、実施例108Cの化合物50.0mg (104 μmol) を、3,3-ジメチルピロリジン-2-オン11.8mg (104 μmol) と、1,4-ジオキサソ950 μl中炭酸カリウム21.6mg (156 μmol)、酢酸パラジウム(II) 4.2mg (19 μmol) およびキサントホス21.7mg (37.5 μmol) の存在下で反応させた。その後、反応混合物を1N塩酸水溶液0.5mlで酸性化し、濃縮した。残渣をジクロロメタン8mlに溶解し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物33.7mg(理論値の58%、純度99%)が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: -0.008 (0.66), 0.008 (0.63), 0.961 (0.88), 0.971 (1.05), 0.980 (2.05), 0.990 (2.04), 0.998 (1.10), 1.008 (0.96), 1.138 (16.00), 1.863 (1.33), 1.880 (2.84), 1.898 (1.63), 3.288 (1.03), 3.482 (0.71), 3.490 (1.11), 3.500 (1.33), 3.518 (0.64), 7.747 (0.84), 7.763 (0.85), 7.770 (0.93), 8.551 (2.23), 8.574 (2.77), 8.711 (2.67), 8.734 (2.08), 9.040 (3.76), 10.112 (0.77), 10.116 (0.79), 10.136 (0.76), 10.140 (0.74).

20

LC-MS (方法1): R_t = 1.31分; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]⁺

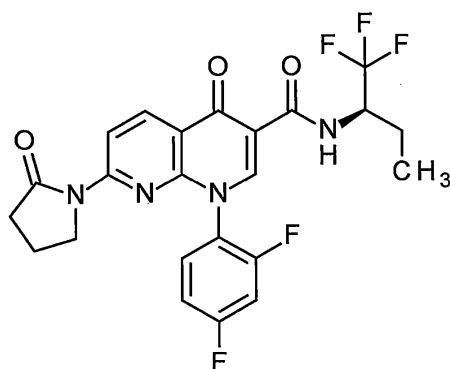
【0732】

実施例337

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化367】



40

GP2により、実施例67Aの化合物100mg (224 μmol) を、ピロリジン-2-オン21.0mg (224 μmol) と、1,4-ジオキサソ2.0 μl中炭酸カリウム46.5mg (336 μmol)、酢酸パラジウム(II) 2.5mg (11 μmol) およびキサントホス13.0mg (22.4 μmol) の存在下で反応させた。その後、反応混合物を1N塩酸水溶液0.5mlで酸性化し、濃縮した。残渣をジクロロメタン8mlに溶解し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製した。最後に、残渣をアセトニトリル4ml、水3mlおよびDMSO2mlと攪拌し、

50

沈殿を吸引濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。標記化合物60.4mg (理論値の52%、純度95%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] : -0.149 (0.63), -0.008 (4.86), 0.008 (4.78), 0.146 (0.63), 0.959 (7.14), 0.978 (16.00), 0.996 (7.84), 1.148 (0.86), 1.175 (0.71), 1.233 (0.86), 1.398 (1.41), 1.625 (1.10), 1.643 (1.41), 1.651 (1.25), 1.660 (1.73), 1.669 (1.57), 1.678 (1.49), 1.686 (1.73), 1.704 (1.33), 1.867 (1.33), 1.876 (1.49), 1.885 (1.57), 1.895 (1.73), 1.901 (1.49), 1.911 (1.41), 1.920 (1.49), 1.930 (1.80), 1.948 (3.06), 1.962 (4.24), 1.988 (3.53), 2.001 (1.18), 2.328 (0.71), 2.366 (1.18), 2.564 (3.69), 2.569 (3.76), 2.582 (5.65), 2.591 (6.12), 2.603 (3.14), 2.610 (2.82), 2.670 (0.71), 2.710 (1.25), 3.289 (7.69), 3.533 (2.04), 3.551 (3.76), 3.574 (3.84), 3.591 (2.04), 4.765 (1.41), 7.343 (1.33), 7.362 (2.75), 7.383 (1.49), 7.591 (1.80), 7.598 (1.88), 7.614 (2.43), 7.617 (2.59), 7.621 (2.67), 7.624 (2.35), 7.640 (1.88), 7.647 (1.80), 7.860 (1.88), 7.880 (1.80), 8.500 (9.25), 8.522 (11.22), 8.690 (11.37), 8.713 (9.18), 8.850 (5.65), 10.209 (4.78), 10.233 (4.63).

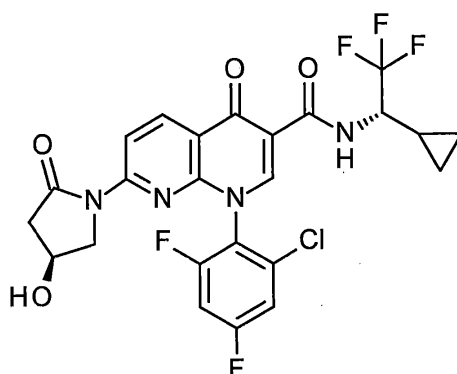
LC-MS (方法1) : $R_t = 1.13$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 495$ [M+H] $^+$

【0733】

実施例338

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2-トリフルオロエチル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化368】



GP2により、実施例110Aの化合物100mg (203 μmol) を、ピロリジン-2-オン22.6mg (223 μmol) と、1,4-ジオキサン1.8 μl 中炭酸カリウム42.1mg (305 μmol)、酢酸パラジウム(II)2.3mg (10 μmol) およびキサントホス11.8mg (20.3 μmol) の存在下で反応させた。変換の完了時に、N-アセチルシステインを添加し、混合物を室温でさらに0.5時間攪拌した。混合物を酢酸エチル20mlで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。有機相を濃縮し、アセトニトリル4mlおよび水3ml中で攪拌した。沈殿物を吸引濾別し、高真空下で乾燥させた。母液を分取HPLC (カラム : Kromasil C18、10 μm 、250 \times 20 mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; 0~3分10% アセトニトリル、~35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製し、生成物分画を沈殿と合わせた。最後に、順相クロマトグラフィー (シクロヘキサン-酢酸エチル勾配) によって、標記化合物43.2mg (理論値の36% ; 純度95%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.27 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0

. 39 - 0 . 30 (m , 1H) .

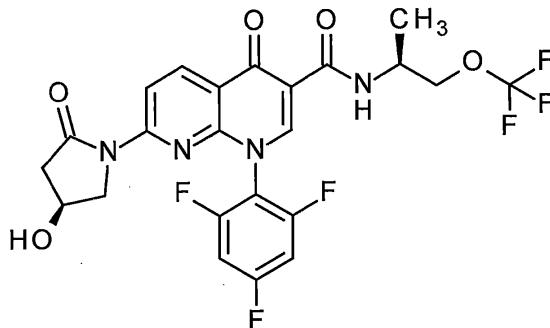
LC - MS (方法3) : $R_t = 1 . 94$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 557$ [M + H] ⁺

【 0 7 3 4 】

実施例339

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 - (トリフルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 3 6 9 】



10

GP2により、実施例118Aの化合物80mg (167 μ mol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン18 . 5mg (183 μ mol) と、1 , 4 - ジオキサン1 . 7ml中炭酸カリウム34 . 6mg (250 μ mol)、酢酸パラジウム (II) 1 . 9mg (8 . 3 μ mol) およびキサントホス9 . 65mg (16 . 7 μ mol) の存在下で反応させた。N - アセチルシステイン80mgを添加し、混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル30mlと混和し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0 . 05% ギ酸勾配 ; 0 ~ 3分10% アセトニトリル、~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物12 . 5mg (理論値の14%、純度100%) が得られた。

20

¹H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆) [ppm] : - 0 . 149 (0 . 63) , - 0 . 008 (5 . 28) , 0 . 008 (5 . 09) , 0 . 146 (0 . 59) , 1 . 258 (15 . 87) , 1 . 275 (16 . 00) , 2 . 053 (0 . 86) , 2 . 353 (2 . 84) , 2 . 396 (3 . 32) , 2 . 912 (2 . 80) , 2 . 926 (2 . 94) , 2 . 955 (2 . 59) , 2 . 970 (2 . 52) , 3 . 291 (2 . 86) , 3 . 462 (2 . 92) , 3 . 492 (3 . 55) , 3 . 670 (2 . 57) , 3 . 682 (3 . 15) , 3 . 700 (2 . 40) , 3 . 712 (2 . 10) , 4 . 158 (0 . 69) , 4 . 169 (1 . 05) , 4 . 183 (4 . 77) , 4 . 189 (5 . 49) , 4 . 194 (5 . 66) , 4 . 201 (5 . 45) , 4 . 214 (0 . 90) , 4 . 226 (0 . 95) , 4 . 296 (2 . 19) , 4 . 351 (1 . 26) , 4 . 369 (1 . 77) , 4 . 386 (1 . 24) , 5 . 329 (4 . 44) , 5 . 338 (4 . 42) , 7 . 588 (1 . 96) , 7 . 595 (2 . 23) , 7 . 608 (3 . 28) , 7 . 618 (3 . 36) , 7 . 625 (1 . 89) , 7 . 631 (2 . 21) , 7 . 638 (1 . 77) , 8 . 511 (7 . 76) , 8 . 533 (9 . 40) , 8 . 693 (9 . 48) , 8 . 716 (7 . 55) , 8 . 990 (11 . 46) , 9 . 825 (4 . 04) , 9 . 845 (3 . 93) .

30

LC - MS (方法1) : $R_t = 0 . 97$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 545$ [M + H] ⁺

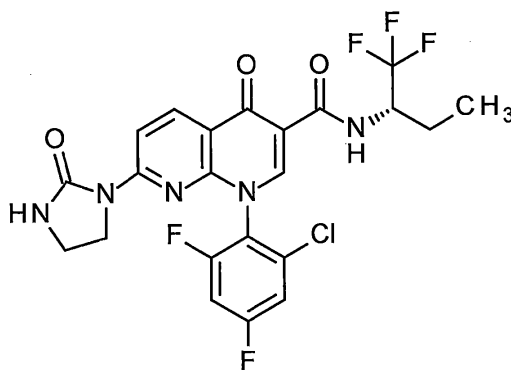
【 0 7 3 5 】

実施例340

1 - (2 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - [(2S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化370】



10

GP2により、実施例108Cの化合物100mg (208 μ mol) を、イミダゾリジン - 2 - オン89.6 mg (1.04mmol) と、1,4 - ジオキサン6.0ml中炭酸カリウム43.2mg (312 μ mol)、酢酸パラジウム(II) 2.3mg (10 μ mol) およびキサントホス12.0mg (20.8 μ mol) の存在下で反応させた。その後、反応混合物を1N塩酸水溶液0.5mlで酸性化し、濃縮した。残渣をジクロロメタン8mlに溶解し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物50.0mg(理論値の43%、純度95%)が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: -0.149 (0.90), -0.008 (7.68), 0.008 (7.59), 0.146 (0.93), 0.958 (3.13), 0.968 (3.74), 0.977 (7.30), 0.986 (7.36), 0.995 (3.94), 1.005 (3.45), 1.234 (0.99), 1.398 (0.81), 1.657 (1.22), 1.668 (1.10), 1.676 (1.22), 1.685 (0.93), 1.693 (0.96), 1.872 (1.01), 1.891 (1.16), 2.074 (1.80), 2.367 (0.67), 2.711 (0.70), 3.288 (4.46), 3.340 (6.90), 3.360 (4.38), 3.514 (0.93), 3.523 (2.41), 3.534 (2.67), 3.542 (4.14), 3.553 (3.10), 3.574 (1.74), 4.757 (1.10), 7.663 (6.00), 7.691 (1.28), 7.698 (1.80), 7.713 (1.97), 7.721 (3.16), 7.738 (3.16), 7.744 (3.77), 7.759 (2.26), 8.427 (8.20), 8.449 (10.75), 8.554 (10.61), 8.577 (7.65), 8.959 (16.00), 10.215 (2.72), 10.219 (2.78), 10.239 (2.72), 10.244 (2.64).

30

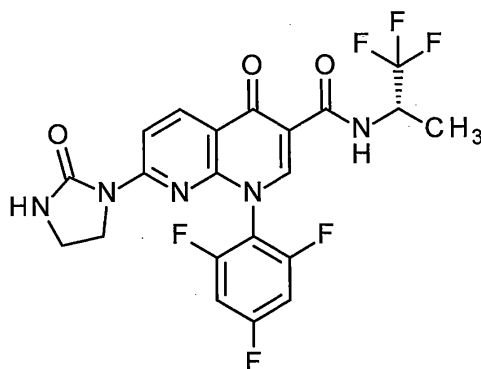
LC-MS (方法3): $R_t = 1.98$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 530$ [M+H] $^+$

【0736】

実施例341

4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化371】



40

GP2により、実施例107Aの化合物51.0mg (113 μ mol) を、イミダゾリジン - 2 - オン97.6mg (1.13mmol) と、1,4 - ジオキサン1.1ml中炭酸カリウム23.5mg (170 μ mol)、

50

酢酸パラジウム (II) 2.6mg (11 μmol) およびキサントホス13.1mg (22.7 μmol) の存在下で反応させた。N-アセチルシステイン50mgを添加し、混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル30mlと混和し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分10% アセトニトリル、~35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物18.4mg (理論値の32%、純度100%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: -0.008 (3.27), 0.008 (2.98), 1.381 (15.90), 1.398 (16.00), 2.074 (0.99), 2.367 (1.03), 2.711 (1.03), 3.288 (4.49), 3.329 (4.49), 3.348 (6.38), 3.368 (4.68), 3.576 (5.10), 3.592 (4.33), 3.598 (6.22), 3.616 (3.43), 4.881 (1.12), 4.900 (1.64), 4.923 (1.67), 4.941 (1.06), 7.546 (1.22), 7.554 (4.33), 7.569 (1.92), 7.576 (8.05), 7.584 (1.92), 7.598 (4.42), 7.607 (1.31), 7.667 (6.64), 8.426 (9.14), 8.449 (12.60), 8.541 (12.86), 8.557 (0.90), 8.563 (8.88), 8.993 (12.99), 10.250 (4.75), 10.273 (4.52).

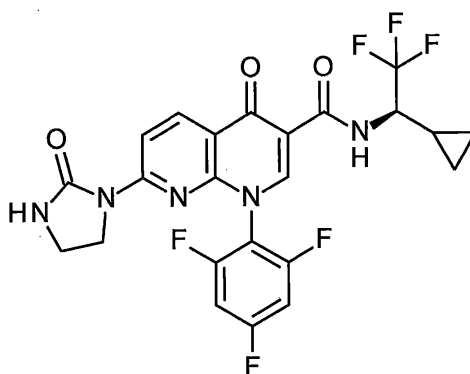
LC-MS (方法1): R_t = 1.00分; MS (ESIpos): m/z = 500 [M+H]⁺

【0737】

実施例342

N-[(1R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化372】



GP1により、実施例113Aの化合物150mg (371 μmol) を、(1R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩78.2mg (445 μmol) と、ジメチルホルムアミド5.0ml中HATU169mg (445 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン160 μl (930 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液1mlおよびジメチルスルホキシド1mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分10% アセトニトリル、~35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。最後に、粗生成物をアセトニトリル20mlに懸濁し、水100mlで希釈した。アセトニトリルを減圧下で除去し、沈殿を吸引濾別し、高真空下で乾燥させた。標記化合物85.3mg (理論値の44%、純度100%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 0.341 (2.94), 0.354 (2.82), 0.576 (3.29), 0.657 (2.82), 1.217 (2.63), 1.238 (2.90), 2.327 (2.08), 2.670 (2.20), 2.710 (1.65), 3.349 (6.98), 3.370 (5.25), 3.578 (5.57), 3.599 (7.10), 3.617 (3.76), 4.395 (2.39), 4.414 (2.55), 7.553 (5.18), 7.575 (9.37), 7.597 (5.22), 7.669 (7.69), 8.430 (8.67), 8.453 (11.45), 8.552 (11.92), 8.575 (8.04), 8.988 (16.00), 10.340 (5

10

20

30

40

50

. 33) , 10 . 363 (5 . 37) .

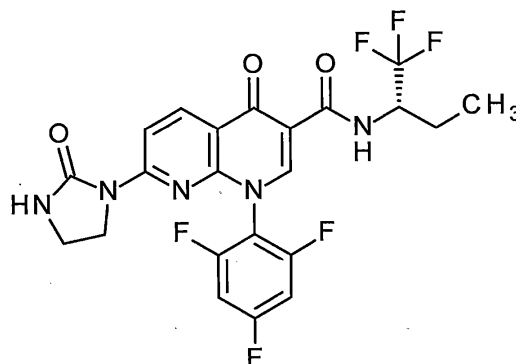
LC - MS (方法1) : $R_t = 1 . 03$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 526 [M+H]^+$

【 0 7 3 8 】

実施例343

4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - [(2S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 3 7 3 】



10

GP2により、実施例115Aの化合物100mg (216 μ mol) を、イミダゾリジン - 2 - オン186mg (2 . 16mmol) と、1 , 4 - ジオキサン2 . 2ml中炭酸カリウム44 . 7mg (323 μ mol) 、酢酸パラジウム (II) 4 . 8mg (22 μ mol) およびキサントホス25 . 0mg (43 . 1 μ mol) の存在下で反応させた。N - アセチルシステイン100mgを添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル30mlと混和し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18 、 10 μ m 、 125 x 30mm 、 溶媒 : アセトニトリル / 0 . 05%ギ酸勾配 ; 0 ~ 3分10%アセトニトリル、 ~ 35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。依然として汚染された生成物分画を濃縮し、順相クロマトグラフィー (シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配) によって再精製した。2回の分離からの生成物分画を合わせると、標記化合物46 . 6mg (理論値の42%、純度100%) が得られた。

20

1 H - NMR (400 MHz , DMSO - d_6) [ppm] : - 0 . 008 (2 . 95) , 0 . 008 (2 . 68) , 0 . 960 (7 . 15) , 0 . 978 (16 . 00) , 0 . 997 (7 . 87) , 1 . 148 (0 . 85) , 1 . 623 (1 . 07) , 1 . 641 (1 . 56) , 1 . 648 (1 . 70) , 1 . 658 (1 . 74) , 1 . 666 (1 . 61) , 1 . 676 (1 . 56) , 1 . 683 (1 . 70) , 1 . 701 (1 . 30) , 1 . 862 (1 . 25) , 1 . 872 (1 . 52) , 1 . 881 (1 . 43) , 1 . 890 (1 . 74) , 1 . 897 (1 . 52) , 1 . 906 (1 . 21) , 1 . 915 (1 . 16) , 2 . 367 (1 . 39) , 2 . 670 (0 . 76) , 2 . 710 (1 . 39) , 3 . 287 (7 . 51) , 3 . 330 (4 . 83) , 3 . 350 (6 . 53) , 3 . 370 (5 . 05) , 3 . 578 (5 . 27) , 3 . 600 (6 . 75) , 3 . 618 (3 . 80) , 4 . 746 (1 . 39) , 7 . 556 (4 . 74) , 7 . 578 (8 . 45) , 7 . 600 (4 . 69) , 7 . 668 (7 . 28) , 8 . 429 (9 . 97) , 8 . 452 (13 . 27) , 8 . 549 (13 . 77) , 8 . 571 (9 . 34) , 8 . 996 (15 . 28) , 10 . 199 (5 . 14) , 10 . 223 (4 . 87) .

30

40

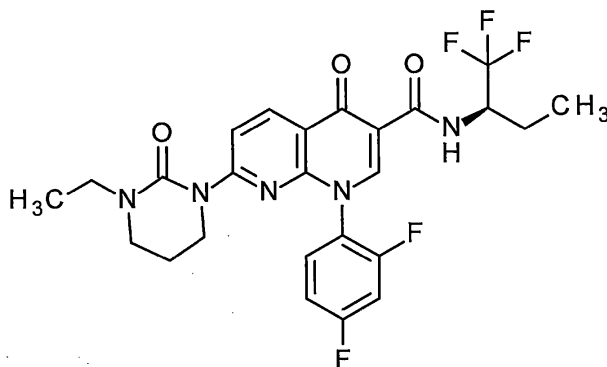
LC - MS (方法1) : $R_t = 1 . 02$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 514 [M+H]^+$

【 0 7 3 9 】

実施例344

1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - (3 - エチル - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化374】



10

GP2により、実施例67Aの化合物200mg (449 μ mol) を、1-エチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン63.3mg (494 μ mol) と、1,4-ジオキササン4.0ml中炭酸カリウム93.0mg (673 μ mol)、酢酸パラジウム(II)5.0mg (22 μ mol) およびキサントホス26.0mg (44.9 μ mol) の存在下で反応させた。その後、反応混合物を1N塩酸水溶液で酸性化し、濃縮した。残渣をジクロロメタン10mlに溶解し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製した。標記化合物191.2mg(理論値の76%、純度96%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.29 (d, 1H), 8.81 - 8.78 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 4H, partly under the water resonance), 1.95 - 1.83 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.07 (t, 3H), 0.98 (t, 3H).

20

LC-MS(方法3): R_t = 2.22分; MS(ESIpos): m/z = 538 [M+H] $^+$

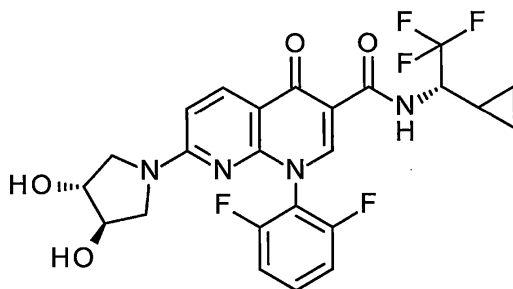
【0740】

実施例345

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化375】

30



GP3により、実施例104Aの化合物50.0mg (109 μ mol) を、(3R,4R)-ピロリジン-3,4-ジオール塩酸塩16.8mg (120 μ mol) と、ジメチルホルムアミド2.0ml中N,N-ジイソプロピルエチルアミン67.0 μ l (380 μ mol) の存在下で反応させた。1M塩酸水溶液で反応混合物をpH1に調整し、分取HPLC(カラム: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 \times 30mm, 溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配(0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって分離した。生成物分画を合わせ、濃縮した。標記化合物50.9mg(理論値の89%、純度100%)が得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: -0.149 (0.90), -0.011 (4.62), -0.008 (11.14), 0.008 (6.98), 0.146 (0.94), 0.316 (0.83), 0.327 (1.80), 0.338 (2.71), 0.350 (2.71), 0.362 (2.01), 0.373 (1.04), 0.498 (0.83), 0.510 (1.94), 0.522 (2.81), 0.534 (2.50), 0.549 (2.22)

50

, 0.557 (2.12), 0.569 (2.85), 0.579 (2.36), 0.589 (2.15), 0.600 (1.77), 0.614 (1.15), 0.627 (1.46), 0.637 (1.77), 0.648 (2.46), 0.652 (2.05), 0.658 (2.29), 0.663 (2.22), 0.672 (2.15), 0.680 (1.01), 0.684 (0.94), 0.693 (0.69), 1.179 (1.28), 1.188 (1.77), 1.200 (2.98), 1.208 (2.12), 1.212 (1.84), 1.220 (2.85), 1.232 (1.49), 1.241 (1.04), 2.367 (1.11), 2.710 (1.11), 3.010 (3.12), 3.042 (4.13), 3.174 (2.53), 3.184 (2.81), 3.206 (2.05), 3.216 (1.77), 3.288 (7.05), 3.347 (3.85), 3.592 (2.29), 3.602 (2.53), 3.620 (2.08), 3.630 (1.84), 3.893 (3.68), 4.039 (3.71), 4.356 (1.49), 4.376 (2.39), 4.399 (2.33), 4.419 (1.28), 5.125 (5.48), 5.134 (5.34), 5.219 (5.55), 5.228 (5.24), 6.769 (9.65), 6.792 (9.75), 7.395 (5.17), 7.415 (10.72), 7.437 (5.83), 7.672 (1.15), 7.687 (2.33), 7.693 (2.19), 7.703 (1.70), 7.709 (3.99), 7.714 (1.53), 7.725 (1.98), 7.731 (2.05), 7.746 (0.94), 8.278 (12.08), 8.300 (11.04), 8.742 (16.00), 10.573 (5.93), 10.596 (5.55).

10

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.67$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 525$ [M+H]⁺

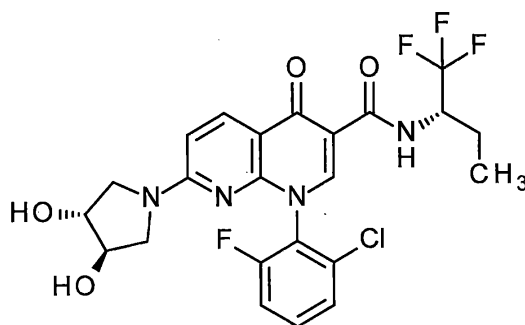
【0741】

実施例346

1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

20

【化376】



30

GP3により、実施例119Aの化合物50.0mg (108 μmol) および (3R,4R)-ピロリジン-3,4-ジオール塩酸塩16.6mg (119 μmol) を、DMF 1.0ml 中N,N-ジイソプロピルエチルアミン53.0 μl (380 μmol) の存在下で反応させた。1M塩酸水溶液で反応混合物をpH1に調整し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配 (0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって分離した。標記化合物46.1mg (理論値の80%、純度99%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] : -0.008 (1.98), 0.008 (1.84), 0.952 (3.72), 0.963 (4.56), 0.971 (8.66), 0.981 (8.89), 0.989 (4.80), 1.000 (4.09), 1.622 (0.99), 1.633 (1.04), 1.639 (1.46), 1.649 (1.32), 1.657 (1.46), 1.668 (1.08), 1.674 (1.13), 1.854 (1.08), 1.864 (1.27), 1.871 (1.32), 1.883 (1.46), 1.899 (1.18), 1.907 (0.94), 2.367 (1.08), 2.711 (1.08), 2.950 (1.51), 2.980 (2.54), 3.007 (1.98), 3.124 (1.18), 3.133 (1.46), 3.143 (1.32), 3.154 (1.98), 3.165 (1.04), 3.174 (1.04), 3.291 (4.24), 3.339 (4.42), 3.585 (2.02), 3.595 (2.26), 3.612 (1.93), 3.623 (1.69), 3.883 (3.34), 4.034 (3.34), 4.733 (1.36), 4.752 (1.27), 5.126 (3.48), 5.130 (3.91), 5.135 (3.95), 5.222 (3.95), 5.227 (3.86), 6.762 (8.52), 6.784 (8.75)

40

50

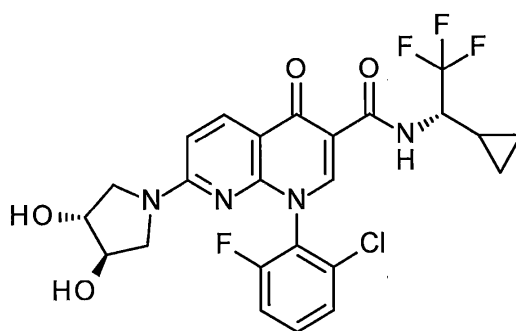
, 7.522 (1.08), 7.527 (1.79), 7.531 (1.27), 7.543 (1.79), 7.547 (3.34), 7.551 (2.78), 7.566 (1.51), 7.570 (2.26), 7.575 (1.60), 7.620 (2.26), 7.623 (2.35), 7.627 (1.27), 7.641 (4.80), 7.643 (5.08), 7.647 (2.21), 7.665 (3.01), 7.680 (3.01), 7.686 (3.72), 7.700 (3.76), 7.706 (1.46), 7.721 (1.36), 8.275 (9.88), 8.297 (9.27), 8.695 (16.00), 10.458 (3.29), 10.462 (3.34), 10.482 (3.25), 10.486 (3.20).

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.68$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 529$ [M+H]⁺

【0742】

実施例347

1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド
【化377】



GP3により、実施例120Aの化合物50.0mg (105 μmol) および (3R,4R)-ピロリジン-3,4-ジオール塩酸塩16.2mg (116 μmol) を、DMF1.0ml中N,N-ジイソプロピルエチルアミン52.0 μl (370 μmol) の存在下で反応させた。1N塩酸水溶液で反応混合物をpH1に調整し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配 (0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物48.3mg (理論値の84%、純度99%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] = 10.61 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.73-7.51 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.03 (br. s, 1H), 3.88 (br. s, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 1.26-1.16 (m, 1H), 0.71-0.47 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 1H).

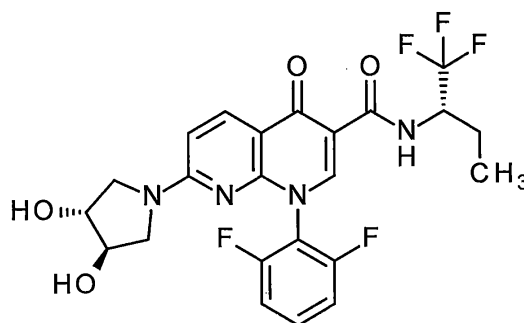
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.72$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 541$ [M+H]⁺

【0743】

実施例348

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化378】



10

GP3により、実施例114Aの化合物50.0mg (111 μmol) を、(3R, 4R) - ピロリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩17.0mg (122 μmol) と、ジメチルホルムアミド1.1ml中N, N - ジイソプロピルエチルアミン68.0 μl (390 μmol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル2mlで希釈し、1N塩酸水溶液で酸性化し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分10% アセトニトリル、~35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物50.9mg (理論値の89%、純度100%) が得られた。

¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) [ppm]: 0.960 (7.49), 0.974 (16.00), 0.989 (7.72), 1.614 (1.16), 1.629 (1.43), 1.634 (1.34), 1.642 (1.76), 1.649 (1.57), 1.657 (1.48), 1.662 (1.62), 1.677 (1.25), 1.859 (1.29), 1.867 (1.48), 1.874 (1.48), 1.882 (1.66), 1.887 (1.48), 1.894 (1.29), 1.902 (1.16), 1.909 (0.97), 3.017 (2.82), 3.043 (3.61), 3.180 (2.13), 3.188 (2.36), 3.205 (1.76), 3.213 (1.57), 3.344 (3.75), 3.596 (1.99), 3.603 (2.22), 3.618 (1.90), 3.626 (1.66), 3.895 (3.24), 4.043 (3.24), 4.735 (1.29), 4.743 (1.20), 5.130 (4.21), 5.137 (4.21), 5.226 (4.16), 5.233 (3.93), 6.771 (8.92), 6.789 (9.02), 7.402 (3.47), 7.419 (6.94), 7.437 (3.61), 7.682 (0.88), 7.694 (1.85), 7.699 (1.90), 7.707 (1.43), 7.712 (3.28), 7.716 (1.29), 7.724 (1.76), 7.729 (1.71), 7.741 (0.79), 8.278 (11.05), 8.296 (10.27), 8.751 (15.72), 10.442 (5.18), 10.462 (4.90).

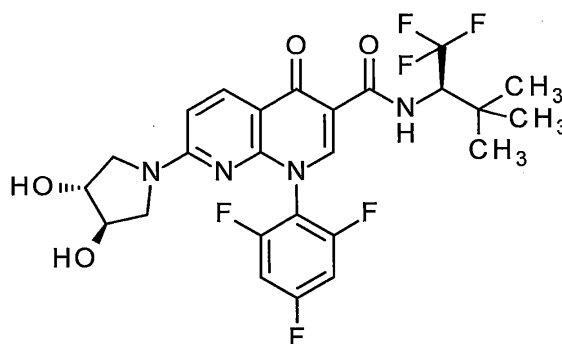
LC - MS (方法1): R_t = 1.63分; MS (ESIpos): m/z = 513 [M+H]⁺

【0744】

実施例349

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキシ - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化379】



40

GP1により、実施例121Aの化合物55.0mg (131 μmol) を、(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - アミン24.3mg (157 μmol) と、ジメチルホルムアミド

50

2.0ml中HATU74.5mg (196 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン57.0 μ l (30 μ mol) の存在下で反応させた。混合物を水1mlおよびアセトニトリル2mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物55.9mg (理論値の77%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: -0.008 (0.77), 0.008 (0.71), 1.090 (16.00), 3.057 (0.73), 3.089 (0.96), 3.241 (0.64), 3.289 (0.78), 3.331 (0.87), 3.360 (0.89), 3.611 (0.58), 3.931 (0.86), 4.050 (0.86), 4.622 (0.74), 5.145 (1.36), 5.154 (1.36), 5.229 (1.36), 5.238 (1.34), 6.771 (2.11), 6.793 (2.16), 7.544 (0.97), 7.567 (1.61), 7.587 (0.93), 8.297 (2.61), 8.319 (2.43), 8.816 (4.01), 10.765 (1.26), 10.790 (1.19).

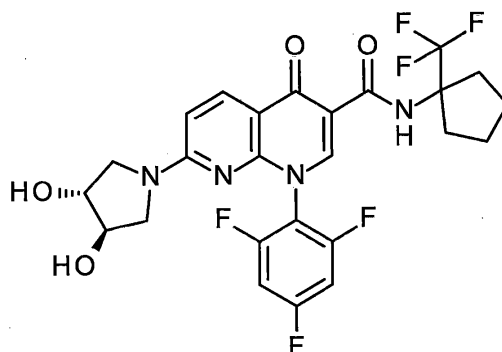
LC-MS (方法3): $R_t = 1.86$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 559$ [M+H] $^+$

【0745】

実施例350

7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化380】



GP1により、実施例121Aの化合物55.0mg (131 μ mol) を、1-(トリフルオロメチル)シクロペンタンアミン塩酸塩29.7mg (157 μ mol) と、ジメチルホルムアミド2.0ml中HATU74.5mg (196 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン79.6 μ l (460 μ mol) の存在下で反応させた。混合物を水1mlおよびアセトニトリル2mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物63.4mg (理論値の87%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: -0.008 (4.57), 0.008 (4.33), 1.708 (1.76), 1.729 (3.67), 1.747 (3.47), 1.765 (3.35), 1.784 (3.71), 1.794 (3.02), 1.803 (3.27), 1.824 (1.96), 2.012 (1.84), 2.029 (3.10), 2.045 (3.63), 2.063 (3.67), 2.073 (16.00), 2.079 (2.12), 2.353 (2.61), 2.367 (4.73), 2.382 (2.90), 2.400 (2.82), 2.711 (1.43), 3.052 (3.14), 3.083 (4.20), 3.225 (2.37), 3.235 (2.73), 3.256 (2.04), 3.267 (1.96), 3.288 (4.53), 3.349 (4.08), 3.593 (2.20), 3.603 (2.57), 3.621 (2.08), 3.632 (1.92), 3.926 (3.76), 4.046 (3.76), 5.135 (5.67), 5.144 (5.76), 5.227 (5.76), 5.236 (5.67), 6.760 (9.55), 6.782 (9.76), 7.541 (2.61), 7.545 (2.94), 7.553 (1.96), 7.561 (5.02), 7.564 (5.02), 7.567 (5.14), 7.576 (2.00), 7.584 (3.02)

, 7.599 (0.98), 8.263 (11.02), 8.286 (10.49), 8.741 (15.39), 10.513 (11.71).

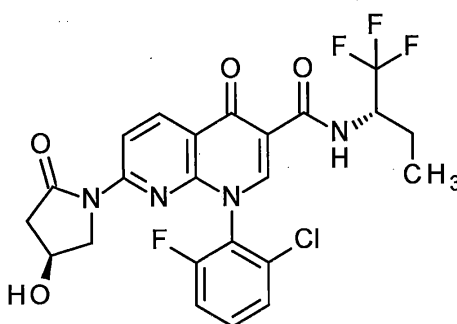
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.83$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 557$ [M+H]⁺

【0746】

実施例351

1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化381】



GP2により、実施例119Aの化合物100mg (216 μ mol) を、(4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン24.1mg (238 μ mol) と、1,4-ジオキサン1.9ml中炭酸カリウム44.8mg (325 μ mol)、酢酸パラジウム(II)2.4mg (11 μ mol) およびキサントホス12.5mg (21.6 μ mol) の存在下で反応させた。その後、N-アセチルシステイン100mgを添加し、混合物を室温でさらに0.5時間攪拌した。酢酸エチル20mlを添加した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。有機相を濃縮し、残渣を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 x 30mm、溶離液: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物54.1mg (理論値の47%、純度98%) が得られた。

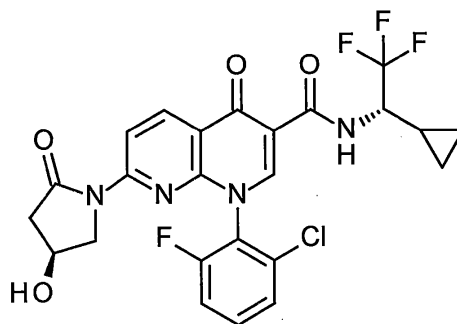
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm] : 0.968 (5.41), 0.979 (6.69), 0.983 (11.85), 0.993 (10.59), 0.998 (6.60), 1.008 (4.54), 1.643 (0.88), 1.654 (1.09), 1.657 (1.29), 1.663 (1.13), 1.670 (1.71), 1.674 (1.40), 1.678 (1.37), 1.682 (1.45), 1.685 (1.54), 1.688 (1.55), 1.691 (1.52), 1.696 (1.13), 1.702 (1.30), 1.705 (1.14), 1.717 (0.85), 1.876 (1.21), 1.883 (1.40), 1.886 (1.47), 1.891 (1.56), 1.898 (1.66), 1.902 (1.71), 1.906 (1.44), 1.911 (1.53), 1.918 (1.18), 1.921 (0.99), 1.926 (0.88), 2.076 (0.84), 2.345 (3.82), 2.348 (3.60), 2.380 (4.31), 2.383 (4.02), 2.909 (4.60), 2.920 (4.73), 2.943 (4.34), 2.955 (4.16), 3.354 (3.09), 3.377 (5.05), 3.401 (2.58), 3.572 (2.04), 3.581 (2.57), 3.590 (2.42), 3.595 (2.49), 3.600 (3.01), 3.605 (1.86), 3.614 (2.31), 3.624 (1.88), 4.249 (3.61), 4.767 (1.64), 4.777 (1.52), 5.327 (1.59), 7.572 (1.57), 7.574 (1.63), 7.586 (1.95), 7.589 (3.77), 7.591 (3.44), 7.603 (2.47), 7.607 (3.70), 7.610 (2.16), 7.621 (1.59), 7.624 (1.62), 7.661 (2.54), 7.663 (1.64), 7.675 (4.62), 7.677 (5.15), 7.680 (2.34), 7.691 (4.43), 7.693 (2.60), 7.724 (3.27), 7.736 (3.47), 7.741 (4.77), 7.753 (4.66), 7.758 (2.03), 7.769 (1.86), 8.532 (11.77), 8.550 (13.29), 8.722 (13.08), 8.740 (10.70), 8.796 (0.68), 8.992 (14.83), 8.994 (16.00), 10.136 (3.78), 10.140 (4.00), 10.155 (3.69), 10.159 (3.79).

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.00$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 527$ [M+H]⁺

【0747】

実施例352

1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 3 8 2】



10

GP2により、実施例120Aの化合物100mg (211 μmol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン23.5mg (232 μmol) と、1, 4 - ジオキサン1.9ml中炭酸カリウム43.7mg (316 μmol)、酢酸パラジウム(II) 2.4mg (11 μmol) およびキサントホス12.2mg (21.1 μmol) の存在下で反応させた。その後、N - アセチルシステイン100mgを添加し、混合物を室温でさらに0.5時間攪拌した。酢酸エチル20mlを添加した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。有機相を濃縮し、残渣を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分10% アセトニトリル、~35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物63.8mg (理論値の56%、純度99%) が得られた。

20

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: -0.149 (0.89), -0.008 (7.91), 0.008 (7.20), 0.146 (0.94), 0.343 (2.06), 0.356 (2.46), 0.368 (1.92), 0.379 (1.30), 0.549 (2.06), 0.563 (2.91), 0.578 (2.77), 0.588 (2.55), 0.598 (1.92), 0.608 (1.65), 0.622 (1.07), 0.638 (0.85), 0.648 (1.34), 0.659 (1.70), 0.669 (2.10), 0.684 (1.52), 0.689 (1.16), 1.208 (0.89), 1.215 (1.12), 1.227 (2.10), 1.248 (2.06), 1.260 (1.12), 2.337 (3.44), 2.366 (1.65), 2.380 (3.71), 2.670 (0.63), 2.710 (1.52), 2.899 (3.49), 2.914 (3.58), 2.942 (3.13), 2.957 (3.08), 3.287 (5.45), 3.345 (2.32), 3.374 (2.95), 3.398 (1.83), 3.563 (1.34), 3.574 (1.83), 3.582 (2.01), 3.593 (3.22), 3.605 (1.25), 3.611 (1.88), 3.624 (1.56), 4.239 (2.59), 4.382 (1.30), 4.402 (1.79), 4.420 (1.52), 5.318 (7.60), 5.327 (7.37), 7.563 (1.21), 7.567 (1.39), 7.576 (1.07), 7.579 (1.21), 7.587 (2.82), 7.599 (2.06), 7.607 (1.79), 7.610 (1.79), 7.623 (1.25), 7.654 (1.61), 7.665 (2.23), 7.669 (1.70), 7.675 (2.91), 7.686 (4.07), 7.689 (2.46), 7.715 (2.99), 7.729 (3.13), 7.736 (4.07), 7.750 (3.89), 7.757 (1.65), 7.771 (1.47), 8.529 (9.25), 8.551 (10.99), 8.722 (11.22), 8.744 (8.98), 8.984 (16.00), 10.277 (4.83), 10.301 (4.65).

30

40

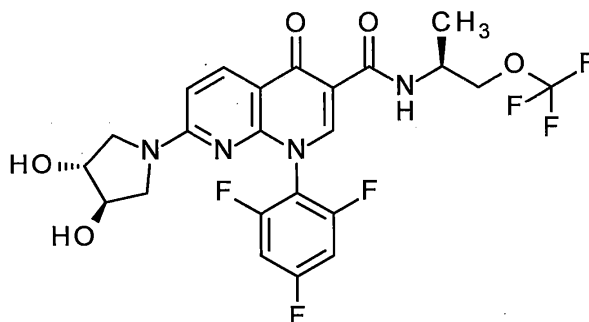
LC - MS (方法3): $R_t = 1.05$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 539$ [M+H] $^+$

【0748】

実施例353

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 - (トリフルオロメトキシ)プロパン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化383】



10

GP3により、実施例118Aの化合物50.0mg (104 μ mol) を、(3R, 4R) - ピロリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩16.0mg (115 μ mol) と、ジメチルホルムアミド1.0ml中N, N - ジイソプロピルエチルアミン63.5 μ l (365 μ mol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル2mlで希釈し、1N塩酸水溶液で酸性化し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 x 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物47.9mg (理論値の84%、純度100%) が得られた。

^1H - NMR (500 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: 1.244 (16.00), 1.258 (15.83), 2.073 (7.16), 3.057 (2.15), 3.082 (2.68), 3.229 (1.66), 3.237 (1.86), 3.254 (1.49), 3.262 (1.42), 3.338 (3.21), 3.596 (1.49), 3.604 (1.66), 3.618 (1.42), 3.626 (1.26), 3.925 (2.55), 4.047 (2.55), 4.139 (0.89), 4.149 (1.29), 4.159 (4.41), 4.167 (7.16), 4.176 (4.90), 4.186 (1.03), 4.196 (1.09), 4.316 (0.70), 4.325 (1.23), 4.339 (1.62), 4.354 (1.13), 5.137 (3.41), 5.144 (3.38), 5.226 (3.35), 5.234 (3.25), 6.747 (6.92), 6.765 (6.96), 7.539 (1.89), 7.543 (2.09), 7.555 (3.48), 7.561 (3.54), 7.567 (1.62), 7.573 (2.09), 7.578 (1.76), 8.260 (8.68), 8.278 (8.08), 8.722 (12.99), 10.091 (4.07), 10.107 (3.84) .

20

LC - MS (方法3) : R_t = 1.63分; MS (ESIpos) : m/z = 547 [M+H] $^+$

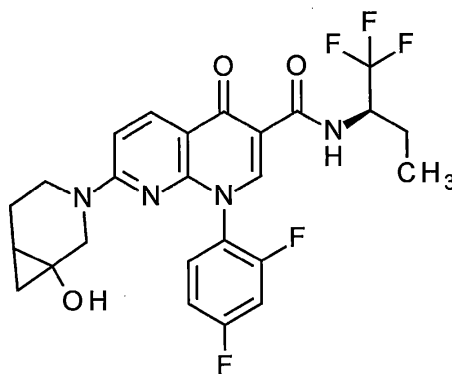
30

【0749】

実施例354

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [1 - ヒドロキシ - 3 - アザビシクロ [4.1.0]ヘプタ - 3 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化384】



40

GP3により、実施例67Aの化合物50.0mg (112 μ mol) を、5 - アザスピロ [2.4]ヘプタン - 7 - オール塩酸塩21.2mg (純度95%、135 μ mol) と、ジメチルホルムアミド0.5ml中

50

N, N - ジイソプロピルエチルアミン68.0 μ l (390 μ mol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル1mlおよび1N塩酸水溶液0.1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物49.9mg (理論値の84%、純度99%) が得られた。

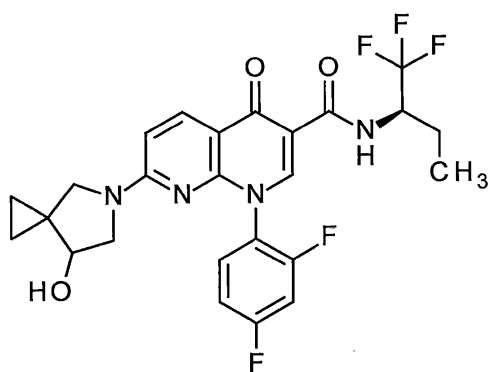
^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm]: -0.011 (2.18), -0.008 (5.18), 0.008 (3.42), 0.146 (0.60), 0.178 (1.43), 0.204 (1.20), 0.219 (1.62), 0.232 (0.90), 0.666 (1.84), 0.679 (1.99), 0.690 (2.10), 0.704 (1.77), 0.945 (7.51), 0.963 (16.00), 0.982 (7.70), 1.101 (1.92), 1.110 (1.77), 1.119 (1.80), 1.477 (1.01), 1.596 (1.20), 1.614 (1.54), 1.621 (1.43), 1.630 (1.88), 1.639 (1.65), 1.649 (1.58), 1.656 (1.73), 1.674 (1.28), 1.848 (1.35), 1.858 (1.62), 1.867 (1.58), 1.877 (1.77), 1.883 (1.58), 1.893 (1.39), 1.902 (1.24), 1.912 (1.13), 1.966 (1.05), 2.367 (1.28), 2.478 (1.95), 2.519 (3.15), 2.523 (3.64), 2.710 (1.20), 3.103 (0.79), 3.288 (5.07), 3.384 (1.77), 3.399 (1.50), 3.416 (1.50), 4.013 (2.85), 4.046 (2.55), 4.730 (1.46), 4.751 (1.31), 5.603 (2.70), 6.978 (2.74), 7.001 (2.74), 7.309 (1.46), 7.331 (2.63), 7.352 (1.39), 7.544 (1.50), 7.550 (1.58), 7.569 (2.52), 7.573 (2.48), 7.592 (1.46), 7.599 (1.35), 7.805 (1.80), 7.814 (1.69), 7.828 (1.69), 8.267 (10.07), 8.290 (9.31), 8.613 (7.25), 10.467 (5.07), 10.491 (4.77).

LC - MS (方法3): R_t = 2.02分; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H]⁺

【0750】

実施例355

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [7 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタ - 5 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)
【化385】



GP3により、実施例67Aの化合物50.0mg (112 μ mol) を、3 - アザピシクロ [4.1.0] ヘプタン - 1 - オール塩酸塩21.2mg (純度95%、135 μ mol) と、ジメチルホルムアミド0.5ml中N, N - ジイソプロピルエチルアミン68.0 μ l (393 μ mol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル1mlおよび1N塩酸水溶液0.1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物48.8mg (理論値の82%、純度99%) が得られた。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm]: -0.008 (3.32), 0.008 (3.21), 0.470 (1.19), 0.585 (4.12), 0.818 (1.66), 0.949 (7.22), 0.968 (16.00), 0.986 (7.77), 1.598 (1.12), 1.616 (1.44), 1.624 (1.34), 1.633 (

1.77), 1.642 (1.63), 1.651 (1.52), 1.659 (1.73), 1.677 (1.30), 1.850 (1.30), 1.860 (1.52), 1.869 (1.52), 1.879 (1.73), 1.885 (1.52), 1.895 (1.30), 1.904 (1.16), 1.913 (0.98), 2.367 (1.23), 2.563 (1.05), 2.711 (1.26), 3.168 (0.87), 3.202 (1.12), 3.228 (1.08), 3.288 (3.36), 3.298 (2.93), 3.334 (1.52), 3.344 (1.34), 3.355 (1.26), 3.624 (1.59), 3.668 (1.08), 3.741 (1.16), 4.734 (1.34), 4.753 (1.30), 4.942 (0.76), 4.987 (0.79), 6.655 (1.48), 6.677 (1.55), 6.776 (0.79), 6.798 (0.76), 7.326 (1.55), 7.571 (1.23), 7.812 (1.52), 8.277 (4.19), 8.300 (4.05), 8.614 (2.96), 10.504 (5.24), 10.528 (5.06).

10

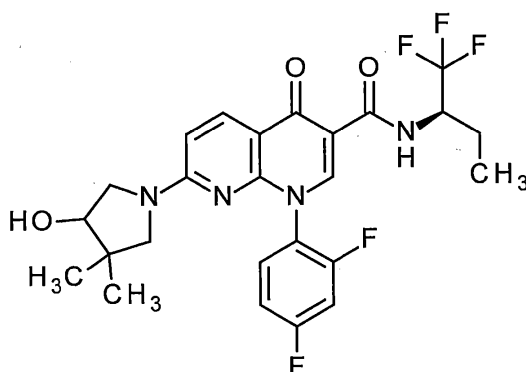
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.05$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 523 [M+H]^+$

【0751】

実施例356

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化386】



20

GP3により、実施例67Aの化合物50.0mg (112 μ mol)を、4,4-ジメチルピロリジン-3-オール塩酸塩21.5mg (純度95%、135 μ mol)と、ジメチルホルムアミド0.5ml中N,N-ジイソプロピルエチルアミン68.0 μ l (393 μ mol)の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル1mlおよび1N塩酸水溶液0.1mlで希釈し、分取HPLC(カラム: Chromator ex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物52.4mg(理論値の88%、純度99%)が得られた。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.21-5.00 (m, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 3.86-3.64 (m, 1.5H), 3.07-2.82 (m, 1.5H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.04-0.84 (m, 9H), 2H under the water signal.

40

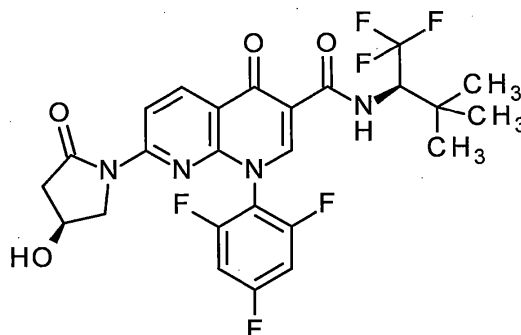
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.13$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 525 [M+H]^+$

【0752】

実施例357

7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化387】



10

GP1により、実施例117Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン-2-アミン22.2mg (143 μmol) と、ジメチルホルムアミド1.2ml中HATU68.0mg (179 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン41.5 μl (240 μmol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル2mlおよび水1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1% ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物56.2mg (理論値の84%、純度99%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: -0.008 (0.93), 0.008 (0.57), 1.103 (16.00), 2.358 (0.92), 2.401 (1.06), 2.918 (0.90), 2.933 (0.92), 2.961 (0.82), 2.976 (0.78), 3.289 (1.34), 3.465 (0.91), 3.495 (1.09), 3.674 (0.83), 3.686 (0.99), 3.704 (0.76), 3.716 (0.65), 4.291 (0.70), 4.300 (0.67), 4.626 (0.57), 4.651 (0.73), 5.336 (2.14), 5.345 (2.04), 7.596 (0.65), 7.601 (0.72), 7.616 (1.15), 7.624 (1.13), 7.639 (0.68), 8.535 (3.00), 8.557 (3.38), 8.739 (3.49), 8.761 (2.76), 9.087 (3.75), 10.467 (1.27), 10.492 (1.18).

20

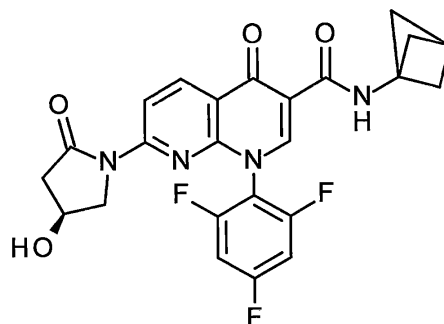
LC-MS (方法3): R_t = 2.05分; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]⁺

【0753】

実施例358

N-(ピシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化388】



40

GP1により、実施例117Aの化合物45.0mg (107 μmol) を、ピシクロ[1.1.1]ペンタ-1-アミン塩酸塩15.4mg (129 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.0ml中HATU61.2mg (161 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン37.4 μl (210 μmol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル2mlおよび水1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1% ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセト

50

ニトリル)によって精製した。標記化合物31.9mg(理論値の61%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : 2.113 (16.00), 2.392 (0.81), 2.910 (0.63), 2.925 (0.66), 3.456 (0.70), 3.486 (0.85), 3.678 (0.73), 5.326 (0.89), 5.335 (0.88), 8.505 (1.28), 8.527 (1.65), 8.663 (1.35), 8.665 (1.49), 8.687 (1.16), 8.927 (2.46), 10.002 (1.75).

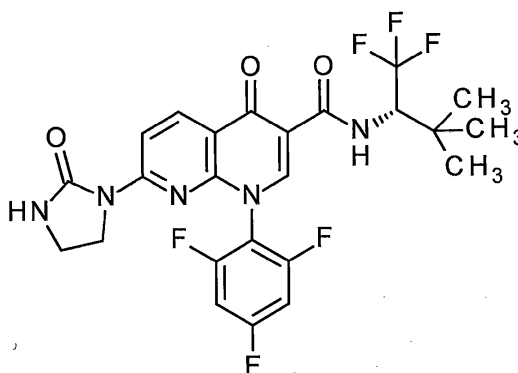
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.76$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 485$ [M+H] $^+$

【0754】

実施例359

4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化389】



GP1により、実施例113Aの化合物30.0mg(74.2 μmol)を、(2S)-1,1,1-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン-2-アミン13.8mg(89.0 μmol)と、ジメチルホルムアミド1.0ml中HATU33.9mg(89.0 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン32.0 μl (190 μmol)の存在下で反応させた。反応混合物をDMSO2mlおよび、水および1N塩酸水溶液1mlで希釈し、分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配;0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物31.5mg(理論値の78%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : 1.098 (16.00), 3.351 (1.68), 3.372 (1.25), 3.581 (1.30), 3.597 (1.13), 3.602 (1.65), 3.621 (0.93), 4.642 (0.74), 7.556 (1.06), 7.578 (1.77), 7.599 (1.05), 7.674 (1.85), 8.434 (2.49), 8.456 (3.12), 8.581 (3.18), 8.603 (2.40), 9.009 (3.62), 10.558 (1.22), 10.584 (1.17).

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.12$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 542$ [M+H] $^+$

【0755】

実施例360

4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

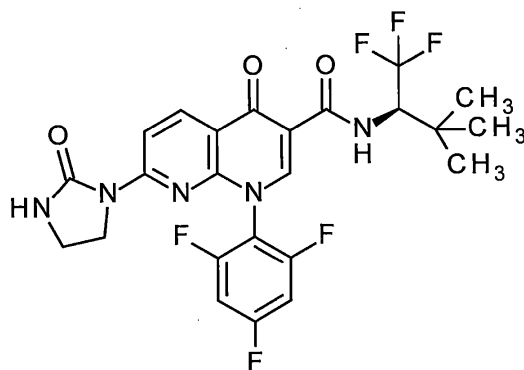
10

20

30

40

【化390】



10

GP1により、実施例113Aの化合物30.0mg (74.2 μmol) を、(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - アミン13.8mg (89.0 μmol) と、ジメチルホルムアミド1.0ml中HATU33.9mg (89.0 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン32.0 μl (190 μmol) の存在下で反応させた。反応混合物をDMSO2mlおよび、水および1N塩酸水溶液1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1% ギ酸勾配; 0 ~ 5分10% アセトニトリル、14分にわたって ~ 90% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物33.2mg (理論値の82%、純度99%) が得られた。

20

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm]: -0.008 (0.92), 0.008 (0.92), 1.098 (16.00), 3.351 (1.77), 3.371 (1.30), 3.580 (1.30), 3.596 (1.15), 3.601 (1.65), 3.620 (0.92), 4.641 (0.74), 7.555 (1.03), 7.578 (1.74), 7.599 (1.00), 7.673 (1.83), 8.433 (2.33), 8.455 (2.98), 8.580 (2.95), 8.603 (2.27), 9.009 (3.42), 10.558 (1.21), 10.583 (1.15) .

LC - MS (方法3) : R_t = 2.13分; MS (ESIpos) : m/z = 542 [M + H]⁺

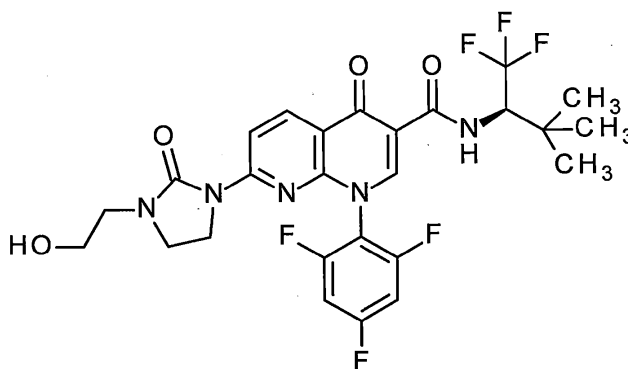
【0756】

実施例361

7 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化391】



40

GP1により、実施例123Aの化合物30mg (67 μmol) を、(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - アミン12.5mg (80.3 μmol) と、ジメチルホルムアミド1.0ml中HATU30.5mg (80.3 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン29 μl (0.17mmol) の存在下で反応させた。反応混合物をDMSO2mlおよび、水および1N塩酸水溶液1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニト

50

リル / 0.1% ギ酸勾配 ; 0~5分10% アセトニトリル、14分にわたって ~90% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物33.3mg (理論値の85%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : 1.098 (16.00), 3.260 (1.13), 3.275 (2.52), 3.288 (1.60), 3.490 (1.10), 3.505 (2.50), 3.519 (2.79), 3.526 (2.42), 3.533 (2.77), 3.545 (1.40), 4.641 (0.73), 4.727 (0.93), 4.741 (2.09), 4.755 (0.89), 7.558 (1.06), 7.580 (1.87), 7.602 (1.03), 8.437 (2.12), 8.459 (2.61), 8.594 (2.67), 8.616 (1.99), 9.009 (3.66), 10.554 (1.19), 10.579 (1.13) .

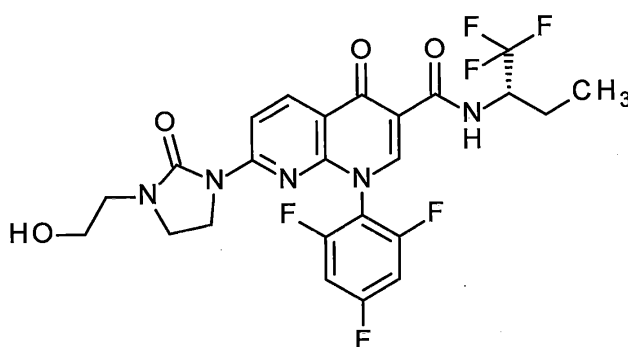
LC - MS (方法3) : $R_t = 2.03$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 586$ [M+H]⁺

【0757】

実施例362

7 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化392】



GP1により、実施例123Aの化合物30mg (67 μmol) を、(2S) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - アミン塩酸塩13.1mg (80.3 μmol) と、ジメチルホルムアミド1.0ml中HATU 38.2mg (100 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン29 μl (0.17mmol) の存在下で反応させた。混合物を水1mlおよびアセトニトリル2mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 x 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.1% ギ酸勾配 ; 0~5分10% アセトニトリル、14分にわたって ~90% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物33.3mg (理論値の89%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : -0.008 (2.42), 0.008 (2.11), 0.959 (7.16), 0.978 (16.00), 0.996 (7.76), 1.624 (1.00), 1.641 (1.49), 1.659 (1.80), 1.684 (1.69), 1.702 (1.29), 1.881 (1.58), 1.891 (1.67), 1.915 (1.27), 2.328 (1.22), 2.524 (3.47), 2.670 (1.36), 3.259 (4.78), 3.273 (10.56), 3.287 (6.18), 3.489 (4.40), 3.504 (10.07), 3.518 (11.49), 3.524 (9.87), 3.532 (11.36), 3.543 (5.64), 4.727 (4.56), 4.741 (9.96), 4.755 (5.24), 7.558 (4.78), 7.581 (8.69), 7.603 (4.67), 8.434 (9.07), 8.456 (11.67), 8.563 (12.18), 8.586 (8.51), 8.996 (15.76), 10.195 (5.09), 10.219 (5.00) .

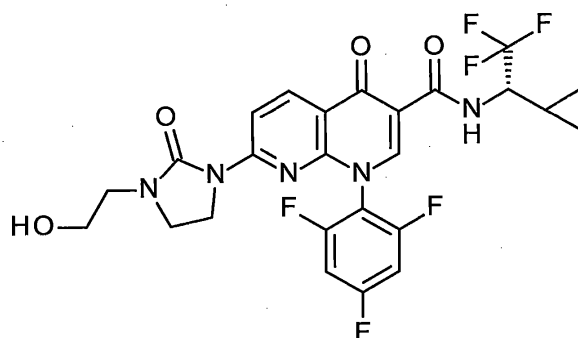
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.86$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 558$ [M+H]⁺

【0758】

実施例363

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 7 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 9 3】



10

GP1により、実施例123Aの化合物30.0mg (66.9 μ mol) を、(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエタンアミン塩酸塩14.1mg (80.3 μ mol) と、ジメチルホルムアミド1.0ml中HATU38.2mg (100 μ mol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン29 μ l (0.17mmol) の存在下で反応させた。混合物を水1mlおよびアセトニトリル2mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1% ギ酸勾配; 0~5分10% アセトニトリル、14分にわたって~90% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物30.9mg (理論値の81%、純度100%) が得られた。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: -0.008 (1.99), 0.008 (1.85), 0.331 (2.01), 0.342 (3.30), 0.354 (3.18), 0.365 (2.27), 0.377 (1.33), 0.528 (2.08), 0.540 (3.18), 0.553 (3.20), 0.559 (3.65), 0.564 (2.99), 0.577 (3.84), 0.586 (2.81), 0.596 (2.55), 0.607 (2.06), 0.621 (1.24), 0.635 (1.64), 0.645 (1.73), 0.656 (3.35), 0.659 (2.55), 0.666 (2.60), 0.672 (2.22), 0.677 (2.25), 0.680 (2.04), 0.687 (1.19), 0.692 (1.29), 0.699 (0.77), 1.199 (1.29), 1.207 (1.85), 1.220 (3.11), 1.228 (2.27), 1.240 (3.09), 1.252 (1.68), 1.260 (1.15), 2.328 (0.80), 2.524 (2.85), 2.671 (0.87), 3.260 (5.94), 3.274 (13.33), 3.288 (7.79), 3.463 (1.64), 3.478 (2.60), 3.493 (5.80), 3.498 (5.57), 3.504 (12.91), 3.519 (14.90), 3.524 (13.05), 3.532 (14.29), 3.542 (7.18), 3.547 (6.22), 3.566 (1.82), 4.372 (1.61), 4.393 (2.83), 4.415 (2.78), 4.435 (1.50), 4.726 (4.35), 4.740 (10.06), 4.754 (4.33), 7.547 (1.64), 7.555 (5.61), 7.570 (2.67), 7.578 (10.74), 7.585 (2.90), 7.600 (5.68), 7.608 (1.85), 8.435 (10.50), 8.457 (13.99), 8.567 (13.92), 8.590 (10.32), 8.988 (16.00), 10.336 (6.69), 10.360 (6.41).

LC - MS (方法3): R_t = 1.88分; MS (ESIpos): m/z = 570 [M+H] $^+$

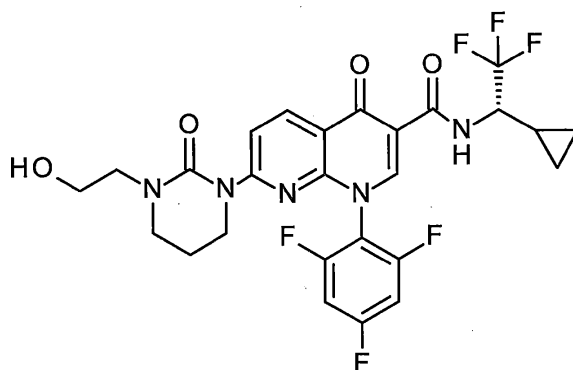
【0 7 5 9】

実施例364

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1(2H) - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化394】



10

GP1により、実施例125Aの化合物54mg（純度78%、91 μmol ）を、(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩19.2mg（109 μmol ）と、ジメチルホルムアミド1.5ml中HATU41.6mg（109 μmol ）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン40 μl （0.23mmol）の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液1mlおよびDMSO2mlで希釈し、溶液を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配；0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに2分90%アセトニトリル）によって精製した。標記化合物33.9mg（理論値の63%、純度99%）が得られた。

20

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） [ppm] : -0.149 (0.60), -0.008 (6.40), 0.008 (4.91), 0.146 (0.64), 0.333 (1.84), 0.343 (3.22), 0.355 (3.03), 0.366 (2.03), 0.378 (1.34), 0.534 (1.96), 0.545 (2.95), 0.560 (3.80), 0.578 (4.09), 0.588 (2.73), 0.599 (2.38), 0.609 (1.93), 0.623 (1.14), 0.637 (1.49), 0.647 (1.71), 0.658 (3.30), 0.668 (2.51), 0.676 (2.16), 0.693 (1.27), 1.187 (0.64), 1.200 (1.27), 1.208 (1.74), 1.220 (2.95), 1.229 (2.16), 1.241 (2.85), 1.253 (1.51), 1.261 (1.09), 1.274 (0.47), 1.878 (1.44), 1.893 (4.09), 1.907 (6.28), 1.922 (4.29), 1.937 (1.56), 2.001 (0.64), 2.323 (1.04), 2.328 (1.44), 2.332 (1.04), 2.366 (0.89), 2.519 (6.57), 2.524 (5.16), 2.665 (1.22), 2.670 (1.64), 2.675 (1.17), 2.710 (1.02), 3.374 (9.15), 3.384 (16.00), 3.398 (9.35), 3.403 (8.04), 3.496 (6.08), 3.511 (8.53), 3.526 (9.23), 3.541 (10.37), 3.555 (9.13), 3.570 (2.98), 4.368 (1.54), 4.389 (2.63), 4.410 (2.60), 4.431 (1.36), 4.695 (3.97), 4.709 (8.81), 4.723 (3.84), 7.571 (5.28), 7.593 (10.15), 7.615 (5.43), 7.623 (1.79), 8.163 (11.66), 8.186 (12.73), 8.500 (12.92), 8.522 (11.44), 9.009 (15.93), 10.318 (6.25), 10.342 (5.98).

30

LC-MS（方法3）： $R_t = 1.87$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 584$ [M+H] $^+$

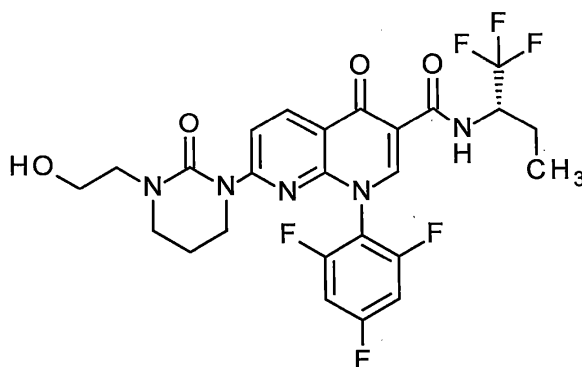
【0760】

実施例365

40

7-[3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化395】



10

GP1により、実施例125Aの化合物54mg（純度78%、91 μmol ）を、(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン13.9mg（109 μmol ）と、ジメチルホルムアミド1.5ml中HA TU41.6mg（109 μmol ）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン56 μl （0.32mmol）の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液1mlおよびDMSO2mlで希釈し、溶液を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配；0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに2分90%アセトニトリル）によって精製した。標記化合物34.3mg（理論値の65%、純度99%）が得られた。

20

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） [ppm] : -0.008 (2.74), 0.008 (2.26), 0.961 (7.23), 0.980 (16.00), 0.998 (7.82), 1.626 (1.06), 1.644 (1.46), 1.651 (1.28), 1.661 (1.79), 1.670 (1.57), 1.679 (1.50), 1.687 (1.72), 1.705 (1.28), 1.863 (1.46), 1.873 (2.05), 1.882 (2.48), 1.892 (5.19), 1.898 (4.38), 1.908 (6.72), 1.917 (3.98), 1.923 (4.27), 1.938 (1.57), 3.369 (5.52), 3.374 (7.82), 3.384 (13.41), 3.389 (11.76), 3.398 (7.96), 3.404 (6.65), 3.497 (5.19), 3.512 (7.27), 3.527 (8.26), 3.541 (9.39), 3.555 (8.26), 3.570 (2.59), 4.693 (4.02), 4.707 (9.13), 4.721 (4.24), 4.759 (1.42), 4.778 (1.35), 7.566 (1.28), 7.574 (4.42), 7.596 (8.15), 7.618 (4.46), 7.625 (1.39), 8.163 (9.86), 8.185 (10.85), 8.497 (10.85), 8.519 (9.64), 9.017 (13.11), 10.174 (5.19), 10.198 (4.97).

30

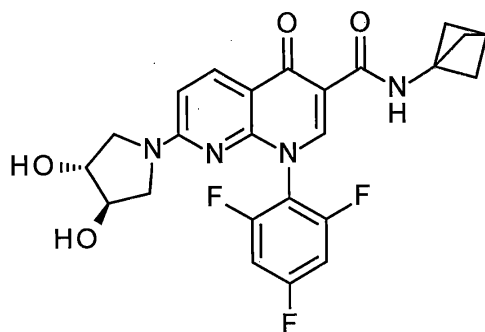
LC-MS（方法3）： $R_t = 1.86$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 572$ [M+H] $^+$

【0761】

実施例366

N-(ピシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化396】



40

GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg（119 μmol ）を、ピシクロ[1.1.1]ペンタ

50

ン - 1 - アミン塩酸塩 17.0mg (142 μmol) と、ジメチルホルムアミド 1.5ml 中 HATU 54.1mg (142 μmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン 72 μl (0.42mmol) の存在下で反応させた。混合物を 1N 塩酸水溶液 1ml および DMSO 2ml で希釈し、溶液を分取 HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.1% ギ酸勾配 ; 0 ~ 5 分 10% アセトニトリル、14 分にわたって ~ 90% アセトニトリル および さらに 2 分 90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物 48.8mg (理論値の 84%、純度 99%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : -0.008 (1.55), 0.008 (1.50), 2.073 (0.58), 2.093 (16.00), 2.476 (3.02), 5.136 (0.77), 5.218 (0.77), 6.738 (1.36), 6.760 (1.37), 7.568 (0.82), 8.230 (1.64), 8.253 (1.57), 8.660 (2.53), 10.283 (1.64) .

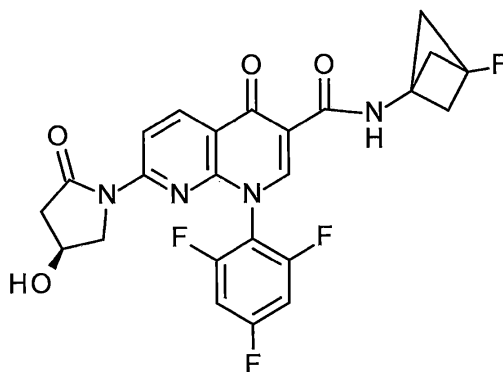
LC - MS (方法 1) : R_t = 0.90 分 ; MS (ESIpos) : m/z = 487 [M + H]⁺

【0762】

実施例 367

N - (3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタ - 1 - イル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化 397】



GP1により、実施例 117A の化合物 50.0mg (119 μmol) を、3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタ - 1 - アミン塩酸塩 19.7mg (143 μmol) と、ジメチルホルムアミド 1.5ml 中 HATU 54.4mg (143 μmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン 73 μl (0.42mmol) の存在下で反応させた。混合物を 1N 塩酸水溶液 1ml および DMSO 2ml で希釈し、溶液を分取 HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; 0 ~ 3 分 10% アセトニトリル、~ 35 分 90% アセトニトリル および さらに 3 分 90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物 45.1mg (理論値の 68%、純度 90%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : -0.149 (0.64), -0.008 (5.57), 0.008 (5.29), 2.073 (2.43), 2.113 (11.93), 2.328 (1.00), 2.332 (0.86), 2.349 (4.57), 2.393 (5.29), 2.670 (1.07), 2.675 (0.79), 2.911 (4.64), 2.926 (4.86), 2.954 (4.36), 2.969 (4.21), 3.339 (1.79), 3.454 (4.64), 3.484 (5.64), 3.665 (4.14), 3.677 (5.14), 3.695 (4.00), 3.707 (3.50), 4.292 (3.43), 5.324 (5.93), 5.332 (6.43), 7.595 (2.71), 7.601 (3.29), 7.614 (4.93), 7.624 (5.00), 7.637 (3.29), 7.644 (2.64), 8.505 (1.43), 8.513 (11.86), 8.527 (1.93), 8.535 (14.64), 8.665 (1.79), 8.672 (14.64), 8.687 (1.50), 8.694 (11.43), 8.926 (1.64), 8.964 (16.00), 10.003 (1.14), 10.119 (12.29) .

LC - MS (方法 3) : R_t = 1.74 分 ; MS (ESIpos) : m/z = 503 [M + H]⁺

【0763】

実施例 368

10

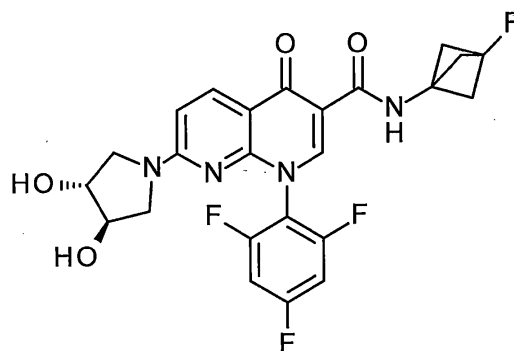
20

30

40

50

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - N - (3 - フルオロピシクロ [1. 1. 1] ペンタ - 1 - イル) - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 3 9 8】



10

GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、3 - フルオロピシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩19.6mg (142 μmol) と、ジメチルホルムアミド1.2ml 中HATU54.1mg (142 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン73 μl (0.420mmol) の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液1mlおよびDMSO2mlで希釈し、溶液を分取 HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; 0 ~ 3分10% アセトニトリル、~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物50.1mg (理論値の75%、純度90%) が得られた。

20

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : - 0.008 (3.60), 0.008 (3.27), 2.073 (16.00), 2.094 (9.42), 2.476 (2.09), 3.047 (2.50), 3.079 (3.34), 3.222 (2.02), 3.231 (2.25), 3.253 (1.66), 3.264 (1.66), 3.337 (3.32), 3.586 (1.79), 3.595 (2.02), 3.612 (1.63), 3.623 (1.48), 3.922 (3.11), 4.044 (3.06), 5.131 (4.39), 5.139 (4.31), 5.221 (4.39), 5.230 (4.21), 6.738 (0.94), 6.747 (7.09), 6.760 (1.07), 6.770 (7.22), 7.546 (2.58), 7.562 (4.49), 7.569 (4.52), 7.577 (1.68), 7.585 (2.65), 8.231 (1.48), 8.236 (8.55), 8.253 (1.51), 8.258 (8.04), 8.660 (1.38), 8.700 (12.48), 10.283 (0.92), 10.425 (9.08).

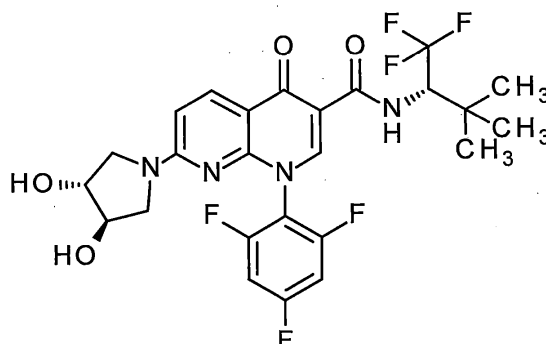
30

LC - MS (方法3) : R_t = 1.57分 ; MS (ESIpos) : m / z = 505 [M + H]⁺

【 0 7 6 4 】

実施例369

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 3 9 9】



40

GP1により、実施例121Aの化合物30mg (71 μmol) を、(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ

50

- 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - アミン13mg (85 μ mol) と、ジメチルホルムアミド1. 0ml 中 HATU32mg (85 μ mol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン43 μ l (0. 25mmol) の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液1ml およびDMSO2ml で希釈し、溶液を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 x 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0. 05% ギ酸勾配 ; 0 ~ 3分10% アセトニトリル、~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物32. 4mg (理論値の81%、純度100%) が得られた。

1 H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : - 0. 008 (2. 17), 0. 008 (2. 14), 1. 089 (16. 00), 3. 059 (0. 72), 3. 090 (0. 96), 3. 241 (0. 66), 3. 328 (1. 22), 3. 355 (0. 91), 3. 610 (0. 59), 3. 929 (0. 86), 4. 052 (0. 86), 4. 621 (0. 73), 5. 138 (1. 04), 5. 146 (1. 08), 5. 236 (1. 02), 5. 245 (1. 02), 6. 770 (2. 04), 6. 792 (2. 09), 7. 548 (0. 63), 7. 560 (0. 95), 7. 570 (0. 98), 7. 583 (0. 64), 8. 295 (2. 41), 8. 318 (2. 25), 8. 815 (3. 51), 10. 764 (1. 24), 10. 790 (1. 18).

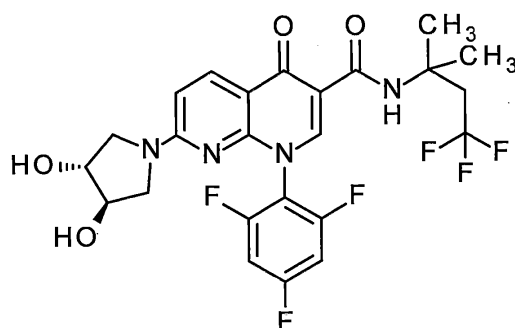
LC - MS (方法3) : R_t = 1. 88分 ; MS (ESIpos) : m / z = 559 [M + H]⁺

【 0 7 6 5 】

実施例370

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 4 0 0 】



GP1により、実施例121Aの化合物1. 19g (2. 82mmol) を、4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - アミン塩酸塩601mg (3. 38mmol) と、ジメチルホルムアミド28ml 中HATU1. 29g (3. 38mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン1. 72ml (9. 87mmol) の存在下で反応させた。混合物を水40ml および1M塩酸水溶液15ml と混和し、酢酸エチル40ml で3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液30ml で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、残渣を順相クロマトグラフィー (シクロヘキサン - 酢酸エチル勾配) によって精製した。最後に、生成物をアセトニトリル10ml に懸濁し、さらにtert - ブチルメチルエーテル15ml で希釈した。混合物を30分間攪拌して抽出し、次いで、濾過した。沈殿物を吸引濾別し、高真空下で乾燥させた。標記化合物1. 20g (理論値の78%、純度100%) が得られた。

1 H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] = 10. 17 (s, 1H), 8. 69 (s, 1H), 8. 26 (d, 1H), 7. 60 - 7. 51 (m, 2H), 6. 76 (d, 1H), 5. 23 (d, 1H), 5. 13 (d, 1H), 4. 05 (br. s, 1H), 3. 93 (br. s, 1H), 3. 61 (dd, 1H), 3. 34 (s, 0. 5H), 3. 25 (dd, 1H), 3. 07 (d, 1H), 2. 95 (q, 2H), 1. 48 (s, 6H).

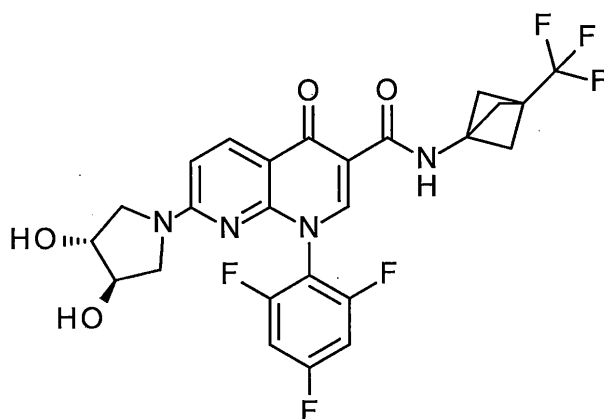
LC - MS (方法3) : R_t = 1. 71分 ; MS (ESIpos) : m / z = 545 [M + H]⁺

【 0 7 6 6 】

実施例371

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタ - 1 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフ

ルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 4 0 1】



10

GP1により、実施例121Aの化合物30mg (71 μ mol) を、3 - (トリフルオロメチル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩17mg (85 μ mol) と、ジメチルホルムアミド1.0ml中HATU32.5mg (85.4 μ mol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン43 μ l (0.25mmol) の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液1mlおよびDMSO2mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分10% アセトニトリル、~35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物27.6mg (理論値の69%、純度99%) が得られた。

20

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: -0.008 (1.73), 0.008 (1.57), 2.073 (7.45), 2.356 (16.00), 3.077 (0.74), 3.923 (0.74), 4.043 (0.74), 5.132 (1.08), 5.141 (1.08), 5.222 (1.05), 5.232 (1.05), 6.749 (1.73), 6.771 (1.75), 7.568 (1.12), 8.233 (2.13), 8.256 (2.00), 8.711 (3.43), 10.465 (2.33) .

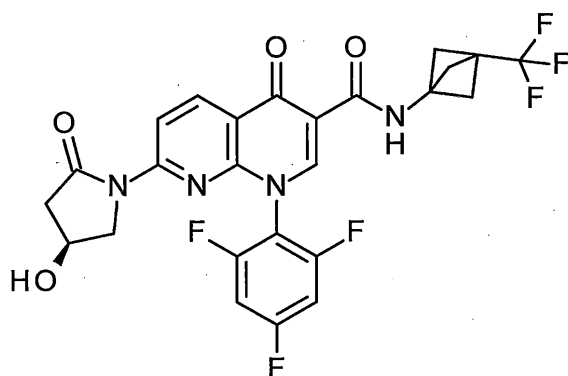
LC - MS (方法3): R_t = 1.78分; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H] $^+$

【0767】

30

実施例372

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [3 - (トリフルオロメチル) ピシクロ [1.1.1] ペンタ - 1 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 4 0 2】



40

GP1により、実施例117Aの化合物30mg (71 μ mol) を、3 - (トリフルオロメチル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩17mg (純度95%、86 μ mol) と、ジメチルホルムアミド1.0ml中HATU33mg (86 μ mol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン44 μ l

50

(0.25mmol)の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液1mlおよびDMSO2mlで希釈し、溶液を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物24.3mg(理論値の61%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: -0.008 (2.13), 0.008 (1.94), 2.349 (0.88), 2.376 (16.00), 2.392 (1.16), 2.911 (0.75), 2.926 (0.78), 2.954 (0.69), 2.969 (0.69), 3.454 (0.78), 3.484 (0.97), 3.666 (0.69), 3.677 (0.85), 3.695 (0.66), 5.324 (1.66), 5.333 (1.66), 7.613 (0.81), 7.622 (0.85), 8.514 (1.85), 8.536 (2.35), 8.671 (2.29), 8.693 (1.78), 8.974 (2.79), 10.159 (2.32).

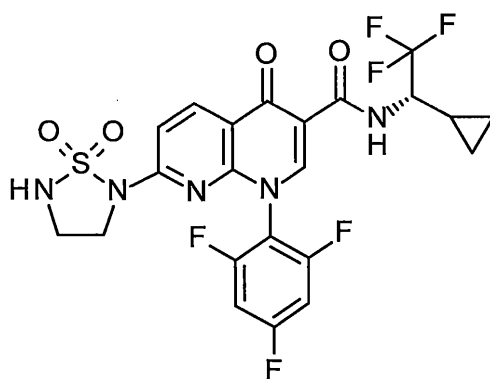
LC-MS(方法3): $R_t = 1.95$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 553$ [M+H]⁺

【0768】

実施例373

N-[(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - (1, 1 - ジオキシド - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化403】



実施例127Aの化合物104mg(159 μ mol)をエタノール10mlに溶解した。水酸化パラジウム(II)炭112mg(純度20%、159 μ mol)を添加し、標準圧力で一晩水素化を行った。反応溶液を濾過し、濾液を濃縮し、分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。キラル分取HPLC(カラム:Chiralpak IE5 μ m;流量:15ml/分;温度:35 $^{\circ}$ C;溶離液:25%エタノール、75%n-ヘプタン)によってさらなる精製を行った。標記化合物23.0mg(理論値の25%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: -0.149 (1.73), -0.008 (16.00), 0.008 (12.76), 0.146 (1.66), 0.341 (2.75), 0.355 (2.60), 0.365 (1.62), 0.377 (1.02), 0.538 (1.62), 0.548 (2.45), 0.562 (3.84), 0.579 (3.61), 0.598 (1.92), 0.609 (1.58), 0.622 (0.98), 0.638 (1.17), 0.647 (1.47), 0.659 (2.56), 0.668 (2.03), 0.680 (1.62), 0.693 (1.05), 1.186 (0.53), 1.198 (1.05), 1.206 (1.43), 1.219 (2.48), 1.239 (2.79), 1.251 (1.51), 1.259 (1.02), 2.327 (1.77), 2.366 (0.83), 2.523 (5.16), 2.665 (1.39), 2.670 (1.88), 2.710 (0.87), 3.457 (3.46), 3.473 (8.24), 3.489 (4.40), 3.752 (4.82), 3.767 (9.04), 3.783 (3.95), 4.368 (1.28), 4.389 (2.22), 4.409 (2.18), 4.429 (1.20), 7.285 (7.98), 7.307 (8.06), 7.513 (4.44), 7.535 (8.43), 7.557 (4.44), 8.037 (4.37), 8.651 (9.56), 8.673 (9.11), 9.002 (13.55), 10.278 (

5.12), 10.302 (4.93).

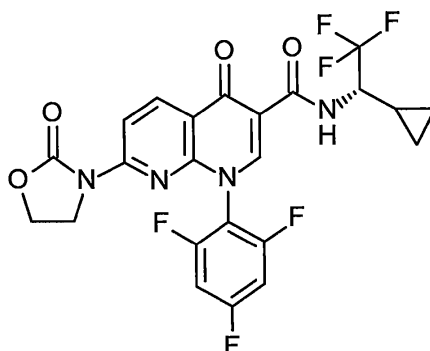
LC-MS (方法3): $R_t = 1.95$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 562$ [M+H]⁺

【0769】

実施例374

N-[(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 1.3 - イル) - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化404】



10

GP2により、実施例126Aの化合物50.0mg (105 μmol) を、1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン11.0mg (126 μmol) と、1, 4 - ジオキサン0.75ml中炭酸カリウム21.8mg (158 μmol)、酢酸パラジウム(II)2.4mg (11 μmol) およびキサントホス12mg (21 μmol) の存在下で反応させた。その後、混合物の体積を減圧下で濃縮し、残渣を1N塩酸水溶液1mlおよびアセトニトリル2mlで溶解し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30 mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分10% アセトニトリル、~35分90% アセトニトリル、さらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物33.6mg (理論値の60%、純度99%) が得られた。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: -0.008 (1.85), 0.008 (1.34), 0.343 (2.89), 0.357 (2.89), 0.369 (1.83), 0.380 (1.16), 0.541 (1.73), 0.551 (2.65), 0.564 (4.20), 0.582 (4.03), 0.590 (2.61), 0.601 (2.20), 0.611 (1.73), 0.624 (1.06), 0.641 (1.38), 0.650 (1.51), 0.661 (2.74), 0.671 (2.24), 0.682 (1.85), 0.696 (1.19), 1.206 (1.14), 1.215 (1.60), 1.227 (2.57), 1.235 (2.01), 1.248 (2.52), 1.260 (1.47), 1.268 (0.97), 2.073 (1.68), 2.329 (0.69), 2.670 (0.82), 3.745 (4.87), 3.764 (8.60), 3.785 (5.74), 4.372 (7.16), 4.393 (11.23), 4.412 (7.07), 4.437 (1.29), 7.563 (5.18), 7.585 (9.68), 7.608 (5.18), 7.616 (1.64), 8.325 (9.92), 8.347 (10.78), 8.719 (10.89), 8.741 (9.60), 9.063 (16.00), 10.243 (5.50), 10.267 (5.30).

30

LC-MS (方法3): $R_t = 2.10$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 527$ [M+H]⁺

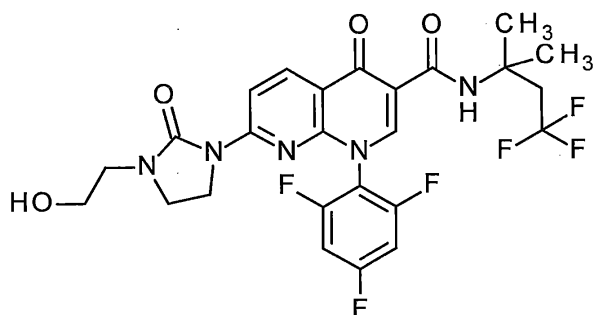
【0770】

実施例375

7 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化405】



10

GP1により、実施例123Aの化合物30mg (67 μ mol) を、4,4,4-トリフルオロ-2-メチルブタン-2-アミン塩酸塩14mg (80 μ mol) と、ジメチルホルムアミド2.0ml中HATU38.2mg (100 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン29.1 μ l (170 μ mol) の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液1ml、アセトニトリル1mlおよびDMSO1mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物29.2mg (理論値の76%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: -0.008 (2.31), 0.008 (1.93), 1.495 (16.00), 2.524 (1.37), 2.670 (0.45), 2.913 (0.72), 2.943 (2.05), 2.973 (1.98), 3.003 (0.60), 3.255 (1.60), 3.270 (3.55), 3.284 (2.02), 3.488 (1.52), 3.501 (3.04), 3.518 (4.32), 3.530 (3.12), 4.739 (1.17), 7.553 (1.55), 7.574 (2.79), 7.596 (1.55), 8.410 (3.01), 8.433 (3.90), 8.542 (4.00), 8.565 (2.88), 8.884 (4.99), 9.980 (3.23).

20

LC-MS (方法3): $R_t = 1.89$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 572$ [M+H] $^+$

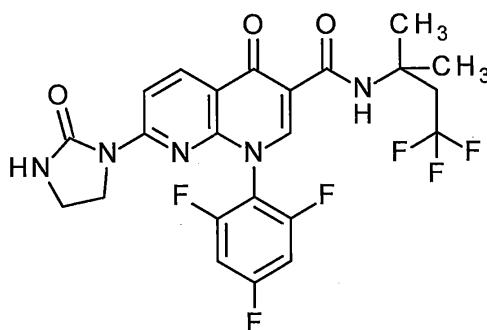
【0771】

実施例376

4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4,4,4-トリフルオロ-2-メチルブタン-2-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化406】



40

GP1により、実施例113Aの化合物50.0mg (124 μ mol) を、4,4,4-トリフルオロ-2-メチルブタン-2-アミン塩酸塩26.4mg (148 μ mol) と、ジメチルホルムアミド1.5ml中HATU56.4mg (148 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン53.9 μ l (309 μ mol) の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液1mlおよびDMSO1mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) および最終的な順相クロマトグラフィー (シクロヘキサン-酢酸エチル勾

50

配)によって精製した。標記化合物35.7mg(理論値の55%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: -0.008 (1.14), 0.008 (1.01), 1.495 (16.00), 2.524 (0.93), 2.913 (0.71), 2.943 (2.10), 2.973 (2.00), 3.003 (0.62), 3.325 (1.57), 3.345 (2.21), 3.365 (1.69), 3.572 (1.77), 3.594 (2.24), 3.612 (1.26), 7.550 (1.45), 7.572 (2.62), 7.594 (1.48), 7.649 (2.43), 8.406 (2.75), 8.429 (3.80), 8.528 (3.71), 8.551 (2.69), 8.884 (4.36), 9.985 (3.18).

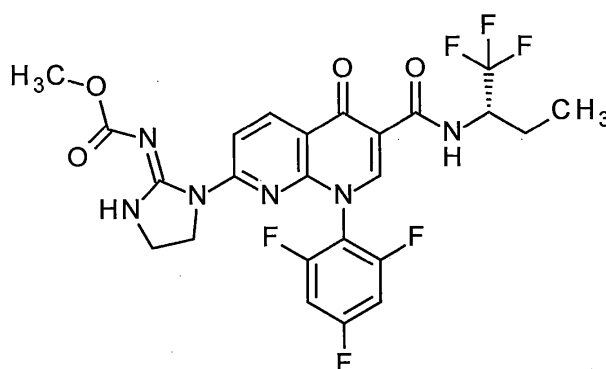
LC-MS(方法1): $R_t = 1.04$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 528$ [M+H] $^+$

【0772】

実施例377

メチル{1-[5-オキソ-6-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]カルバモイル}-8-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル]イミダゾリジン-2-イリデン}カルバメート

【化407】



実施例128Aの化合物100mg(205 μmol)およびトリエチルアミン57 μl (0.41mmol)をジクロロメタン2.0mlに溶解した。メチル(ジクロロメチレン)カルバメート32.0mg(205 μmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル20mlと混和し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で3回洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、12 $5 \times 30\text{mm}$ 、溶媒: アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分

わたって90%アセトニトリルおよびさらに2分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物33.7mg(理論値の29%、純度100%)が得られた。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: 0.008 (1.62), 0.963 (2.65), 0.981 (5.90), 1.000 (2.87), 1.645 (0.55), 1.662 (0.64), 1.670 (0.54), 1.686 (0.62), 1.705 (0.42), 1.865 (0.50), 1.874 (0.56), 1.883 (0.54), 1.893 (0.64), 1.909 (0.50), 1.928 (0.42), 2.329 (0.42), 2.670 (0.48), 3.520 (0.91), 3.541 (2.07), 3.563 (1.92), 3.611 (16.00), 3.655 (2.02), 3.678 (2.20), 3.697 (0.96), 4.757 (0.55), 7.565 (1.66), 7.587 (3.13), 7.609 (1.67), 8.623 (3.35), 8.646 (3.76), 8.918 (4.03), 8.940 (3.39), 8.964 (1.06), 9.027 (5.59), 10.171 (1.83), 10.194 (1.78).

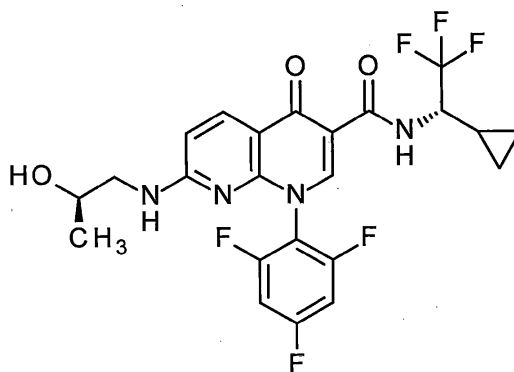
LC-MS(方法1): $R_t = 1.07$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 571$ [M+H] $^+$

【0773】

実施例378

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-{[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化408】



10

GP3により、実施例126Aの化合物150mg (315 μ mol) を、(2R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール33.2mg (441 μ mol) と、ジメチルホルムアミド3.1ml中N, N - ジイソプロピルエチルアミン190 μ l (1.10mmol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル1mlおよび水0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって90%アセトニトリルおよびさらに2分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物145mg (理論値の89%、純度99%) が得られた。

1 H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : -0.150 (0.47), -0.008 (4.10), 0.008 (3.55), 0.146 (0.47), 0.307 (1.05), 0.318 (2.37), 0.329 (3.71), 0.341 (3.77), 0.353 (2.84), 0.365 (1.52), 0.490 (0.99), 0.501 (2.60), 0.513 (3.85), 0.525 (3.29), 0.535 (2.80), 0.542 (2.68), 0.549 (2.43), 0.562 (3.79), 0.573 (3.22), 0.583 (2.96), 0.593 (2.41), 0.607 (1.52), 0.622 (1.82), 0.632 (2.17), 0.643 (3.31), 0.653 (3.10), 0.658 (3.00), 0.667 (3.08), 0.675 (1.42), 0.688 (1.03), 0.826 (15.80), 0.842 (16.00), 1.159 (0.79), 1.171 (1.54), 1.179 (2.27), 1.191 (3.91), 1.200 (2.72), 1.212 (3.87), 1.224 (1.99), 1.232 (1.34), 1.244 (0.59), 2.073 (14.17), 2.328 (1.01), 2.333 (0.75), 2.366 (0.79), 2.519 (4.28), 2.524 (3.26), 2.666 (0.79), 2.670 (1.01), 2.710 (0.81), 2.762 (1.12), 2.778 (1.74), 2.795 (2.58), 2.813 (2.31), 2.828 (1.48), 2.984 (1.68), 2.997 (2.51), 3.009 (2.11), 3.029 (1.91), 3.042 (1.40), 3.559 (2.55), 4.330 (0.51), 4.350 (1.93), 4.370 (3.26), 4.392 (3.26), 4.412 (1.74), 4.639 (5.68), 4.650 (5.74), 6.729 (6.67), 6.752 (6.89), 7.535 (6.41), 7.556 (11.17), 7.578 (6.29), 8.137 (6.29), 8.160 (8.19), 8.174 (4.42), 8.188 (2.37), 8.765 (13.93), 10.591 (5.58), 10.615 (5.31).

20

30

LC - MS (方法1) : R_t = 1.00分; MS (ESIpos) : m/z = 515 [M+H]⁺

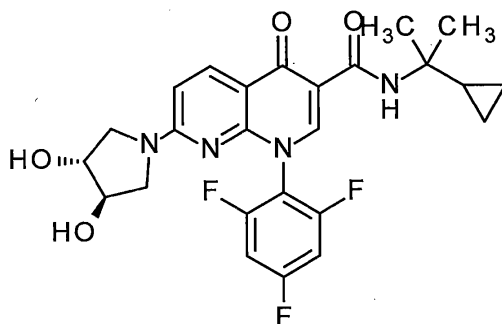
【0774】

実施例379

40

N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化409】



10

GP1により、実施例121Aの化合物30mg (71 μ mol) を、2-シクロプロピルプロパン-2-アミン8.5mg (85 μ mol) と、ジメチルホルムアミド1.0ml中HATU32mg (85 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン43 μ l (0.25 μ mol) の存在下で反応させた。混合物を水1mlおよびDMSO2mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに2分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物21.9mg (理論値の61%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 0.396 (5.13), 0.414 (4.63), 1.311 (16.00), 2.073 (2.35), 3.049 (0.58), 3.080 (0.80), 3.230 (0.49), 3.253 (0.41), 3.336 (0.74), 3.594 (0.49), 3.921 (0.75), 4.042 (0.75), 5.129 (0.82), 5.221 (0.81), 6.728 (1.58), 6.751 (1.58), 7.536 (0.69), 7.555 (1.16), 7.578 (0.64), 8.256 (1.85), 8.278 (1.73), 8.642 (3.25), 9.938 (2.06) .

20

LC-MS (方法1): R_t = 0.89分; MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H] $^+$

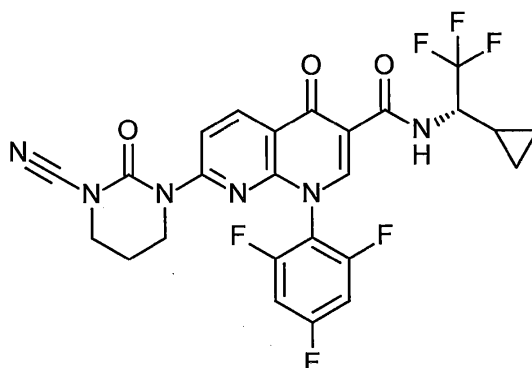
【0775】

実施例380

7-(3-シアノ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化410】



40

GP2により、実施例126Aの化合物100mg (210 μ mol) を、2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-カルボニトリル28.9mg (231 μ mol) と、1,4-ジオキサン2.1ml中炭酸カリウム43.6mg (315 μ mol)、酢酸パラジウム(II)4.7mg (21 μ mol) およびキサントホス24mg (42 μ mol) の存在下で反応させた。その後、水2mlおよびアセトニトリル3mlを添加した。分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって90%アセトニトリルおよびさらに2分90%アセトニトリル) によって精製を行った。標記化合物74.0mg (理論値の62%、純度100%) が得られた。

50

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : -0.149 (1.15), -0.008 (8.97), 0.008 (8.97), 0.146 (1.12), 0.343 (2.62), 0.356 (2.87), 0.558 (2.55), 0.571 (4.38), 0.584 (3.80), 0.652 (1.63), 0.674 (2.59), 1.232 (2.68), 1.252 (2.40), 2.026 (3.86), 2.040 (5.17), 2.055 (4.09), 2.073 (11.15), 2.328 (1.92), 2.367 (0.93), 2.671 (1.88), 2.710 (0.89), 3.589 (5.05), 3.603 (6.71), 3.617 (5.01), 3.812 (5.43), 3.827 (9.52), 3.841 (5.37), 4.367 (1.31), 4.389 (2.49), 4.409 (2.14), 7.579 (4.89), 7.601 (9.10), 7.624 (5.05), 8.136 (11.08), 8.158 (11.31), 8.695 (11.98), 8.717 (10.57), 9.089 (16.00), 10.195 (5.37), 10.219 (4.89) .

10

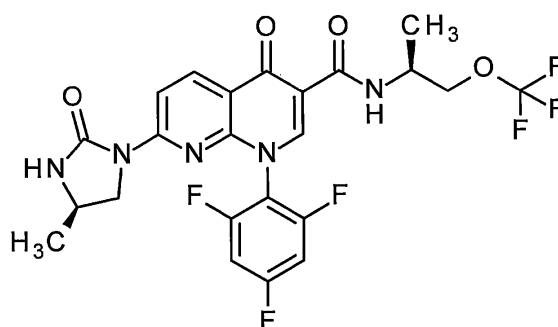
LC-MS (方法1) : $R_t = 1.08$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 565$ [M+H] $^+$

【0776】

実施例381

7-[(4R)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化411】



20

GP1により、実施例129Dの化合物100mg (純度97%、232 μmol) を、(2S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-アミン塩酸塩50.0mg (278 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.3ml中HATU106mg (278 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン101 μl (580 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液、水およびアセトニトリル1mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに2分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物69.3mg (理論値の55%、純度100%) が得られた。

30

^1H -NMR (500 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : -0.007 (0.71), 0.007 (0.68), 1.120 (10.98), 1.131 (11.18), 1.233 (0.41), 1.256 (16.00), 1.270 (15.96), 2.516 (2.00), 2.520 (1.59), 2.524 (1.18), 3.084 (1.25), 3.093 (2.58), 3.104 (2.65), 3.112 (1.27), 3.711 (1.38), 3.728 (3.72), 3.745 (3.68), 3.749 (3.29), 3.763 (1.38), 3.780 (0.61), 4.157 (0.78), 4.166 (1.11), 4.177 (4.39), 4.184 (5.76), 4.193 (4.96), 4.203 (0.92), 4.213 (1.01), 4.335 (0.64), 4.345 (1.15), 4.359 (1.55), 4.373 (1.09), 4.383 (0.52), 7.550 (1.03), 7.554 (1.02), 7.569 (4.16), 7.587 (4.18), 7.607 (1.02), 7.808 (5.93), 8.406 (8.66), 8.424 (10.07), 8.538 (10.69), 8.556 (8.06), 8.904 (12.01), 9.902 (3.85), 9.917 (3.70) .

40

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.91$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 544$ [M+H] $^+$

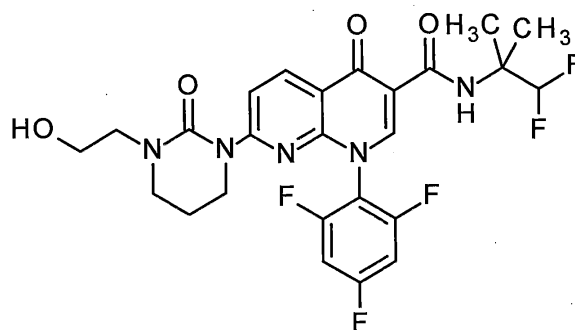
【0777】

実施例382

N-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-[3-(2-ヒドロキシエ

50

チル) - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 4 1 2】



10

GP1により、実施例125Aの化合物25mg (純度97%、52 μmol) を、1, 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - アミン塩酸塩9.2mg (63 μmol) と、ジメチルホルムアミド1.4ml 中HATU24mg (63 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン23 μl (0.13mmol) の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液、水およびアセトニトリル1mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに2分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物16.2mg (理論値の56%、純度100%) が得られた。

20

¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) [ppm]: -0.007 (0.86), 0.006 (0.84), 1.451 (16.00), 1.880 (0.39), 1.891 (1.10), 1.904 (1.70), 1.916 (1.18), 1.927 (0.41), 2.515 (2.23), 2.518 (1.70), 2.522 (1.29), 3.368 (1.68), 3.373 (2.29), 3.380 (4.11), 3.385 (3.51), 3.392 (2.47), 3.397 (2.00), 3.494 (1.65), 3.506 (2.23), 3.518 (1.63), 3.528 (1.16), 3.539 (2.88), 3.551 (2.60), 3.563 (0.84), 4.688 (1.27), 4.699 (2.94), 4.710 (1.25), 6.317 (0.84), 6.431 (1.63), 6.544 (0.76), 7.571 (1.39), 7.588 (2.45), 7.606 (1.37), 8.140 (3.64), 8.158 (3.68), 8.484 (3.92), 8.502 (3.43), 8.927 (5.03), 10.099 (3.13).

30

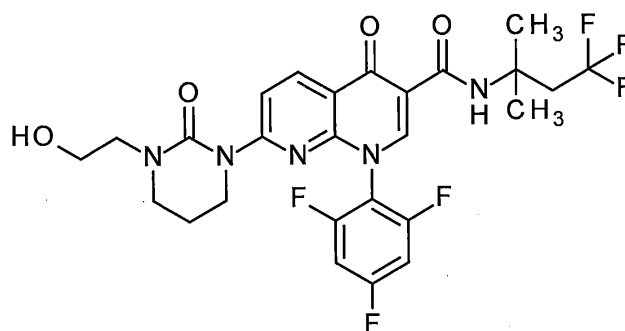
LC - MS (方法3): R_t = 1.80分; MS (ESIpos): m/z = 554 [M+H]⁺

【0778】

実施例383

7 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル] - 4 - オキソ - N - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 1 3】



40

GP1により、実施例125Aの化合物19mg (純度99%、41 μmol) を、4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - アミン塩酸塩8.7mg (49 μmol) と、ジメチルホルムアミド1.

50

0ml中HATU19mg (49 μ mol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン18 μ l (0.10mmol) の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液、水およびアセトニトリル1mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物9.30mg (理論値の39%、純度100%) が得られた。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: 1.497 (16.00), 1.880 (0.42), 1.892 (1.17), 1.904 (1.81), 1.916 (1.24), 1.928 (0.45), 2.519 (0.74), 2.523 (0.56), 2.924 (0.69), 2.948 (2.01), 2.972 (1.89), 2.996 (0.57), 3.369 (1.76), 3.374 (2.47), 3.381 (4.30), 3.386 (3.67), 3.392 (2.62), 3.398 (2.12), 3.495 (1.74), 3.507 (2.38), 3.519 (1.71), 3.529 (1.21), 3.541 (2.97), 3.552 (2.69), 3.564 (0.87), 4.689 (1.27), 4.700 (2.92), 4.711 (1.25), 7.569 (1.48), 7.587 (2.61), 7.604 (1.47), 8.136 (3.98), 8.154 (3.98), 8.478 (4.27), 8.496 (3.72), 8.904 (5.42), 9.962 (3.28) .

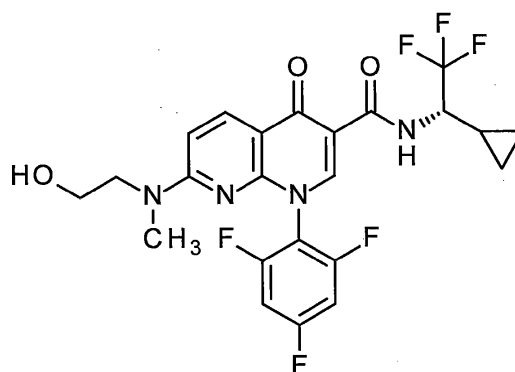
LC - MS (方法3) : R_t = 1.88分; MS (ESIpos) : m/z = 586 [M+H]⁺

【0779】

実施例384

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化414】



GP3により、実施例126Aの化合物50.0mg (105 μ mol) を、2 - (メチルアミノ) エタノール8.7mg (116 μ mol) と、ジメチルホルムアミド0.56ml中N, N - ジイソプロピルエチルアミン64 μ l (0.37mmol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル1mlおよび1N塩酸水溶液0.2mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物43.6mg (理論値の81%、純度100%) が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: 0.313 (1.08), 0.324 (2.62), 0.334 (4.16), 0.346 (4.12), 0.358 (3.20), 0.370 (1.57), 0.498 (1.08), 0.510 (2.93), 0.521 (4.27), 0.534 (3.75), 0.547 (3.80), 0.556 (3.35), 0.567 (4.19), 0.578 (3.62), 0.588 (3.27), 0.599 (2.68), 0.612 (1.63), 0.626 (2.04), 0.636 (2.30), 0.647 (3.74), 0.658 (3.39), 0.663 (3.25), 0.671 (3.20), 0.679 (1.57), 0.692 (1.03), 1.164 (0.78), 1.176 (1.59), 1.184 (2.37), 1.196 (4.08), 1.205 (3.00), 1.217 (3.98), 1.229 (2.16), 1.237 (1.46), 1.249 (0.63), 2.328 (0.79), 2.366 (0.64), 2.670 (0.91), 2.711 (0.79), 2.833 (1.26), 3.123 (2.01), 3.538 (1.66), 4.332 (0.55), 4.352 (2.17), 4.373 (3.82), 4.394 (3

. 72) , 4. 414 (1. 97) , 4. 434 (0. 48) , 4. 615 (0. 72) , 6. 961 (1. 39) , 7. 525 (5. 57) , 7. 547 (10. 59) , 7. 569 (5. 53) , 8. 261 (2. 60) , 8. 280 (2. 50) , 8. 805 (16. 00) , 10. 546 (6. 57) , 10. 570 (6. 32) .

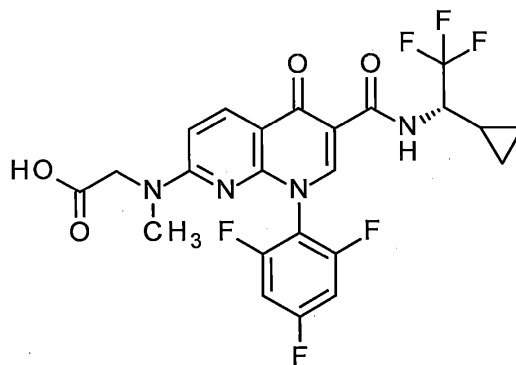
LC - MS (方法3) : $R_t = 1. 93$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 515$ [M+H] ⁺

【 0 7 8 0 】

実施例385

N - [6 - { [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] カルバモイル } - 5 - オキソ - 8 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 5, 8 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル] - N - メチルグリシン

【 化 4 1 5 】



GP3により、実施例126Aの化合物50. 0mg (105 μ mol) を、エチルN - メチルグリシネート塩酸塩50. 0mg (325 μ mol) と、ジメチルホルムアミド1. 0ml中N, N - ジイソプロピルエチルアミン64 μ l (0. 37mmol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル1mlおよび1N塩酸水溶液0. 2mlで希釈し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0. 1% ギ酸勾配 ; 0 ~ 5分10%アセトニトリル、14分にかけて ~ 90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物32. 0mg (理論値の56%、純度96%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] = 12. 44 (br. s, 1H) , 10. 50 (d, 1H) , 8. 81 (s, 1H) , 8. 41 - 8. 25 (m, 1H) , 7. 62 - 7. 35 (m, 2H) , 7. 08 - 6. 87 (m, 1H) , 4. 44 - 4. 32 (m, 1H) , 3. 95 (br. s, 1. 4H) , 3. 15 (br. s, 2. 3H) , 2. 81 (br. s, 0. 5H) , 1. 26 - 1. 16 (m, 1H) , 0. 70 - 0. 49 (m, 3H) , 0. 38 - 0. 30 (m, 1H) .

LC - MS (方法3) : $R_t = 1. 85$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 529$ [M+H] ⁺

【 0 7 8 1 】

実施例386

N - [(1R) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

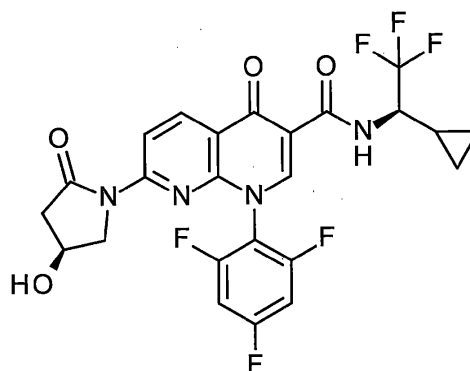
10

20

30

40

【化 4 1 6】



10

GP1により、実施例117Aの化合物11.0g (26.2mmol)を、(1R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩5.53g (31.5mmol)と、ジメチルホルムアミド150ml中HATU15.0g (39.3mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン11.4ml (65.6mmol)の存在下で反応させた。混合物を室温でさらに1.5時間攪拌し、次いで、混合物を氷水中で少量の塩酸水溶液と攪拌することによって抽出した。沈殿を吸引濾別し、水で洗浄した。残渣を順相クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル1:1およびジクロロメタン/メタノール9:1)によって精製した。標記化合物11g(理論値の76%、純度99%)が得られた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: -0.008 (2.46), 0.008 (2.09), 0.332 (1.29), 0.337 (1.43), 0.346 (2.78), 0.358 (2.64), 0.371 (1.67), 0.381 (1.15), 0.541 (1.63), 0.551 (2.52), 0.565 (3.70), 0.582 (3.68), 0.591 (2.39), 0.602 (1.99), 0.612 (1.61), 0.626 (1.01), 0.640 (1.25), 0.649 (1.45), 0.661 (2.70), 0.670 (2.11), 0.685 (1.57), 0.696 (1.07), 1.106 (1.49), 1.175 (1.11), 1.193 (1.07), 1.206 (1.09), 1.214 (1.51), 1.227 (2.50), 1.235 (1.85), 1.247 (2.48), 1.259 (1.37), 1.268 (0.95), 1.989 (2.03), 2.356 (3.72), 2.399 (4.35), 2.731 (0.83), 2.891 (1.09), 2.917 (3.56), 2.931 (3.74), 2.960 (3.30), 2.974 (3.20), 3.463 (3.74), 3.493 (4.55), 3.674 (3.26), 3.685 (4.03), 3.703 (3.10), 3.715 (2.74), 4.290 (2.76), 4.299 (2.78), 4.378 (1.33), 4.398 (2.29), 4.420 (2.21), 4.440 (1.21), 5.330 (9.02), 5.339 (8.94), 7.592 (2.15), 7.600 (2.80), 7.611 (4.09), 7.622 (4.09), 7.635 (2.74), 7.642 (2.07), 8.533 (10.41), 8.556 (12.48), 8.710 (12.66), 8.733 (9.92), 9.064 (16.00), 10.249 (5.43), 10.273 (5.21).

30

LC-MS (方法3): $R_t = 1.87$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 541$ [M+H] $^+$

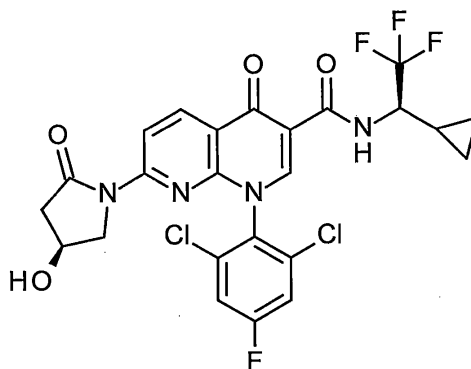
【0782】

実施例387

N-[(1R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル] -1-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル] -4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

40

【化 4 1 7】



10

GP2により、実施例130Cの化合物150mg（純度99%、292 μmol ）を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン32.5mg（321 μmol ）と、1,4 - ジオキサン3.0ml中炭酸カリウム60.5mg（438 μmol ）、酢酸パラジウム(II)6.6mg（29 μmol ）およびキサントホス34mg（58 μmol ）の存在下で反応させた。その後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をアセトニトリル3mlおよび水0.5mlに溶解し、分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配；0~3分10%アセトニトリル~22分55%アセトニトリル、~35分65%ACNおよびさらに3分90%アセトニトリル）によって精製すると、標記化合物25mg（理論値の15%、純度97.6%）が得られた。その後、混合分画を順相クロマトグラフィー（ジクロロメタン - メタノール勾配）によって再度精製すると、標記化合物さらに89.2mg（理論値の52%、純度97%）が得られた。

20

^1H - NMR（400 MHz, DMSO - d_6 ） [ppm] : -0.008 (3.21), 0.008 (3.00), 0.343 (0.98), 0.353 (1.81), 0.365 (1.66), 0.554 (1.65), 0.569 (2.02), 0.587 (2.18), 0.597 (1.50), 0.607 (1.29), 0.645 (0.88), 0.655 (0.93), 0.666 (1.86), 0.676 (1.40), 1.214 (0.99), 1.227 (1.61), 1.235 (1.22), 1.248 (1.52), 1.259 (0.91), 2.073 (1.27), 2.341 (2.38), 2.386 (2.72), 2.912 (2.30), 2.927 (2.35), 2.956 (2.17), 2.970 (2.05), 3.287 (2.77), 3.375 (2.46), 3.404 (3.01), 3.597 (2.13), 3.610 (2.53), 3.627 (2.05), 3.640 (1.73), 4.270 (1.84), 4.385 (1.48), 4.406 (1.43), 5.329 (5.75), 5.338 (5.59), 7.906 (1.99), 7.913 (5.03), 7.923 (4.69), 7.929 (3.13), 7.934 (4.95), 7.943 (4.50), 7.950 (2.09), 8.531 (7.38), 8.553 (8.44), 8.723 (8.78), 8.746 (6.86), 9.004 (16.00), 10.285 (3.50), 10.309 (3.47) .

30

LC - MS（方法3） : R_t = 2.01分 ; MS (ESIpos) : m/z = 573 [M+H] $^+$

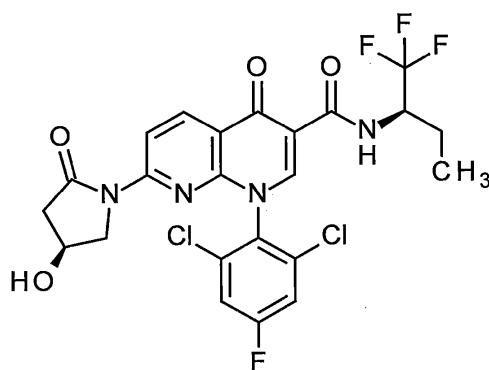
【 0 7 8 3】

実施例388

1 - (2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 4 1 8】



10

GP2により、実施例131Aの化合物150mg（純度99%、299 μmol ）を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン33.3mg（329 μmol ）と、1,4 - ジオキサン3.3ml中炭酸カリウム62.0mg（448 μmol ）、酢酸パラジウム(II)6.7mg（30 μmol ）およびキサントホス35mg（60 μmol ）の存在下で反応させた。その後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をアセトニトリル3.0mlおよび水0.5mlに溶解し、分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配；0~3分10%アセトニトリル~22分55%アセトニトリル、~35分65%ACNおよびさらに3分90%アセトニトリル）によって分離した。生成物含有分画を合わせ、順相クロマトグラフィー（ジクロロメタン - メタノール勾配）によって再度精製した。標記化合物65.2mg（理論値の39%、純度100%）が得られた。

20

^1H - NMR（500 MHz, DMSO - d_6 ） [ppm] : -0.007（5.14）, 0.007（4.29）, 0.971（5.91）, 0.986（12.43）, 1.001（6.04）, 1.648（0.89）, 1.662（1.16）, 1.667（1.00）, 1.676（1.35）, 1.682（1.22）, 1.690（1.13）, 1.696（1.26）, 1.710（0.96）, 1.875（0.98）, 1.883（1.18）, 1.890（1.18）, 1.898（1.35）, 1.903（1.18）, 1.911（1.05）, 1.918（0.89）, 2.347（2.86）, 2.381（3.23）, 2.919（2.46）, 2.931（2.64）, 2.954（2.35）, 2.965（2.27）, 3.286（5.71）, 3.376（2.94）, 3.400（3.42）, 3.603（2.38）, 3.613（2.88）, 3.627（2.33）, 3.637（2.05）, 4.259（0.98）, 4.269（2.16）, 4.278（2.07）, 4.767（1.09）, 4.783（1.02）, 5.328（6.02）, 5.336（6.02）, 5.754（16.00）, 7.912（2.07）, 7.917（4.66）, 7.927（5.43）, 7.934（5.84）, 7.944（4.19）, 7.949（2.27）, 8.531（7.28）, 8.549（8.15）, 8.721（8.61）, 8.739（6.95）, 9.010（15.72）, 10.140（3.84）, 10.159（3.71）。

30

LC - MS（方法3） : $R_t = 1.97$ 分 ; MS（ESIpos） : $m/z = 561$ [M+H] $^+$

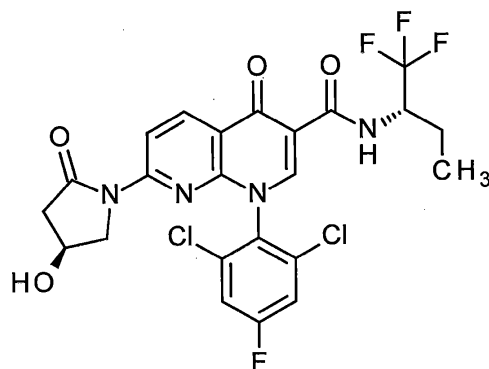
【 0 7 8 4】

実施例389

1 - (2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 4 1 9】



10

GP2により、実施例132Aの化合物150mg（純度99%、299 μmol ）を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン33.3mg（329 μmol ）と、1,4 - ジオキサン3.0ml中炭酸カリウム62.0mg（448 μmol ）、酢酸パラジウム(II)6.7mg（30 μmol ）およびキサントホス35mg（60 μmol ）の存在下で反応させた。その後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をアセトニトリル3.0mlおよび水0.5mlに溶解し、分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配；0~3分10%アセトニトリル~22分55%アセトニトリル、~35分65%ACNおよびさらに3分90%アセトニトリル）によって分離した。生成物含有分画を合わせ、順相クロマトグラフィー（ジクロロメタン - メタノール勾配）によって再度精製した。標記化合物13.0mg（理論値の8%、純度99%）が得られた。

20

^1H -NMR（500 MHz, DMSO - d_6 ） [ppm] : -0.120 (1.67), -0.013 (2.76), -0.007 (16.00), 0.007 (13.28), 0.117 (1.63), 0.971 (3.73), 0.986 (7.69), 1.001 (3.73), 1.147 (1.17), 1.236 (1.36), 1.662 (0.74), 1.667 (0.66), 1.675 (0.89), 1.682 (0.82), 1.690 (0.78), 1.695 (0.82), 1.710 (0.58), 1.875 (0.62), 1.882 (0.74), 1.890 (0.78), 1.898 (0.85), 1.911 (0.66), 1.917 (0.58), 2.347 (1.75), 2.358 (0.85), 2.362 (1.05), 2.365 (0.82), 2.381 (1.98), 2.632 (0.74), 2.635 (1.05), 2.639 (0.74), 2.919 (1.55), 2.931 (1.63), 2.953 (1.48), 2.965 (1.40), 3.285 (10.17), 3.376 (1.90), 3.399 (2.10), 3.603 (1.51), 3.613 (1.79), 3.627 (1.44), 3.637 (1.24), 4.277 (1.32), 4.767 (0.70), 5.328 (3.77), 5.335 (3.69), 5.754 (4.97), 7.912 (1.32), 7.917 (2.95), 7.927 (3.42), 7.934 (3.65), 7.944 (2.64), 7.949 (1.44), 8.531 (4.58), 8.548 (5.13), 8.721 (5.40), 8.739 (4.35), 9.010 (10.02), 10.140 (2.37), 10.159 (2.29) .

30

LC - MS（方法3） : R_t = 1.98分 ; MS (ESIpos) : m/z = 561 [M+H] $^+$

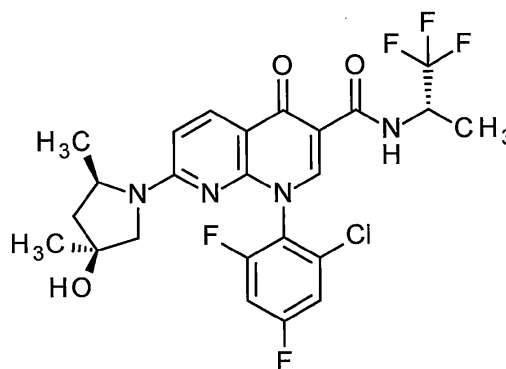
【 0 7 8 5】

実施例390

1 - (2 - クロロ - 4,6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(2R,4S) - 4 - ヒドロキシ - 2,4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化420】



10

GP3により、実施例111Aの化合物18mg (38 μ mol) を実施例116Aの化合物10mg (純度95%、41 μ mol) と、ジメチルホルムアミド1.5ml中N, N - ジイソプロピルエチルアミン23 μ l (0.13mmol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル4mlおよび水0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Kromasil C18、10 μ m、250 \times 20mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分10% アセトニトリル、~35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物15.9mg (理論値の77%、純度99%) が得られた。

1 H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: -0.149 (0.98), -0.008 (15.59), 0.008 (9.15), 0.146 (0.94), 0.976 (4.35), 1.021 (3.73), 1.267 (12.23), 1.365 (14.65), 1.371 (16.00), 1.382 (14.36), 1.388 (14.61), 1.648 (2.13), 2.001 (1.76), 2.328 (0.90), 2.367 (0.98), 2.711 (1.11), 3.288 (13.09), 3.465 (2.26), 3.752 (1.76), 4.865 (5.87), 4.898 (2.91), 6.702 (2.38), 7.710 (4.76), 7.733 (5.46), 7.749 (3.24), 8.246 (5.91), 8.268 (5.46), 8.761 (5.70), 10.493 (7.30), 10.516 (7.06) .

20

LC - MS (方法3) : R_t = 2.07分; MS (ESIpos) : m/z = 545 [M+H] $^+$

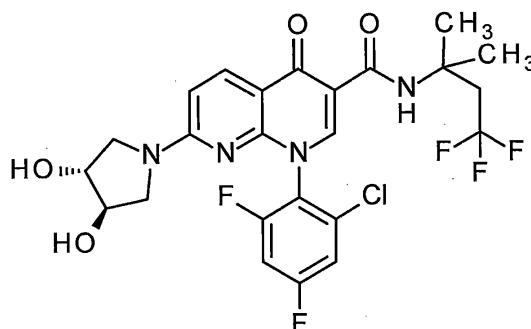
【0786】

実施例391

1 - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (アトロプ異性体混合物)

30

【化421】



40

GP3により、実施例109Aの化合物100mg (202 μ mol) を、(3R, 4R) - ピロリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩33.9mg (243 μ mol) と、ジメチルホルムアミド2.0ml中N, N - ジイソプロピルエチルアミン123 μ l (708 μ mol) の存在下で反応させた。反応混合物をアセトニトリル2.0mlで希釈し、1N塩酸水溶液で酸性化した。溶液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1% ギ酸勾配; 0~5分10% アセ

50

トニトリル、14分にわたって90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物109mg(理論値の96%、純度100%)が得られた。

LC-MS(方法3): $R_t = 1.76$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 561 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.19 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.91 (br. s, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 3H), 1.48 (s, 6H) .

【0787】

標記化合物(アトロプ異性体混合物)109mgをキラルSFC(分取SFC: カラム: Daicel Chiralpak IE $5\mu\text{m}$ 250×20mm; 溶離液: 80%イソヘブタン、20%エタノール; 温度: 35 ; 流量15ml/分; UV検出: 220nm)によってアトロプ異性体に分離した。

10

【0788】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)実施例392のアトロプ異性体1(99%de) $R_t = 5.56$ 分45.1mgおよび実施例393のアトロプ異性体2 $R_t = 6.17$ 分47.9mg(99%de)が得られた。

[分析SFC: カラム: Daicel Chiralpak IE $5\mu\text{m}$ 250×4.6mm; 溶離液: 75%イソヘキサン、25%エタノール; 温度: 50 ; 流量: 1ml/分; UV検出: 220nm]

【0789】

実施例392

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(4,4,4-トリフルオロ-2-メチルブタン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(アトロプ異性体1)

20

LC-MS(方法3): $R_t = 1.75$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 561 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.19 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.91 (br. s, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 3H), 1.48 (s, 6H) .

【0790】

実施例393

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(4,4,4-トリフルオロ-2-メチルブタン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(アトロプ異性体2)

30

LC-MS(方法3): $R_t = 1.75$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 561 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.19 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.91 (br. s, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.04-2.88 (m, 3H), 1.48 (s, 6H) .

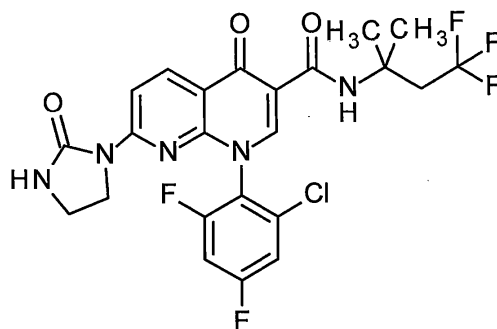
【0791】

実施例394

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4,4,4-トリフルオロ-2-メチルブタン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

40

【化422】



10

GP2により、実施例109Aの化合物30mg (61 μ mol) を、イミダゾリジン - 2 - オン54.4mg (純度96%、607 μ mol) と、1,4 - ジオキサソ 0.6ml 中炭酸カリウム13mg (91 μ mol)、酢酸パラジウム (II) 1.4mg (6.1 μ mol) およびキサントホス7.0mg (12 μ mol) の存在下で反応させた。これに続いて、アセトニトリル3.0ml および水2.0ml で希釈した。分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1% ギ酸勾配; 0~5分10% アセトニトリル、14分にわたって90% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル) によって精製を行った。標記化合物15.6mg (理論値の45%、純度96%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm]: -0.149 (0.53), -0.008 (6.12), 0.008 (4.31), 0.146 (0.52), 1.234 (0.65), 1.259 (0.46), 1.496 (16.00), 2.073 (0.62), 2.323 (0.42), 2.328 (0.55), 2.523 (2.22), 2.665 (0.48), 2.670 (0.59), 2.906 (0.49), 2.918 (0.49), 2.937 (1.31), 2.948 (1.32), 2.966 (1.25), 2.978 (1.28), 2.997 (0.42), 3.008 (0.42), 3.335 (3.40), 3.354 (2.11), 3.516 (1.27), 3.526 (1.37), 3.535 (2.07), 3.546 (1.59), 3.567 (0.89), 7.641 (2.91), 7.685 (0.64), 7.691 (0.86), 7.708 (1.01), 7.715 (1.52), 7.731 (1.58), 7.738 (1.88), 7.753 (1.14), 7.763 (0.78), 8.402 (3.40), 8.424 (4.51), 8.532 (4.47), 8.555 (3.26), 8.836 (6.51), 10.001 (3.82) .

20

LC - MS (方法3): $R_t = 2.01$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 544$ [M+H] $^+$

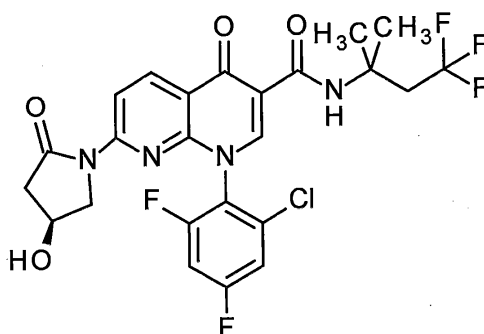
30

【0792】

実施例395

1 - (2 - クロロ - 4,6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - (4,4,4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化423】



40

GP2により、実施例109Aの化合物30mg (61 μ mol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン6.8mg (67 μ mol) と、1,4 - ジオキサソ 0.6ml 中炭酸カリウム13mg (91 μ mol)、酢酸パラジウム (II) 1.4mg (6.1 μ mol) およびキサントホス7.0mg (12 μ mol) の存在下で反応させた。これに続いて、アセトニトリル3.0ml および水2.0ml で希釈した

50

。分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配；0~3分15%アセトニトリル、~15分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル）によって分離を行った。生成物分画を合わせ、順相クロマトグラフィー（酢酸エチル - シクロヘキサン勾配）によって再度精製した。標記化合物14.2mg（理論値の39%、純度93%）が得られた。

¹H - NMR（400 MHz, DMSO - d₆） [ppm] : - 0.149 (0.54), - 0.008 (6.50), 0.008 (4.29), 0.146 (0.58), 1.234 (0.80), 1.259 (0.51), 1.501 (16.00), 2.328 (0.70), 2.340 (1.32), 2.383 (1.47), 2.524 (2.20), 2.670 (0.66), 2.905 (1.56), 2.920 (1.76), 2.948 (2.26), 2.963 (1.70), 3.393 (0.71), 3.423 (0.92), 3.443 (0.90), 3.613 (0.70), 3.625 (0.94), 3.632 (0.70), 3.644 (1.25), 3.655 (0.67), 3.662 (0.67), 3.674 (0.50), 4.271 (1.14), 5.318 (3.02), 5.328 (2.85), 7.728 (0.46), 7.743 (0.94), 7.751 (0.83), 7.766 (2.02), 7.777 (1.19), 7.789 (1.98), 7.799 (0.92), 8.507 (3.30), 8.529 (3.96), 8.692 (4.75), 8.714 (3.70), 8.921 (7.11), 9.916 (3.82) .

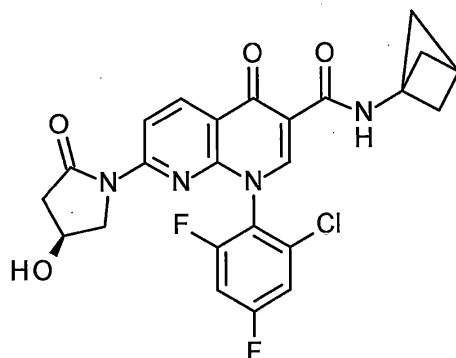
LC - MS（方法1）：R_t = 1.03分；MS（ESIpos）：m/z = 559 [M+H]⁺

【0793】

実施例396

N - (ピシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル) - 1 - (2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化424】



GP1により、実施例133Aの化合物40mg（92 μmol）を、ピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩13.2mg（110 μmol）と、ジメチルホルムアミド0.56ml中HATU41.9mg（10 μmol）およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン56 μl（0.32mmol）の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液0.1ml、アセトニトリル1ml、DMSO0.5mlおよびジオキサン0.5mlで希釈し、溶液を分取HPLC（カラム：Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配；0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル）によって精製した。標記化合物34.9mg（理論値の75%、純度99%）が得られた。

¹H - NMR（400 MHz, DMSO - d₆） [ppm] : 2.073 (0.76), 2.114 (16.00), 5.315 (0.76), 5.319 (0.87), 5.324 (0.92), 5.329 (0.77), 7.770 (0.72), 7.793 (0.74), 8.502 (1.41), 8.524 (1.80), 8.671 (1.71), 8.693 (1.35), 8.885 (2.53), 10.018 (1.77) .

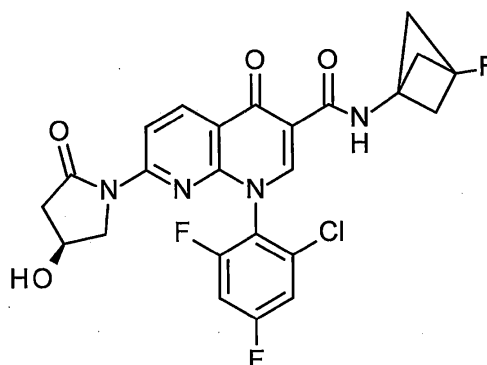
LC - MS（方法1）：R_t = 0.98分；MS（ESIpos）：m/z = 501 [M+H]⁺

【0794】

実施例397

1 - (2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル) - N - (3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル]

- 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 4 2 5】



10

GP1により、実施例133Aの化合物40mg (92 μ mol) を、3 - フルオロピシクロ [1 . 1 . 1]
ペンタン - 1 - アミン塩酸塩15 . 2mg (110 μ mol) と、ジメチルホルムアミド0 . 56ml中HAT
U41 . 9mg (110 μ mol) およびN , N - ジイソプロピルエチルアミン56 μ l (0 . 32mmol) の存
在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液0 . 1ml、アセトニトリル1ml、DMSO0 . 5mlおよ
びジオキサン0 . 5mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125
 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0 . 1% ギ酸勾配 ; 0 ~ 5分10% アセトニトリル、14分にわた
って ~ 90% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル) によって精製した。 20
標記化合物28 . 0mg (理論値の58%、純度99%) が得られた。

1 H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆) [ppm] : - 0 . 008 (2 . 56) , 0 . 008 (2 . 56) , 2 .
114 (2 . 50) , 2 . 339 (3 . 23) , 2 . 382 (3 . 75) , 2 . 906 (2 . 85) , 2 . 920 (2 . 97)
, 2 . 949 (2 . 58) , 2 . 964 (2 . 56) , 3 . 389 (2 . 18) , 3 . 419 (2 . 79) , 3 . 442 (1
. 96) , 3 . 611 (1 . 42) , 3 . 623 (1 . 89) , 3 . 632 (1 . 95) , 3 . 643 (2 . 76) , 3 . 6
53 (1 . 35) , 3 . 661 (1 . 82) , 3 . 674 (1 . 55) , 4 . 272 (2 . 70) , 4 . 281 (2 . 70)
, 5 . 317 (5 . 14) , 5 . 322 (4 . 81) , 5 . 326 (5 . 55) , 5 . 331 (4 . 14) , 7 . 726 (0
. 85) , 7 . 733 (1 . 24) , 7 . 741 (0 . 85) , 7 . 748 (2 . 16) , 7 . 757 (2 . 14) , 7 . 7
63 (1 . 19) , 7 . 771 (3 . 91) , 7 . 782 (2 . 76) , 7 . 793 (4 . 22) , 7 . 804 (2 . 14)
, 7 . 808 (1 . 69) , 7 . 815 (1 . 12) , 8 . 510 (9 . 03) , 8 . 533 (11 . 06) , 8 . 678 (1
0 . 88) , 8 . 701 (8 . 50) , 8 . 926 (16 . 00) , 10 . 135 (10 . 20) . 30

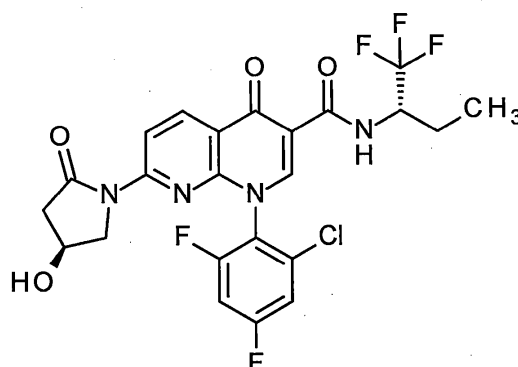
LC - MS (方法1) : R_t = 0 . 96分 ; MS (ESIpos) : m / z = 519 [M + H] ⁺

【 0 7 9 5 】

実施例398

1 - (2 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オ
キソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン -
2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (アトロブ異性体
混合物)

【化 4 2 6】



40

50

GP1により、実施例133Aの化合物2.22g(5.10mmol)を、(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン塩酸塩1.00g(6.11mmol)と、ジメチルホルムアミド27.8ml中HATU2.91g(7.64mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン2.22ml(12.7mmol)の存在下で反応させた。反応溶液に氷水200mlおよび1N塩酸水溶液20mlを添加し、沈殿を吸引濾別し、高真空下で乾燥させた。標記化合物2.66g(理論値の91%、純度95%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 3H).

LC-MS (方法4) : $R_t = 3.18 / 3.20$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 545$ [M+H]⁺

【0796】

標記化合物(アトロプ異性体混合物)2.66gをキラルSFC(分取SFC:カラム:Daicel Chiralcel OX-H 5 μm 250 \times 30mm; 溶離液:0.0~5.5分74%二酸化炭素、26%アセトニトリル; 6~12分61.1%二酸化炭素、38.9%アセトニトリル、12.5~14.0分74%二酸化炭素、26%アセトニトリル; 温度:38 ; 流量180ml/分; UV検出:210nm)によってアトロプ異性体に分離した。

【0797】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)実施例399のアトロプ異性体1(99%de) $R_t = 1.00$ 分857mgおよび実施例400のアトロプ異性体2 $R_t = 2.10$ 分977mg(99%de)が得られた。

[分析SFC:カラム:Daicel Chiralpak OX-H 3 μm 100 \times 4.6mm; 溶離液:80%二酸化炭素、20%アセトニトリル; 温度:40 ; 流量:3ml/分; UV検出:210nm]

【0798】

アトロプ異性体1を最後に酢酸エチルおよびシクロヘキサンそれぞれ5mlに懸濁し、沈殿を濾別すると、実施例399の化合物494mg(理論値の17.8%、純度100%)が得られた。

【0799】

アトロプ異性体2を最後に酢酸エチルおよびシクロヘキサンそれぞれ5mlに懸濁し、沈殿を濾別すると、実施例400の化合物852mg(理論値の30.7%、純度100%)が得られた。母液を回転蒸発によって濃縮乾固し、順相クロマトグラフィー(シクロヘキサン-酢酸エチル勾配)によって精製すると、実施例400の化合物30.8mg(理論値の1%、純度100%)が得られた。

【0800】

実施例399

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(アトロプ異性体1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.83-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.41 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.00$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 545$ [M+H]⁺

【0801】

実施例400

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(アトロプ異性体2)

10

20

30

40

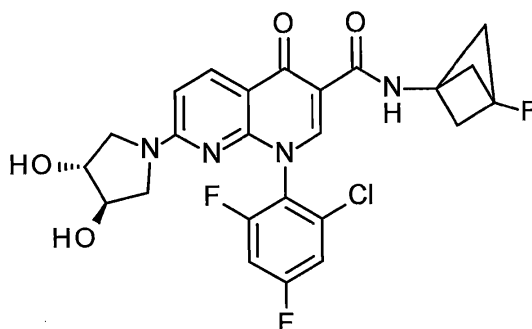
50

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).
LC-MS (方法1) : $R_t = 1.01$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 545$ [M+H]⁺

【0802】

実施例401

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-N-(3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド
【化427】



GP1により、実施例134Aの化合物50.0mg (純度99%、113 μmol)を、3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩18.7mg (136 μmol)と、ジメチルホルムアミド1.2ml中HATU51.6mg (136 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン69 μl (0.40mmol)の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液1mlおよびDMSO2.0mlで希釈し、溶液を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.1% ギ酸勾配 ; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物51.4mg (理論値の86%、純度99%)が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] : -0.008 (2.40), 0.008 (1.87), 2.073 (14.92), 2.094 (8.32), 2.475 (2.00), 2.988 (1.30), 3.019 (2.12), 3.044 (1.72), 3.178 (1.28), 3.201 (1.88), 3.331 (3.86), 3.587 (2.02), 3.607 (1.63), 3.913 (3.18), 4.039 (3.15), 5.135 (3.79), 5.223 (3.55), 6.731 (0.90), 6.741 (6.39), 6.754 (1.02), 6.763 (6.51), 7.677 (1.08), 7.689 (1.56), 7.700 (2.08), 7.712 (2.36), 7.724 (2.95), 7.753 (2.13), 8.232 (1.47), 8.237 (7.81), 8.259 (7.32), 8.599 (1.82), 8.641 (16.00), 10.305 (0.96), 10.447 (8.86).

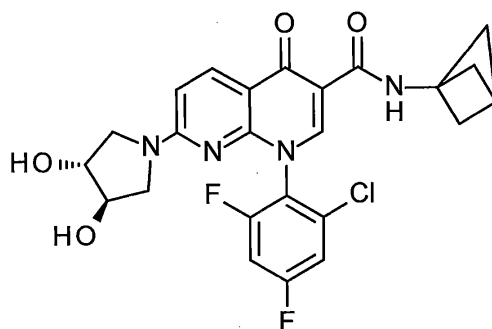
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.62$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 521$ [M+H]⁺

【0803】

実施例402

N-(ピシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)-1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化428】



10

GP1により、実施例134Aの化合物50.0mg(純度99%、113 μ mol)を、ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩16.2mg(136 μ mol)と、ジメチルホルムアミド1.2ml中HATU51.6mg(136 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン69 μ l(0.40mmol)の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液1mlおよびDMSO2.0mlで希釈し、溶液を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配;0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物38.4mg(理論値の67%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 2.073 (2.07), 2.094 (16.00), 2.475 (2.51), 5.132 (0.78), 6.731 (1.37), 6.754 (1.39), 8.232 (1.63), 8.254 (1.55), 8.599 (2.96), 10.305 (1.69).

20

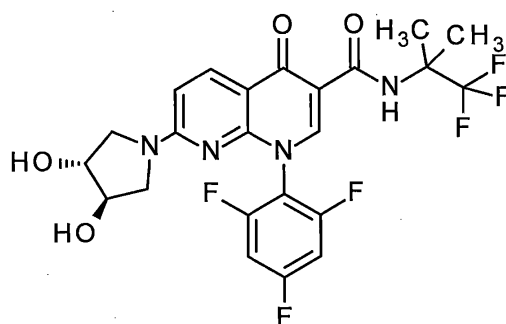
LC-MS(方法3): R_t = 1.64分; MS(ESIpos): m/z = 503 [M+H] $^+$

【0804】

実施例403

7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化429】



30

GP1により、実施例121Aの化合物100mg(純度30%、71.2 μ mol)を、1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-アミン10.9mg(85.4 μ mol)と、ジメチルホルムアミド0.72ml中HATU32mg(85 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン31.0 μ l(178 μ mol)の存在下で反応させた。混合物を1N塩酸水溶液1ml、水およびDMSO2.0mlで希釈し、溶液を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配;0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物25.1mg(理論値の66%、純度100%)が得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 0.008 (0.97), 1.633 (16.00), 2.073 (1.22), 3.051 (0.77), 3.083 (1.03), 3.225 (0.61), 3.235 (0.68), 3.257 (0.51), 3.266 (0.48), 3.348 (0.96), 3.593 (0.55), 3.602 (0

50

. 62) , 3 . 621 (0 . 51) , 3 . 630 (0 . 46) , 3 . 925 (0 . 94) , 4 . 047 (0 . 94) , 5 . 135 (1 . 35) , 5 . 143 (1 . 37) , 5 . 226 (1 . 35) , 5 . 235 (1 . 32) , 6 . 759 (1 . 96) , 6 . 782 (2 . 01) , 7 . 545 (0 . 72) , 7 . 565 (1 . 29) , 7 . 585 (0 . 73) , 8 . 266 (2 . 17) , 8 . 289 (2 . 07) , 8 . 739 (3 . 38) , 10 . 653 (2 . 85) .

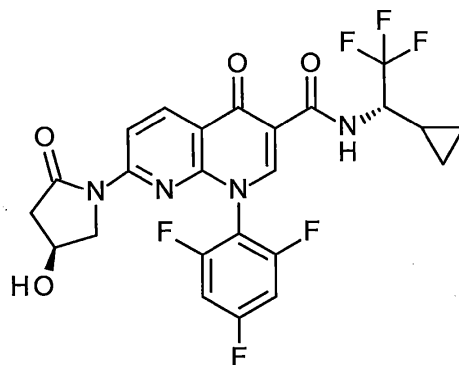
LC - MS (方法3) : $R_t = 1 . 71$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 531 [M+H]^+$

【 0 8 0 5 】

実施例404

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 4 3 0 】



GP2により、実施例126Aの化合物100mg (210 μ mol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン23 . 4mg (231 μ mol) と、1 , 4 - ジオキサン1 . 9ml中炭酸カリウム43 . 6mg (315 μ mol)、酢酸パラジウム (II) 2 . 4mg (11 μ mol) およびキサントホス12mg (21 μ mol) の存在下で反応させた。その後、N - アセチルシステイン100mgを添加し、混合物を室温で0 . 5時間攪拌した。酢酸エチル20mlを添加し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、乾燥させ、濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0 . 05% ギ酸勾配 ; 0 ~ 3分10% アセトニトリル ~ 22分55% アセトニトリル、~ 35分65% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル)

によって精製した。標記化合物60 . 9mg (理論値の53%、純度99%) が得られた。

^1H - NMR (400 MHz , DMSO - d_6) [ppm] : - 0 . 149 (1 . 32) , - 0 . 008 (11 . 84) , 0 . 008 (8 . 55) , 0 . 146 (1 . 10) , 0 . 342 (1 . 75) , 0 . 561 (2 . 41) , 0 . 578 (2 . 19) , 0 . 659 (1 . 53) , 1 . 147 (2 . 63) , 1 . 226 (1 . 75) , 2 . 327 (1 . 75) , 2 . 355 (2 . 41) , 2 . 366 (5 . 26) , 2 . 399 (2 . 63) , 2 . 670 (2 . 19) , 2 . 710 (5 . 26) , 2 . 916 (1 . 97) , 2 . 930 (2 . 19) , 2 . 959 (1 . 97) , 2 . 974 (1 . 75) , 3 . 289 (16 . 00) , 3 . 461 (2 . 63) , 3 . 490 (3 . 07) , 3 . 672 (1 . 97) , 3 . 684 (2 . 63) , 3 . 701 (2 . 19) , 3 . 714 (1 . 75) , 4 . 286 (1 . 75) , 4 . 416 (1 . 53) , 5 . 328 (5 . 26) , 5 . 338 (5 . 26) , 7 . 611 (2 . 63) , 8 . 531 (6 . 14) , 8 . 554 (7 . 67) , 8 . 709 (7 . 67) , 8 . 731 (6 . 14) , 9 . 062 (8 . 99) , 10 . 247 (3 . 29) , 10 . 271 (3 . 07) .

LC - MS (方法1) : $R_t = 1 . 04$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 541 [M+H]^+$

【 0 8 0 6 】

実施例405

N - [(1R) - 1 - シクロプロピル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [1 - ヒドロキシ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.81 - 7.64 (m, 2H), 6.83 - 6.67 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 0.5H), 3.71 - 3.39 (m, 2H), 3.26 - 3.03 (m, 1.5H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.72 - 1.50 (m, 2H), 1.07 - 0.91 (m, 4H), 0.49 - 0.37 (m, 1H).

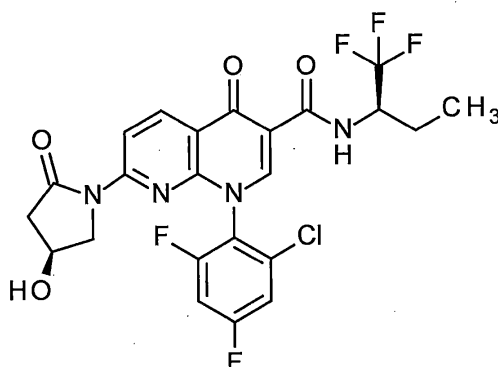
LC-MS (方法3) : R_t = 2.07分 ; MS (ESIpos) m/z 543 [M+H]⁺.

【0808】

実施例407

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化433】



GP2により、実施例136Aの化合物150mg (312 μmol) を、(4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン34.7mg (344 μmol) と、1,4-ジオキササン3.1ml中炭酸カリウム64.8mg (469 μmol)、酢酸パラジウム(II)7.0mg (31 μmol) およびキサントホス36mg (62 μmol) の存在下で反応させた。これに続いて、アセトニトリルで希釈し、濾過し、濃縮した。残渣をアセトニトリル3mlおよび水0.5mlに溶解し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、LM : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; 0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル、およびカラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、LM : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; 0~3分間10% アセトニトリル ~ 24分60% アセトニトリル ; ~ 35分65% アセトニトリル、~ 44分90% アセトニトリルおよびさらに12分90% アセトニトリル) によって2回精製した。標記化合物91.2mg (理論値の53%、純度99%) が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 1H), 1.03 - 0.94 (m, 3H).

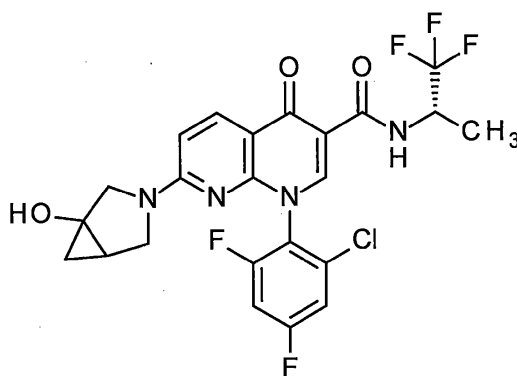
LC-MS (方法1) : R_t = 1.07分 ; MS (ESIpos) : m/z = 545 [M+H]⁺

【0809】

実施例408

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[1-ヒドロキシ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化434】



10

GP3により、実施例111Aの化合物150mg (322 μmol) を、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-オール塩酸塩52.7mg (354 μmol 、純度91%) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン196 μl (1.13 μmol) とジメチルホルムアミド3.2ml中で反応させた。反応溶液をアセトニトリル4mlおよび水0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; (0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物111.8mg (理論値の65%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.80-7.63 (m, 2H), 6.82-6.68 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5H), 5.93 (s, 0.5H), 4.94-4.82 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 0.5H), 3.70-3.39 (m, 2H), 3.26-3.02 (m, 1.5H), 1.70-1.50 (m, 1H), 1.40-1.35 (m, 3H), 1.06-0.99 (m, 1H), 0.47-0.38 (m, 1H).

LC-MS (方法3): R_t = 1.98分; MS (ESIpos) m/z 529 [M+H] $^+$.

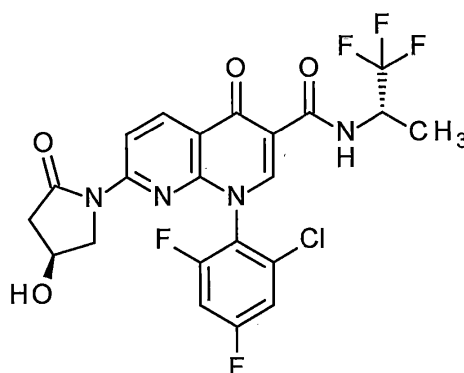
【0810】

実施例409

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化435】



40

GP2により、実施例111Aの化合物150mg (322 μmol) を、(4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン35.7mg (354 μmol) と、1,4-ジオキササン3.2ml中炭酸カリウム66.7mg (483 μmol)、酢酸パラジウム(II)7.2mg (32 μmol) およびキサントホス37mg (64 μmol) の存在下で反応させた。これに続いて、アセトニトリルで希釈し、濾過し、濃縮した。残渣をアセトニトリル3mlおよび水0.5mlに溶解し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、LM: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル、およびカラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、LM: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分間10

50

%アセトニトリル～24分60%アセトニトリル；～35分65%アセトニトリル、～44分90%アセトニトリルおよびさらに12分90%アセトニトリル)によって2回精製した。標記化合物55.7mg(理論値の32%、純度98%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.18 (d, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.42 - 1.37 (m, 3H).

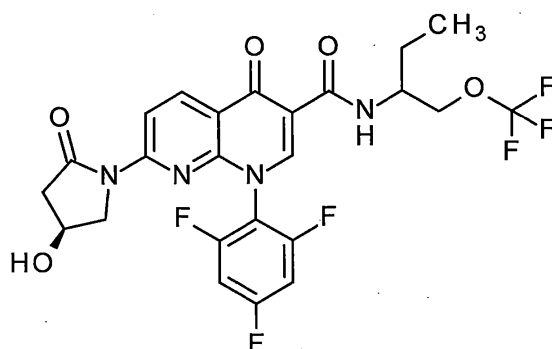
LC-MS (方法1) : $R_t = 1.01$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 531$ [M+H] $^+$

【0811】

実施例410

7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化436】



GP2により、実施例137Aの化合物188mg(381 μmol)を、(4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン38.5mg(381 μmol)と、1,4-ジオキササン3.8ml中炭酸カリウム79.0mg(572 μmol)、酢酸パラジウム(II)15mg(69 μmol)およびキサントホス79.4mg(137 μmol)の存在下で反応させた。これに続いて、アセトニトリルで希釈し、濾過し、濃縮した。残渣をアセトニトリル3mlおよび水0.5mlに溶解し、分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;0~3分10%アセトニトリル%、～35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物60.2mg(理論値の28%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 9.81 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 4H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.92$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 559$ [M+H] $^+$

標記化合物(ジアステレオマー混合物)60mgをキラルHPLC(分取HPLC:カラム:Daicel Chiralcel OZ-H 5 μm 250 \times 20mm;溶離液:20%エタノール、80%イソヘキサン;温度:25 ;流量20ml/分;UV検出:220nm)によってジアステレオマーに分離した。

これにより、(カラムからの溶出の順序で)ジアステレオマー1(99%de) $R_t = 1.77$ 分10.1mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 2.56$ 分21mg(98%de)が得られた。

[分析用HPLC:カラム:Daicel Chiralpak OZ-3 3 μm 20 \times 4.6mm;溶離液:80%エタノール、50%イソヘキサン;流量:1ml/分;UV検出:220nm]

ジアステレオマー1を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;(0~3分10%アセトニトリル～35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によってさらに精製すると、実施例411の標記化合物13.6mg(理論値の6.3%、純度99%)が得られた。

ジアステレオマー-2を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;(0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル))によってさらに精製すると、実施例412の標記化合物19.6mg(理論値の9.1%、純度99%)が得られた。

【0812】

実施例411

7-[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1 - (トリフルオロメトキシ)ブタン - 2 - イル] - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド(ジアステレオマー-1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 9.81 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 4H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.76 - 1.55 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

10

LC-MS(方法3): $R_t = 1.90$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 559$ [M+H] $^+$

【0813】

実施例412

7-[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1 - (トリフルオロメトキシ)ブタン - 2 - イル] - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド(ジアステレオマー-2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 9.81 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32 - 4.14 (m, 4H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

20

LC-MS(方法3): $R_t = 1.89$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 559$ [M+H] $^+$

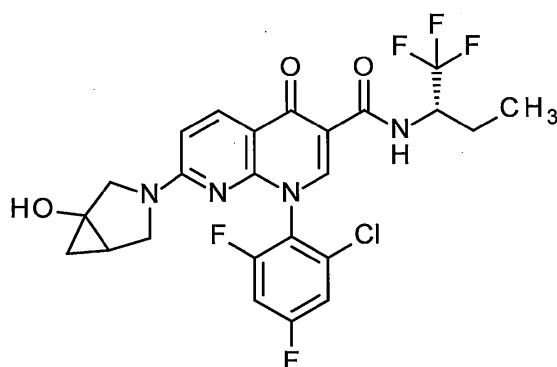
【0814】

実施例413

1 - (2 - クロロ - 4,6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [1 - ヒドロキシ - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ - 3 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

30

【化437】



40

GP3により、実施例108Cの化合物150mg(312 μ mol)を、3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - オール塩酸塩51.2mg(344 μ mol、純度91%)およびN,N - ジイソプロピルエチルアミン190 μ l(1.09mmol)とジメチルホルムアミド3.1ml中で反応させた。反応溶液をアセトニトリル1mlおよび水0.5mlで希釈し、分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;(0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル))によって精製すると、標記化合物100.5mg(理論値の59%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 10.42 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28

50

(d, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 6.84 - 6.67 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 4.80 - 4.66 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 0.5H), 3.71 - 3.38 (m, 2H), 3.26 - 3.02 (m, 1.5H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.72 - 1.48 (m, 2H), 1.07 - 0.92 (m, 4H), 0.48 - 0.37 (m, 1H).

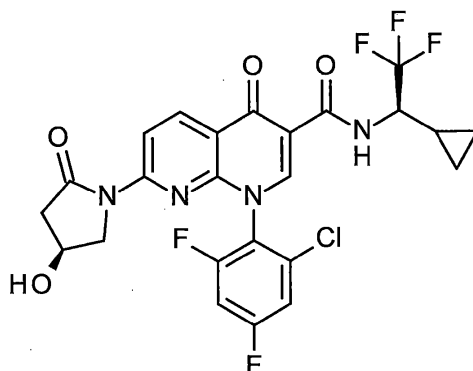
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.05$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 543 [M+H]⁺.

【0815】

実施例414

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-N-[(1R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド
【化438】

10



20

GP2により、実施例138Aの化合物150mg (305 μ mol)を、(4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン30.8mg (305 μ mol)と、1,4-ジオキササン2.8ml中炭酸カリウム63.2mg (457 μ mol)、酢酸パラジウム(II)12mg (55 μ mol)およびキサントホス63.5mg (110 μ mol)の存在下で反応させた。これに続いて、アセトニトリルで希釈し、濾過し、濃縮した。残渣をアセトニトリル3mlおよび水0.5mlに溶解し、分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 x 30mm、LM:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;0~3分10%アセトニトリル~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル、およびカラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 x 30mm、LM:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;0~3分間10%アセトニトリル~22分55%アセトニトリル;~35分65%アセトニトリル、およびさらに3分90%アセトニトリル)によって2回精製した。両実行からの生成物分画を合わせ、濃縮し、順相クロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール勾配)によって再度精製した。標記化合物58mg(理論値の34%、純度100%)が得られた。

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] = 10.27 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.66 - 4.35 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 1H), 0.71 - 0.51 (m, 3H), 0.39 - 0.31 (m, 1H).

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.08$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 557$ [M+H]⁺

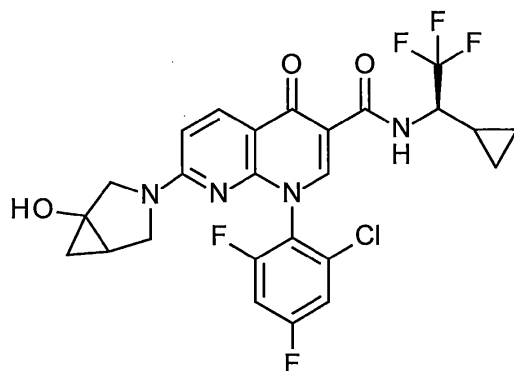
40

【0816】

実施例415

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-N-[(1R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化439】



10

GP3により、実施例138Aの化合物150mg (305 μ mol) を、3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (ラセミ体) 49.9mg (335 μ mol、純度91%) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン186 μ l (1.07mmol) とジメチルホルムアミド1.4ml中で反応させた。反応溶液をアセトニトリル4mlで希釈し、濾過し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリル) およびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物112mg (理論値の66%、純度100%) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 10.55 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 6.83 - 6.67 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 0.5H), 3.71 - 3.38 (m, 2H), 3.27 - 3.01 (m, 1.5H), 1.70 - 1.49 (m, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 1H), 1.07 - 0.98 (m, 1H), 0.71 - 0.29 (m, 5H).

20

LC - MS (方法3): R_t = 2.07分; MS (ESIpos) m/z 555 [M+H] $^+$.

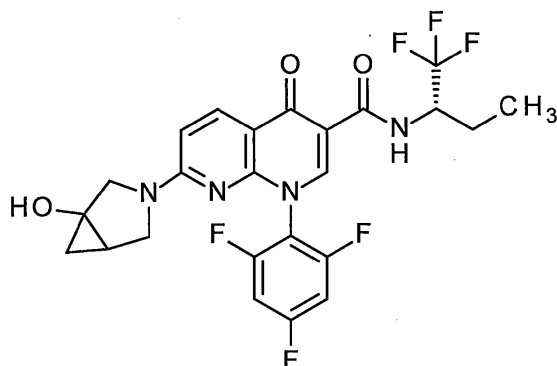
【0817】

実施例416

7 - [1 - ヒドロキシ - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ - 3 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

30

【化440】



40

GP3により、実施例115Aの化合物150mg (323 μ mol) を、3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (ラセミ体) 53.0mg (356 μ mol、純度91%) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン197 μ l (1.13mmol) とジメチルホルムアミド1.5ml中で反応させた。反応溶液をアセトニトリル0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリル) およびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物116mg (理論値の67%、純度99%) が得られた。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 10.40 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.65-7.49 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.08 (s, 0.5H), 5.96 (s, 0.5H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 0.5H), 3.71-3.40 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.71-1.49 (m, 2H), 1.07-0.91 (m, 4H), 0.49-0.41 (m, 1H).

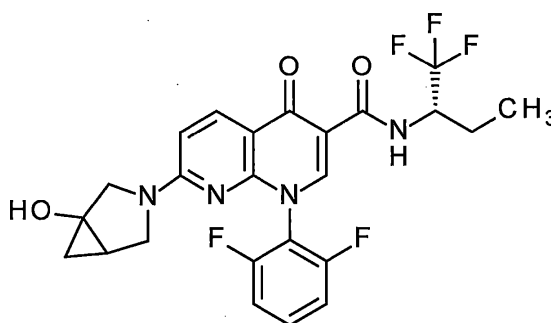
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.03$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 527 [M+H] $^+$.

【0818】

実施例417

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化441】



GP3により、実施例114Aの化合物100mg (224 μmol) を、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-オール塩酸塩 (ラセミ体) 50.1mg (336 μmol 、純度91%) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン137 μl (785 μmol) とジメチルホルムアミド2.2ml中で反応させた。反応溶液をアセトニトリル0.5mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05% 甲酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル~35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物86.4mg (理論値の75%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5H), 5.93 (s, 0.5H), 4.81-4.67 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 0.5H), 3.71-3.39 (m, 2H), 3.26-3.03 (m, 1.5H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70-1.47 (m, 2H), 1.06-0.92 (m, 4H), 0.48-0.37 (m, 1H).

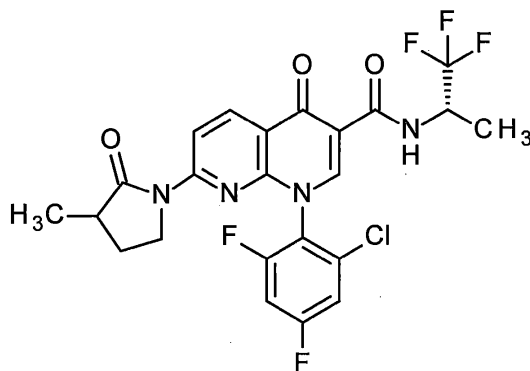
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.99$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 509 [M+H] $^+$.

【0819】

実施例418

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化 4 4 2】



10

GP2により、実施例111Aの化合物100mg (215 μ mol) を、メチルピロリジノン (ラセミ体) 23.4mg (236 μ mol) と、1,4-ジオキササン2ml中炭酸カリウム44.5mg (322 μ mol)、酢酸パラジウム (II) 8.7mg (39 μ mol) およびキサントホス45mg (77 μ mol) の存在下で反応させた。その後、混合物を1N塩酸水溶液0.5mlで酸性化し、混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタン8mlに溶解し、順相クロマトグラフィー (酢酸エチル-シクロヘキサン勾配) によって精製した。標記化合物78.9mg (理論値の69%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.18 (d, 1H), 9.04-9.02 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 4.97-4.86 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H), 1.17-1.11 (m, 3H)

20

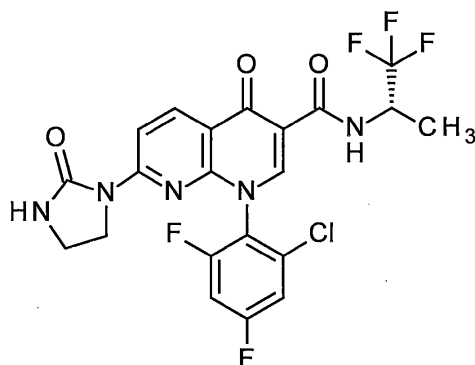
LC-MS (方法3) : R_t = 2.31分 ; MS (ESIpos) : m/z = 529 [M+H] $^+$

【0820】

実施例419

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 4 4 3】



30

40

GP2により、実施例111Aの化合物100mg (215 μ mol) を、イミダゾリジン-2-オン92.3mg (1.07mmol) と、1,4-ジオキササン6ml中炭酸カリウム44.5mg (322 μ mol)、酢酸パラジウム (II) 2.4mg (11 μ mol) およびキサントホス12mg (21 μ mol) の存在下で反応させた。その後、混合物を1N塩酸水溶液で酸性化し、混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタン8mlに溶解し、順相クロマトグラフィーによって精製した。標記化合物68.2mg (理論値の59%、純度95%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.28 (d, 1H), 8.96-8.94 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.78-7.64 (m, 3H), 4.97-4.85 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 3H).

50

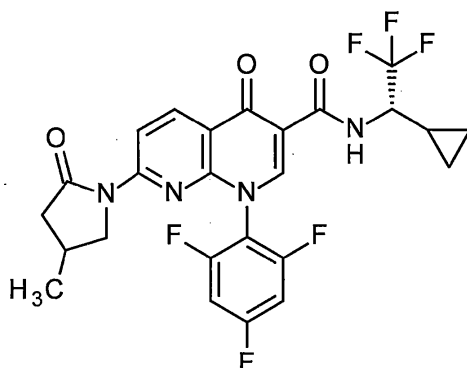
LC - MS (方法1) : $R_t = 1.00$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 516 [M+H]^+$

【0821】

実施例420

N - [(1R) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [4 - メチル - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化444】



10

GP2により、実施例126Aの化合物200mg (420 μ mol) を、4 - メチル - 2 - ピロリジノン (ラセミ体) 45.8mg (462 μ mol) と、1, 4 - ジオキサン3.7ml中炭酸カリウム87.1mg (631 μ mol)、酢酸パラジウム (II) 4.7mg (21 μ mol) およびキサントホス24mg (42 μ mol) の存在下で反応させた。その後、混合物を1N塩酸水溶液で酸性化し、混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタン8mlに溶解し、順相クロマトグラフィー (酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) によって精製した。生成物分画を合わせ、濃縮した。残渣をジエチルエーテル10ml中で2回攪拌し、デカントし、高真空下で乾燥させ、最後に分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; 0~3分10% アセトニトリル、~35分90% アセトニトリル、さらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物159.5mg (理論値の70%、純度99%) が得られた。

20

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.30 (dd, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.71 - 0.51 (m, 3H), 0.39 - 0.30 (m, 1H) .

30

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.30$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 539 [M+H]^+$

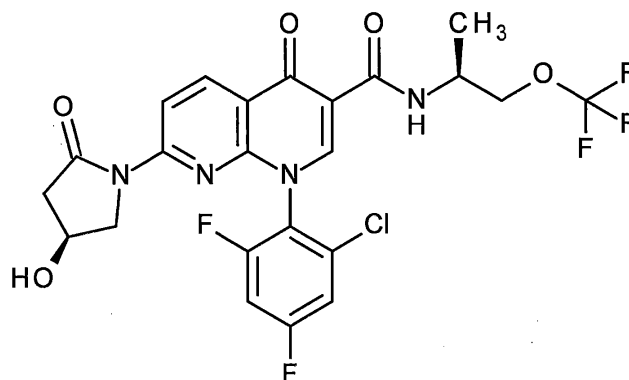
【0822】

実施例421

1 - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 - (トリフルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 4 4 5】



10

GP2により、実施例112Aの化合物80.0mg (161 μ mol) を、4-(4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン17.9mg (177 μ mol) と、1,4-ジオキササン1.6ml中炭酸カリウム33.4mg (242 μ mol)、酢酸パラジウム(II)1.8mg (8.1 μ mol) およびキサントホス9.3mg (16 μ mol) の存在下で反応させた。その後、N-アセチルシステイン80mgを添加し、混合物を室温で0.5時間攪拌した。酢酸エチル30mlを添加し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物15.2mg (理論値の17%、純度100%) が得られた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 9.85 (dd, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.42 - 4.14 (m, 4H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.27 (dd, 3H) .

LC-MS (方法1) : R_t = 0.98分; MS (ESIpos) : m/z = 561 [M+H] $^+$

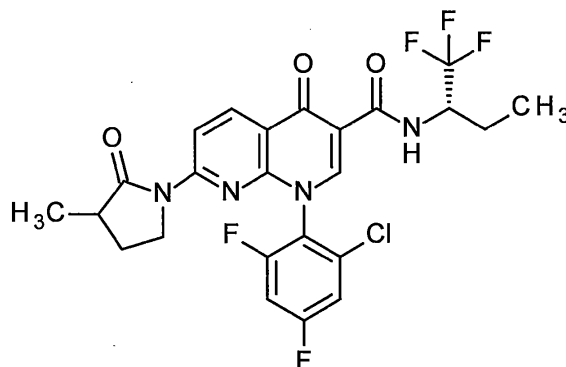
【0 8 2 3】

実施例422

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

30

【化 4 4 6】



40

GP2により、実施例108Cの化合物100mg (208 μ mol) を、メチルピロリジン-2-オン(ラセミ体)22.7mg (229 μ mol) と、1,4-ジオキササン1.9 μ l中炭酸カリウム43.2mg (312 μ mol)、酢酸パラジウム(II)8.4mg (37 μ mol) およびキサントホス43mg (75 μ mol) の存在下で反応させた。その後、混合物を1N塩酸水溶液0.5mlで酸性化し、混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタン5mlに溶解し、順相クロマトグラフィー(酢酸エチル-シクロヘキサン勾配)によって精製した。標記化合物67.5mg (理論値の59%、純度99%)

50

が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 3H) .

LC - MS (方法1) : R_t = 1.26分 ; MS (ESIpos) : m/z = 543 [M+H]⁺

【0824】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 46mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel Chiralpak IF 5 μm 250 \times 20mm ; 溶離液 : 15% エタノール、85% イソヘキサン ; 温度 : 30 ; 流量15ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

10

【0825】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (アトロプ異性体混合物) R_t = 8.71分35mgおよびジアステレオマー2 R_t = 9.96 / 10.69分16mg (99% de、アトロプ異性体混合物) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel Chiralpak IC 5 μm 250 \times 4.6mm ; 溶離液 : 20% エタノール、80% イソヘキサン ; 流量 : 1ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV検出 : 220nm]

【0826】

ジアステレオマー2を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例423の標記化合物13.6mg (理論値の12%、純度99%) が得られた。

20

【0827】

ジアステレオマー1をキラル分取HPLC (カラム : Daicel Chiralpak IC 5 μm 250 \times 20mm ; 溶離液 : 25% エタノール、75% イソヘキサン ; 温度 : 25 ; 流量 : 15ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってもう一度精製したら、カラムからの溶出の順序で以下が得られた : アトロプ異性体1 (99% de) R_t = 10.21分10mgおよびアトロプ異性体2 R_t = 11.11分11mg (96% de)。

【0828】

アトロプ異性体1を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例424の標記化合物7.8mg (理論値の6.8%、純度99%) が得られた。

30

【0829】

アトロプ異性体2を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; (0~3分10% アセトニトリル ~ 35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例425の標記化合物7.9mg (理論値の6.9%、純度99%) が得られた。

【0830】

実施例423

40

1 - (2 - クロロ - 4,6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.01 - 0.93 (m, 3H) .

LC - MS (方法1) : R_t = 1.25分 ; MS (ESIpos) : m/z = 543 [M+H]⁺

【0831】

50

実施例424

1 - (2 - クロロ - 4,6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (アトロブ異性体1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 3H).

LC - MS (方法1) : R_t = 1.26分 ; MS (ESIpos) : m/z = 543 [M+H] $^+$

【0832】

実施例425

1 - (2 - クロロ - 4,6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (アトロブ異性体2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.03 - 0.94 (m, 3H).

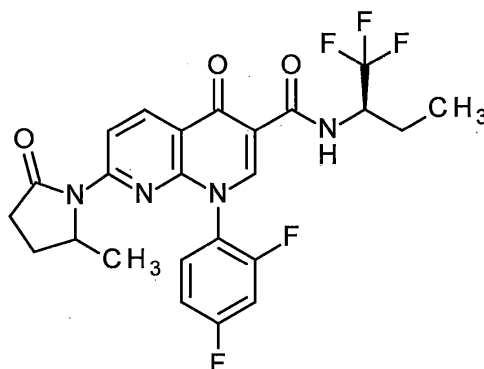
LC - MS (方法1) : R_t = 1.26分 ; MS (ESIpos) : m/z = 543 [M+H] $^+$

【0833】

実施例426

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [2 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化447】



GP2により、実施例67Aの化合物200mg (449 μmol) を、5 - メチルピロリジン - 2 - オン (ラセミ体) 48.9mg (494 μmol) と、1,4 - ジオキサン4.4ml中炭酸カリウム93.0mg (673 μmol)、酢酸パラジウム(II) 5.0mg (22 μmol) およびキサントホス26mg (45 μmol) の存在下で反応させた。その後、N - アセチルシステイン80mgを添加し、混合物を室温でさらに30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル30mlと混和し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; 0 - 3分10% アセトニトリル、~35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物120mg (理論値の53%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m

10

20

30

40

50

, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 1.07 (d, 1.5H), 0.98 (t, 3H), 0.92 (d, 1.5H).

LC-MS (方法1): $R_t = 1.17$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 509 [M+H]^+$

【0834】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 120mgをキラルHPLC (分取HPLC: カラム: Daicel Chiralpak AZ-H 5 μ m 250 \times 30mm; 溶離液: 60% エタノール、40% イソヘキサン; 温度: 23; 流量50ml/分; UV検出: 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0835】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (99% de) $R_t = 1.41$ 分およびジアステレオマー2 (99% de) $R_t = 2.24$ 分が得られた。

[分析HPLC: カラム: Daicel Chiralpak AZ-3 3 μ m 50 \times 4.6mm; 溶離液: 50% エタノール、50% イソヘキサン; 流量: 1ml/分; UV検出: 220nm]

【0836】

ジアステレオマー1を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル~35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例427の標記化合物41mg (理論値の18%、純度99%) が得られた。

【0837】

ジアステレオマー2を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05% ギ酸勾配; (0~3分10% アセトニトリル~35分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例428の標記化合物35.6mg (理論値の16%、純度99%) が得られた。

【0838】

実施例427

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-メチル-5-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.07 (d, 1.5H), 0.98 (t, 3H), 0.92 (d, 1.5H).

LC-MS (方法1): $R_t = 1.17$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 509 [M+H]^+$

【0839】

実施例428

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[2-メチル-5-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.25 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.74 - 1.59 (m, 2H), 1.08 (d, 1.5H), 0.98 (t, 3H), 0.93 (d, 1.5H).

LC-MS (方法1): $R_t = 1.17$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 509 [M+H]^+$

【0840】

実施例429

1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2-トリフルオロエチル]-7-[4-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

した。生成物含有分画を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をTHF1.5mlに溶解し、氷浴で冷却しながら、トリス(ジメチルアミノ)硫黄トリメチルシリルジフルオリド57.5mg(198 μ mol)を添加した。混合物を室温でさらに1時間攪拌した。水15mlを反応溶液に添加し、反応溶液を酢酸エチル15mlで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過および濃縮した。標記化合物12mg(理論値の10%、純度90%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.13 (dd, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 4.84 - 4.69 (m, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 0.5H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 0.5H), 2.19 - 1.83 (m, 3H), 1.75 - 1.58 (m, 1H), 1.02 - 0.93 (m, 3H).

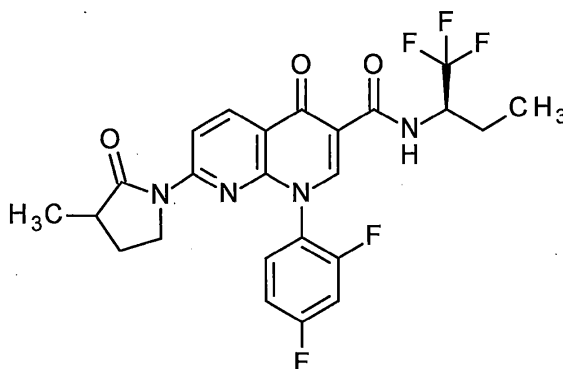
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.96 / 1.99$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 559$ [M+H] $^+$

【0842】

実施例431

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化450】



GP2により、実施例67Aの化合物150mg(336 μ mol)を3-メチルピロリジノン36.7mg(370 μ mol)と、1,4-ジオキサン3.4ml中炭酸カリウム69.8mg(505 μ mol)、酢酸パラジウム(II)3.8mg(17 μ mol)およびキサントホス19mg(34 μ mol)の存在下で反応させた。その後、反応混合物を濃縮し、水と混和し、1M塩酸水溶液で酸性化した。混合物を酢酸エチル20mlで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィー(酢酸エチル-シクロヘキサン勾配)によって精製した。標記化合物113mg(理論値の66%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 1H), 2.83 - 2.68 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.73 - 1.52 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

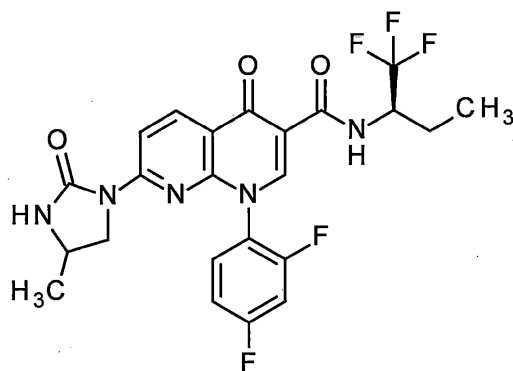
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.32$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 509$ [M+H] $^+$

【0843】

実施例432

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-1)

【化451】



10

GP2により、実施例67Aの化合物250mg (561 μmol) を、4-メチルイミダゾリジン-2-オン(ラセミ体) 61.7mg (617 μmol) と、1,4-ジオキサソ5ml中炭酸カリウム116mg (841 μmol)、酢酸パラジウム(II) 6.3mg (28 μmol) およびキサントホス32mg (56 μmol) の存在下で反応させた。その後、N-アセチルシステイン250mgを添加し、混合物を室温でさらに30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル30mlと混和し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をアセトニトリル4mlに溶解し、分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。順相クロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール95/5)および別の分取HPLCによって精製をさらに行った。

20

粗生成物(ジアステレオマーおよび位置異性体混合物) 35mgをキラルHPLC(分取HPLC: カラム: Daicel Chiralpak AD-H 5 μm 250 \times 20mm; 溶離液: 20%エタノール、80%イソヘキサン; 温度: 30 ; 流量15ml/分; UV検出: 220nm)によって位置異性体およびジアステレオマーに分離した。

[分析HPLC: カラム: Daicel Chiralpak IB 5 μm 250 \times 4.6mm; 溶離液: 15%エタノール、85%イソヘキサン; 流量: 1ml/分; 温度: 25 $^{\circ}\text{C}$; UV検出: 220nm]

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 標記化合物(ジアステレオマー-1 99% de) $R_t = 10.21$ 分10mg、実施例433のジアステレオマー-2 (99% de) $R_t = 12.52$ 分10mg、および実施例434の位置異性体(ジアステレオマー混合物) $R_t = 10.93/14.93$ 分4mgが得られた。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.83-4.69 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 3H), 0.97 (t, 3H) .

LC-MS(方法1): $R_t = 1.05$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 510$ [M+H] $^+$

【0844】

実施例433

40

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.13-3.02 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 3H), 0.97 (t, 3H) .

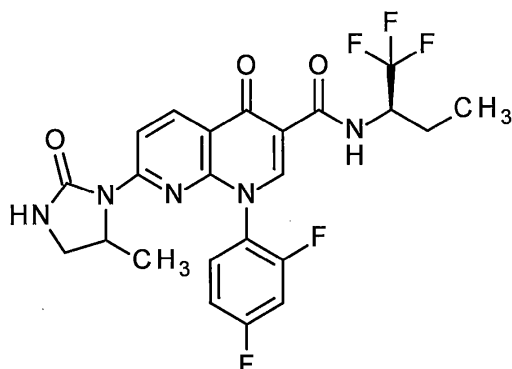
LC-MS(方法1): $R_t = 1.05$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 510$ [M+H] $^+$

【0845】

50

実施例434

1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [5 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1,1,1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)
【化452】



10

標記化合物を実施例432の位置異性体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.82 - 8.78 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 2.91 (dd, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.08 (d, 1.5H), 0.98 (t, 3H), 0.92 (d, 1.5H).

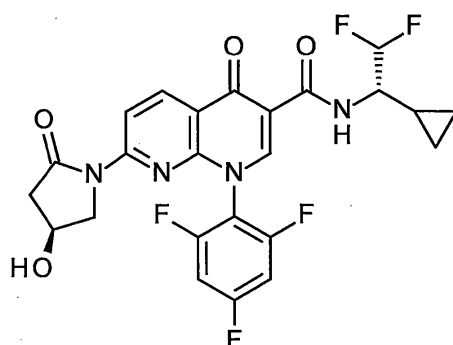
20

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.04$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 510$ [M+H]⁺

【0846】

実施例435

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2,2 - ジフルオロエチル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化453】



30

GP1により、実施例117Aの化合物40mg (95 μmol) を、実施例140Dの化合物16.5mg (105 μmol) と、ジメチルホルムアミド0.55ml中HATU36mg (95 μmol) およびN,N - ジイソプロピルエチルアミン40.0 μl (229 μmol) の存在下で反応させた。反応混合物を1N塩酸水溶液1mlで酸性化し、アセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm 、125 x 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.1% 酢酸勾配 ; 0~5分10% アセトニトリル、14分にわたって~90% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物36.9mg (理論値の72%、純度97.5%) が得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 6.25 (dt, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.16 - 1.04 (m, 1H), 0.63 - 0.41 (m, 3H)

50

) , 0 . 37 - 0 . 29 (m , 1H) .

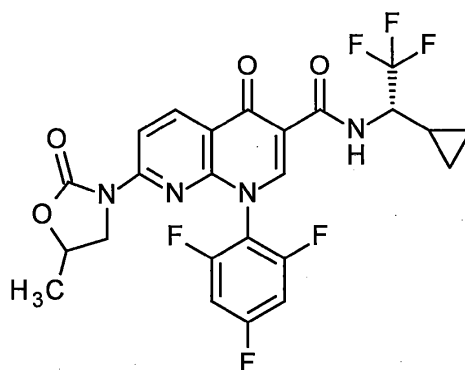
LC - MS (方法3) : $R_t = 1 . 74$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 523 [M+H]^+$.

【 0 8 4 7 】

実施例436

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【 化 4 5 4 】



10

20

GP2により、実施例126Aの化合物50.0mg (105 μ mol)を、5 - メチル - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (ラセミ体) 12.8mg (126 μ mol)と、1 , 4 - ジオキサン0.7ml中炭酸カリウム21.8mg (158 μ mol)、酢酸パラジウム (II) 2.4mg (11 μ mol)およびキサントホス12mg (21 μ mol)の存在下で反応させた。その後、混合物を1N塩酸水溶液0.1mlおよびアセトニトリル3mlで希釈し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% 酢酸勾配 ; 0 ~ 3分10%アセトニトリル、~ 35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物40.4mg (理論値の70%、純度99%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 0.71 - 0.52 (m, 3H), 0.39 - 0.30 (m, 1H) .

30

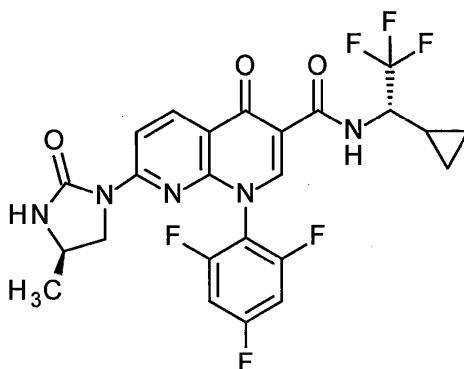
LC - MS (方法3) : $R_t = 2 . 18$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 541 [M+H]^+$.

【 0 8 4 8 】

実施例437

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(4R) - 4 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 4 5 5 】



40

50

実施例141Bの化合物168mg (268 μ mol) のジメチルホルムアミド5.9ml中溶液に、室温で、炭酸カリウム37.0mg (268 μ mol) および1,1'-カルボニルジイミダゾール109mg (699 μ mol) を添加した。混合物をさらに48時間攪拌した。その後、混合物を1N塩酸水溶液0.1mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物122mg (理論値の77%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.35 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 1H), 1.12 (d, 3H), 0.71-0.50 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

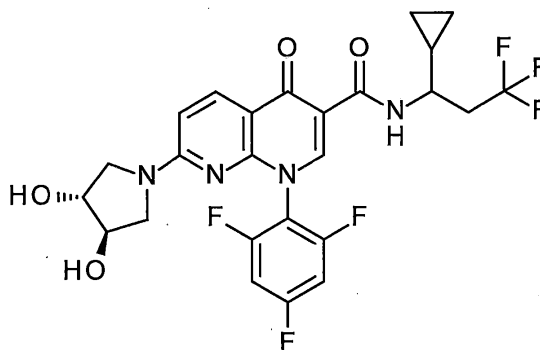
LC-MS (方法3) : R_t = 2.04分; MS (ESIpos) : m/z = 540 [M+H] $^+$.

【0849】

実施例438

N-[1-シクロプロピル-3,3,3-トリフルオロプロピル]-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化456】



GP1により、実施例121Aの化合物100mg (237 μ mol) を、1-シクロプロピル-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-アミン塩酸塩 (ラセミ体) 54.0mg (285 μ mol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU108mg (285 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン104 μ l (593 μ mol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液2mlおよびDMSO2mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~15分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物111mg (理論値の84%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 10.14 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.85-2.59 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 1H), 0.57-0.43 (m, 2H), 0.39-0.24 (m, 2H).

LC-MS (方法1) : R_t = 0.91分; 557 [M+H] $^+$.

【0850】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 110mgをキラルHPLC (分取HPLC: カラム: Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m 250 \times 20mm; 溶離液: 20%エタノール、80%n-ヘプタン; 温度: 23 ; 流量20ml/分; UV検出: 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0851】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)ジアステレオマー1 (99%de) R_t = 2.49分38.7mgおよびジアステレオマー2 R_t = 3.09分41.0mg (92%de) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel IE - 3 5 μ m 50 \times 4 . 6mm ; 溶離液 : 20% エタノール、80% イソヘキサン ; UV検出 : 220nm] 。

【 0 8 5 2 】

ジアステレオマー-1を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0 . 1% ギ酸勾配 ; (0 ~ 5分10% アセトニトリル、14分にわたって ~ 90% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例439の標記化合物35 . 4mg (理論値の27%、純度100%) が得られた。

【 0 8 5 3 】

ジアステレオマー-2を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0 . 1% ギ酸勾配 ; (0 ~ 5分10% アセトニトリル、14分にわたって ~ 90% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例440の標記化合物37 . 1mg (理論値の28%、純度100%) が得られた。

10

【 0 8 5 4 】

実施例439

N - [1 - シクロプロピル - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル] - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10 . 14 (d, 1H) , 8 . 70 (s, 1H) , 8 . 27 (d, 1H) , 7 . 60 - 7 . 51 (m, 2H) , 6 . 76 (d, 1H) , 5 . 23 (d, 1H) , 5 . 14 (d, 1H) , 4 . 05 (br . s, 1H) , 3 . 92 (br . s, 1H) , 3 . 84 - 3 . 74 (m, 1H) , 3 . 65 - 3 . 57 (m, 1H) , 3 . 25 (dd, 1H) , 3 . 06 (d, 1H) , 2 . 85 - 2 . 60 (m, 2H) , 1 . 20 - 1 . 10 (m, 1H) , 0 . 57 - 0 . 43 (m, 2H) , 0 . 39 - 0 . 25 (m, 2H) .

20

LC - MS (方法1) : R_t = 0 . 90分 ; 557 [M + H] $^+$.

【 0 8 5 5 】

実施例440

N - [1 - シクロプロピル - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル] - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-2)

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 10 . 14 (d, 1H) , 8 . 70 (s, 1H) , 8 . 26 (d, 1H) , 7 . 60 - 7 . 51 (m, 2H) , 6 . 76 (d, 1H) , 5 . 23 (d, 1H) , 5 . 14 (d, 1H) , 4 . 05 (br . s, 1H) , 3 . 92 (br . s, 1H) , 3 . 83 - 3 . 74 (m, 1H) , 3 . 64 - 3 . 57 (m, 1H) , 3 . 25 (dd, 1H) , 3 . 07 (d, 1H) , 2 . 82 - 2 . 60 (m, 2H) , 1 . 20 - 1 . 10 (m, 1H) , 0 . 57 - 0 . 43 (m, 2H) , 0 . 39 - 0 . 25 (m, 2H) .

30

LC - MS (方法1) : R_t = 0 . 90分 ; 557 [M + H] $^+$.

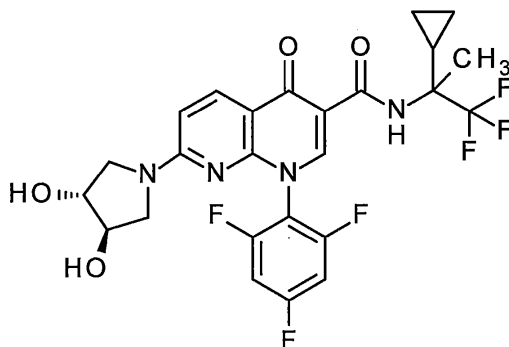
【 0 8 5 6 】

実施例441

N - [2 - シクロプロピル - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

40

【化 4 5 7】



10

GP1により、実施例121Aの化合物100mg (237 μ mol) を、2-シクロプロピル-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(ラセミ体) 36.3mg (237 μ mol) と、ジメチルホルムアミド3.3ml中HATU108mg (285 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン104 μ l (593 μ mol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液1mlおよびDMSO2mlで希釈し、分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~15分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物71.1mg(理論値の54%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.38 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.45-1.37 (m, 1H), 0.72-0.66 (m, 1H), 0.59-0.46 (m, 3H).

LC-MS(方法1): R_t = 0.96分; 557 [M+H] $^+$ 。

【0857】

標記化合物(ジアステレオマー混合物) 70mgをキラルHPLC(分取HPLC: カラム: Daicel Chiralpak IB 5 μ m 250 \times 20mm; 溶離液: 25%イソプロパノール、75%*n*-ヘプタン; 温度: 30; 流量15ml/分; UV検出: 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0858】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)ジアステレオマー1(99%de) R_t = 4.61分33.0mgおよびジアステレオマー2 R_t = 5.24分32.0mg(98.5%de) が得られた。

[分析HPLC: カラム: Daicel Chiralpak IB 5 μ m 250 \times 4.6mm; 溶離液: 30%イソプロパノール、70%*n*-ヘプタン; 流量: 1.0ml/分; 温度: 35; UV検出: 220nm]

【0859】

ジアステレオマー1を分取HPLC(0.1%ギ酸; 水-アセトニトリル勾配) によってさらに得ると、実施例442の標記化合物29.2mg(理論値の22%、純度100%) が得られた。

【0860】

ジアステレオマー2を分取HPLC(0.1%ギ酸; 水-アセトニトリル勾配) によってさらに得ると、実施例443の標記化合物30.7mg(理論値の23%、純度100%) が得られた。

【0861】

実施例442

N-[2-シクロプロピル-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.38 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.45-1.36 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H), 0.

50

60 - 0.45 (m, 3H) .

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.82$ 分 ; 557 [M+H]⁺ .

【 0 8 6 2 】

実施例443

N - [2 - シクロプロピル - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー)

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 10.38 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 0.73 - 0.64 (m, 1H), 0.61 - 0.45 (m, 3H) .

10

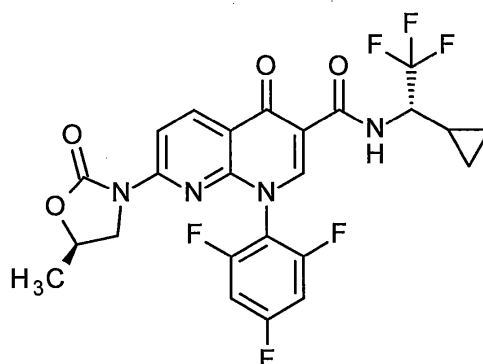
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.82$ 分 ; 557 [M+H]⁺ .

【 0 8 6 3 】

実施例444

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(5R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 4 5 8】

20



30

実施例378の化合物137mg (266 μmol) のジメチルホルムアミド5.9ml中溶液に、室温で1, 1' - カルボニルジイミダゾール108mg (666 μmol) を添加した。混合物をさらに6日間攪拌した。その後、混合物を1N塩酸水溶液0.1mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配 ; 0 ~ 3分10%アセトニトリル、~ 35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物90mg (理論値の62%、純度99%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 0.72 - 0.52 (m, 3H), 0.39 - 0.31 (m, 1H), a resonance under the water signal .

40

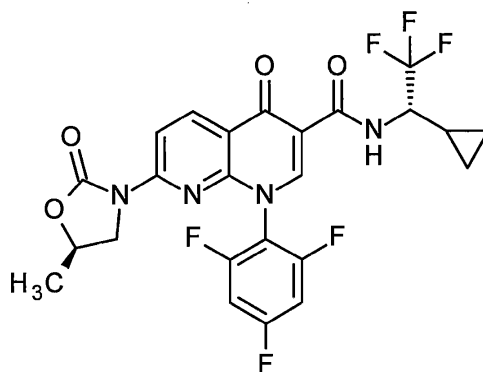
LC - MS (方法3) : $R_t = 2.20$ 分 ; MS (ESIpos) : m/z = 541 [M+H]⁺ .

【 0 8 6 4 】

実施例445

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化459】



10

実施例142Aの化合物114mg (222 μ mol) のジメチルホルムアミド4.9ml中溶液に、室温で1,1'-カルボニルジイミダゾール126mg (775 μ mol) を添加した。混合物をさらに7日間攪拌した。その後、混合物を1N塩酸水溶液0.1mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物45.2mg (理論値の37%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.47-4.34 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-0.52 (m, 3H), 0.39-0.32 (m, 1H), a resonance under the water signal.

20

LC-MS (方法1): R_t = 1.18分; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H] $^+$.

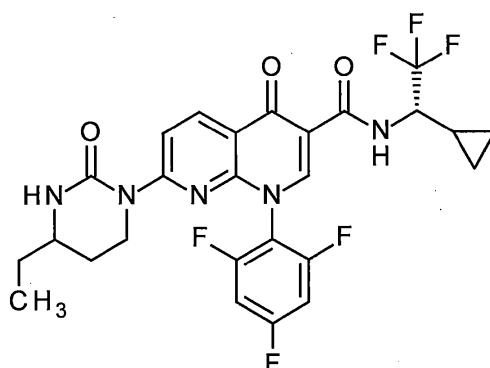
【0865】

実施例446

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[4-エチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

30

【化460】



40

GP2により、実施例126Aの化合物100mg (210 μ mol) を、4-エチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (ラセミ体) 29.6mg (231 μ mol) と、1,4-ジオキサソ-2.1ml中炭酸カリウム43.6mg (315 μ mol)、酢酸パラジウム(II) 4.7mg (21 μ mol) およびキサントホス24mg (42 μ mol) の存在下で反応させた。その後、混合物をアセトニトリル3mlおよび水2mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分15%アセトニトリル、~15分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物24.3mg (理論値の20%、純度100%) が得られた。

50

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.41 - 1.18 (m, 2H), 0.85 (t, 3H), 0.71 - 0.51 (m, 3H), 0.39 - 0.31 (m, 1H).

LC-MS (方法3) : R_t = 2.15分 ; MS (ESIpos) : m/z = 568 [M+H]⁺.

【0866】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 24mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel Chiralpak AZ - H 5 μm 250 \times 30mm ; 溶離液 : 50%エタノール、50%*n*-ヘプタン ; 温度 : 23 ; 流量50ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

10

【0867】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (化合物447、99%de、純度100%) R_t = 1.23分5.6mgおよびジアステレオマー2 R_t = 1.63分9.9mg (化合物448、99%de、純度100%) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel Chiralpak AZ - 3 3 μm 50 \times 4.6mm ; 溶離液 : 50%エタノール、50%イソヘキサン ; 流量 : 1.0ml / 分 ; UV検出 : 220nm]

【0868】

実施例447

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [4 - エチル - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー1)

20

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.18 (m, 2H), 0.85 (t, 3H), 0.71 - 0.49 (m, 3H), 0.39 - 0.30 (m, 1H).

LC-MS (方法1) : R_t = 1.16分 ; MS (ESIpos) : m/z = 568 [M+H]⁺.

【0869】

実施例448

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [4 - エチル - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー2)

30

^1H -NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.11 (m, 2H), 0.85 (t, 3H), 0.71 - 0.50 (m, 3H), 0.39 - 0.30 (m, 1H).

LC-MS (方法1) : R_t = 1.16分 ; MS (ESIpos) : m/z = 568 [M+H]⁺.

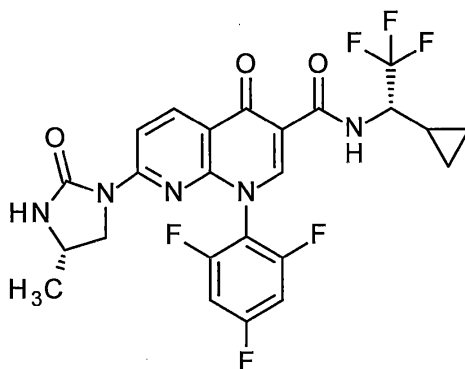
40

【0870】

実施例449

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(4S) - 4 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 6 1】



10

実施例143Bの化合物184mg (292 μmol) のジメチルホルムアミド6.4ml中溶液に、室温で炭酸カリウム40.4mg (292 μmol) および1,1'-カルボニルジイミダゾール119mg (731 μmol) を添加した。混合物をさらに48時間攪拌した。その後、混合物を1N塩酸水溶液0.2mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物111mg (理論値の70%、純度99%) が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.35 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 4.47-4.34 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.71-0.50 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

20

LC-MS (方法1): R_t = 1.10分; MS (ESIpos): m/z = 540 [M+H] $^+$.

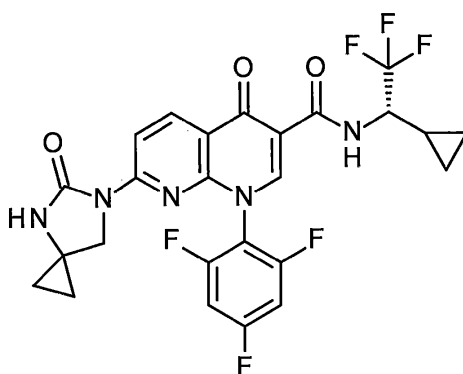
【0 8 7 1】

実施例450

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-オキソ-7-(5-オキソ-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 4 6 2】

30



40

実施例144Bの化合物183mg (243 μmol) のジメチルホルムアミド5.4ml中溶液に、室温で炭酸カリウム67.1mg (486 μmol) および1,1'-カルボニルジイミダゾール98.5mg (607 μmol) を添加した。混合物をさらに6時間攪拌した。その後、混合物を1N塩酸水溶液0.2mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物116mg (理論値の86%、純度99%) が得られた。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.34 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 4.47-4.34 (

50

m, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 0.82 - 0.50 (m, 7H), 0.39 - 0.30 (m, 1H).

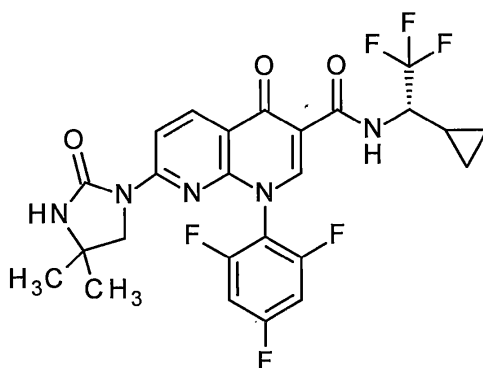
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.08$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 552 [M+H]^+$.

【0872】

実施例451

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-(4,4-ジメチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化463】



10

20

実施例145Bの化合物190mg (251 μ mol) のジメチルホルムアミド5.5ml中溶液に、室温で炭酸カリウム69.4mg (502 μ mol) および1,1'-カルボニルジイミダゾール102mg (628 μ mol) を添加した。混合物をさらに4日間攪拌した。1,1'-カルボニルジイミダゾールおよび炭酸カリウムそれぞれさらに1当量を添加し、混合物を室温でさらに48時間攪拌した。その後、混合物を0.5M塩酸25mlおよび酢酸エチル50mlで希釈した。相を分離し、水相を酢酸エチル25mlで3回抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を1N塩酸水溶液0.2mlおよびアセトニトリル1mlに溶解し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配 ; 0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物39.7mg (理論値の28%、純度99%) が得られた。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.35 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 1.28 - 1.14 (m, 7H), 0.70 - 0.50 (m, 3H), 0.39 - 0.29 (m, 1H).

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.07$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 554 [M+H]^+$.

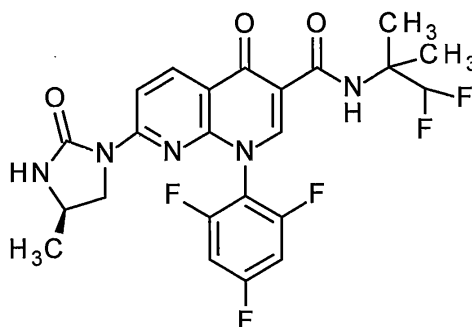
【0873】

実施例452

N-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-[(4R)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

40

【化464】



10

GP1により、実施例146Dの化合物100mg (232 μ mol、純度97%)を、1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-アミン塩酸塩40.5mg (278 μ mol)と、ジメチルホルムアミド6.2ml中HATU106mg (278 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン101 μ l (580 μ mol)の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液およびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配；0~3分10%アセトニトリル、~15分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。標記化合物47mg (理論値の40%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.12 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 6.43 (t, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.12 (d, 3H)

20

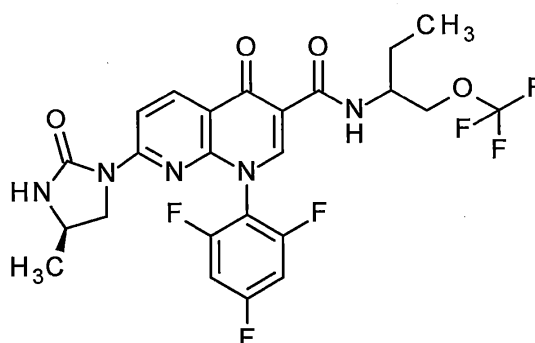
LC-MS (方法3): $R_t = 1.94$ 分; 510 [M+H] $^+$ 。

【0874】

実施例453

7-[(4R)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化465】



40

GP1により、実施例146Dの化合物100mg (232 μ mol、純度97%)を、1-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-アミン塩酸塩53.9mg (278 μ mol)と、ジメチルホルムアミド2.3ml中HATU106mg (278 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン101 μ l (580 μ mol)の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液でpH1に調整し、水20mlで希釈し、酢酸エチル20mlで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣をアセトニトリル、DMSO、ジオキサソールおよびTHFに部分的に溶解した。不溶性成分を吸引濾別したら、標記化合物(109mg、理論値の84%、純度100%)に相当した。母液を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~15分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。

50

生成物分画を合わせ、濃縮および凍結乾燥した。標記化合物56.8mg(理論値の44%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 9.89 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 3H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 1.76 - 1.53 (m, 2H), 1.13 (d, 3H), 0.95 (t, 3H).

LC-MS (方法3): $R_t = 2.03$ 分; 558 [M+H] $^+$ 。

【0875】

標記化合物(ジアステレオマー混合物)166mgをキラルHPLC(分取HPLC: カラム: YMC Chiralart Cellulose SA 5 μm 250 \times 30mm; 溶離液: 20% イソプロパノール、80% n-ヘプタン; 温度: 30; 流量30ml/分; UV検出: 220nm)によってジアステレオマーに分離した。

10

【0876】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)ジアステレオマー1(99%de) $R_t = 7.09$ 分27mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 7.87$ 分28mg(98%de)が得られた。

[分析HPLC: カラム: YMC Chiralart Amylose SA 5 μm 250 \times 4.6mm; 溶離液: 20% イソプロパノール、80% n-ヘプタン; 流量: 1.0ml/分; 温度30; UV検出: 220nm]

【0877】

ジアステレオマー1を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配; (0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル))によってさらに精製すると、実施例454の標記化合物26.5mg(理論値の20%、純度99%)が得られた。

20

【0878】

ジアステレオマー2を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配; (0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル))によってさらに精製すると、実施例455の標記化合物26.5mg(理論値の20%、純度99%)が得られた。

【0879】

実施例454

7-[(4R) - 4 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 - (トリフルオロメトキシ)ブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド(ジアステレオマー1)

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 9.89 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 4.25 - 4.13 (m, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 1.75 - 1.53 (m, 2H), 1.12 (d, 3H), 0.95 (t, 3H).

LC-MS (方法3): $R_t = 2.04$ 分; 558 [M+H] $^+$ 。

【0880】

実施例455

7-[(4R) - 4 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 - (トリフルオロメトキシ)ブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド(ジアステレオマー2)

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 9.89 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 3H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 1.75 - 1.53 (m, 2H), 1.13 (d, 3H), 0.95 (t, 3H).

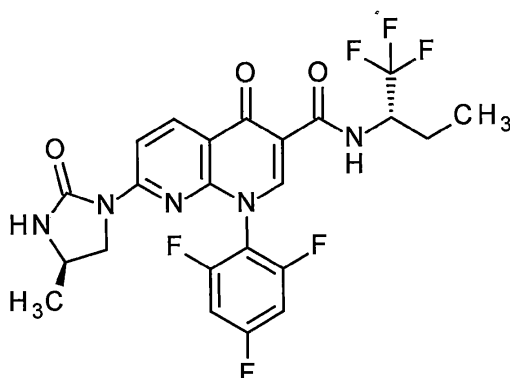
LC-MS (方法3): $R_t = 2.03$ 分; 558 [M+H] $^+$ 。

【0881】

50

実施例456

7 - [(4R) - 4 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 4 6 6】



10

GP1により、実施例146Dの化合物100mg (232 μmol、純度97%)を、(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - アミン塩酸塩45.5mg (278 μmol)と、ジメチルホルムアミド2.3ml中HATU106mg (278 μmol)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン101 μl (580 μmol)の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液およびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~15分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。生成物分画を合わせ、濃縮および凍結乾燥した。標記化合物57.8mg (理論値の47%、純度100%)が得られた。

20

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 4.83 - 4.68 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.98 (t, 3H) .

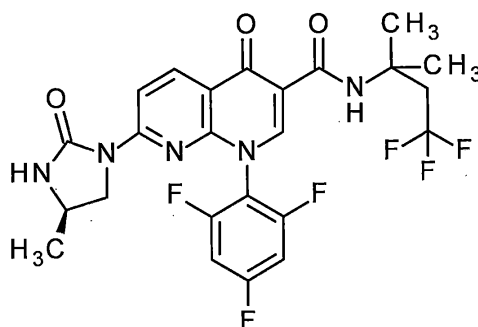
LC - MS (方法3) : R_t = 2.00分; 528 [M+H]⁺ .

【 0 8 8 2 】

30

実施例457

7 - [(4R) - 4 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 4 6 7】



40

GP1により、実施例146Dの化合物100mg (232 μmol、純度97%)を、4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - アミン塩酸塩20.6mg (116 μmol)と、ジメチルホルムアミド2.3ml中HATU106mg (278 μmol)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン101 μl (580 μmol)の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液およびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル、~15分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。生成物分画を合わせ、濃縮および凍結乾燥した。標記化合物57.8mg (理論値の47%、純度100%)が得られた。

50

05% ギ酸勾配；0～3分10%アセトニトリル、～15分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。生成物分画を合わせ、濃縮および凍結乾燥した。標記化合物49.8mg(理論値の40%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 9.98 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.96 (q, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.13 (d, 3H).

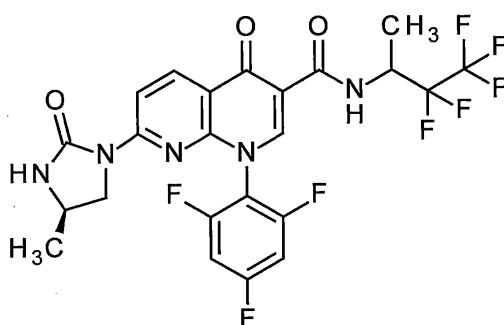
LC-MS (方法3): R_t = 2.02分; 542 [M+H] $^+$ 。

【0883】

実施例458

7-[(4R)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化468】



GP1により、実施例146Dの化合物100mg(232 μmol 、純度97%)を、実施例147Bの化合物53.9mg(278 μmol)と、ジメチルホルムアミド2.3ml中HATU106mg(278 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン101 μl (580 μmol)の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液およびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配;0～3分10%アセトニトリル、～15分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。生成物分画を合わせ、濃縮および凍結乾燥した。標記化合物52.6mg(理論値の40%、純度100%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.33 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 5.11 - 4.95 (m, 1H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 1.13 (d, 3H).

LC-MS (方法3): R_t = 2.05分; 564 [M+H] $^+$ 。

【0884】

標記化合物(ジアステレオマー混合物)50mgをキラルHPLC(分取HPLC:カラム:Daicel Chiralpak AD-H 5 μm 250 \times 20mm;溶離液:30%エタノール、70%n-ヘプタン;温度:25;流量15ml/分;UV検出:210nm)によってジアステレオマーに分離した。

【0885】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)ジアステレオマー1(99%de) R_t = 1.51分20.8mgおよびジアステレオマー2 R_t = 2.09分20.2mg(99%de)が得られた。

[分析HPLC:カラム:Daicel AD-3 3 μm 50 \times 4.6mm;溶離液:20%エタノール、80%イソヘキサン;UV検出:220nm]。

【0886】

ジアステレオマー1を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒:アセトニトリル/0.1%ギ酸勾配;(0～2.5分10%アセトニトリル、15.5分にわたって～90%アセトニトリルおよびさらに2分90%アセトニトリル))によってさらに精製する

10

20

30

40

50

と、実施例459の標記化合物19.1mg (理論値の15%、純度100%) が得られた。

【0887】

ジアステレオマー2を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1%ギ酸勾配; (0~2.5分10%アセトニトリル、15.5分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに2分90%アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例460の標記化合物11.8mg (理論値の9%、純度100%) が得られた。

【0888】

実施例459

7 - [(4R) - 4 - メチル - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ペンタフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー1)

¹H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : [ppm] = 10 . 33 (d , 1H) , 8 . 99 (s , 1H) , 8 . 55 (d , 1H) , 8 . 43 (d , 1H) , 7 . 83 (s , 1H) , 7 . 63 - 7 . 53 (m , 2H) , 5 . 10 - 4 . 95 (m , 1H) , 3 . 80 - 3 . 69 (m , 2H) , 3 . 15 - 3 . 05 (m , 1H) , 1 . 41 (d , 3H) , 1 . 13 (d , 3H) .

LC - MS (方法3) : R_t = 2 . 05分 ; 564 [M + H] ⁺ .

【0889】

実施例460

7 - [(4R) - 4 - メチル - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ペンタフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー2)

¹H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : [ppm] = 10 . 33 (d , 1H) , 8 . 99 (s , 1H) , 8 . 55 (d , 1H) , 8 . 44 (d , 1H) , 7 . 83 (s , 1H) , 7 . 64 - 7 . 53 (m , 2H) , 5 . 11 - 4 . 96 (m , 1H) , 3 . 81 - 3 . 69 (m , 2H) , 3 . 14 - 3 . 03 (m , 1H) , 1 . 41 (d , 3H) , 1 . 12 (d , 3H) .

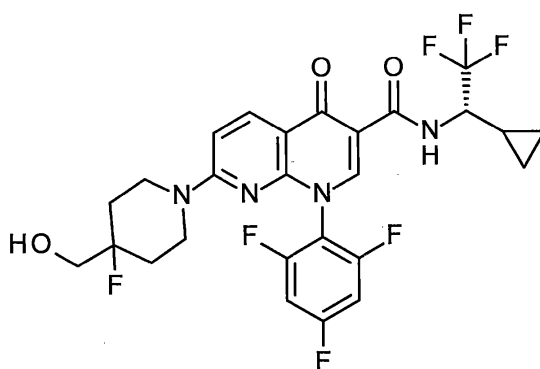
LC - MS (方法3) : R_t = 2 . 05分 ; 564 [M + H] ⁺ .

【0890】

実施例461

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [4 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化469】



GP3により、実施例126Aの化合物100mg (210 μmol) を、(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル)メタノール塩酸塩39.2mg (231 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン128 μl (736 μmol) とジメチルホルムアミド2.1ml中で反応させた。反応溶液をアセトニトリルおよび1N塩酸水溶液1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル~15分~90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物102mg (理論値の85%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.39 (dd, 2H), 3.24-3.10 (m, 2H), 1.78-1.47 (m, 4H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.70-0.47 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 1H).

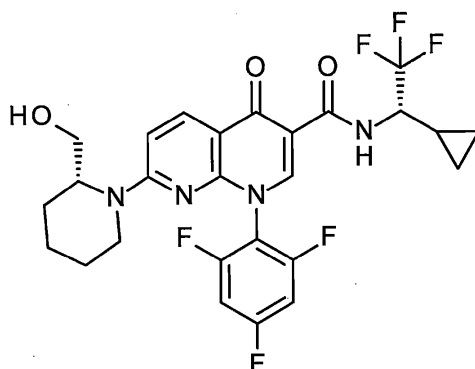
LC-MS (方法3): R_t = 2.01分; MS (ESIpos) m/z 573 [M+H] $^+$.

【0891】

実施例462

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化470】



GP3により、実施例126Aの化合物100mg (210 μmol) を、(2R)-ピペリジン-2-イルメタノール塩酸塩35.1mg (231 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン128 μl (736 μmol) とジメチルホルムアミド2.1ml中で反応させた。反応溶液をアセトニトリルおよび1N塩酸水溶液1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30 mm、溶媒: アセトニトリル/0.05%ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル~15分~90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物74.1mg (理論値の64%、純度100%) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.55 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 2H), 2.91-2.73 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.64-1.40 (m, 4H), 1.36-1.14 (m, 2H), 0.70-0.48 (m, 3H), 0.38-0.30 (m, 1H).

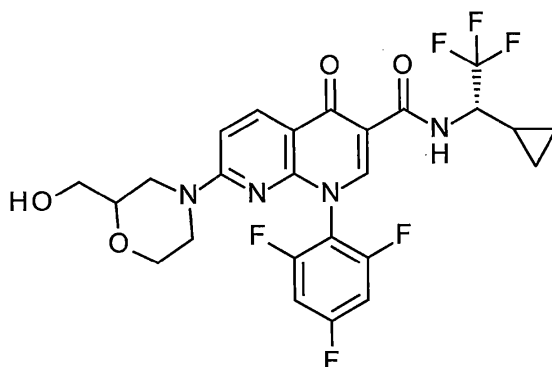
LC-MS (方法3): R_t = 2.14分; MS (ESIpos) m/z 555 [M+H] $^+$.

【0892】

実施例463

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化471】



10

GP3により、実施例126Aの化合物100mg (210 μmol) を、モルホリン - 2 - イルメタノール塩酸塩37.4mg (231 μmol 、純度95%) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン128 μl (736 μmol) とジメチルホルムアミド2.1ml中で反応させた。反応溶液をアセトニトリルおよび1N塩酸水溶液1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~3分10%アセトニトリル~15分~90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物102mg (理論値の87%、純度100%) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 10.50 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 2.98 (br. s, 1H), 2.72 (br. s, 1H), 1.26 - 1.15 (m, 1H), 0.71 - 0.48 (m, 3H), 0.39 - 0.30.

LC - MS (方法3): R_t = 1.88分; MS (ESIpos) m/z 557 [M+H]⁺.

【0893】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 100mgをキラルHPLC (分取HPLC: カラム: Daicel Chiralpak ID 5 μm 250 \times 20mm; 溶離液: 20% イソプロパノール、80% n - ヘプタン; 温度: 30 ; 流量15ml / 分; UV検出: 220nm) によってジアステレオマーに分離した

【0894】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (99% de) R_t = 13.46分45mgおよびジアステレオマー2 R_t = 14.69分30mg (99% de) が得られた。

[分析HPLC: カラム: Daicel Chiralpak ID 5 μm 250 \times 4.6mm; 溶離液: 20% イソプロパノール、80% イソヘキサン; 流量: 1ml / 分; 温度30 ; UV検出: 220nm]

【0895】

ジアステレオマー1を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1% ギ酸勾配; (0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例464の標記化合物40.0mg (理論値の34%、純度99%) が得られた。

【0896】

ジアステレオマー2を分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.1% ギ酸勾配; (0~5分10%アセトニトリル、14分にわたって~90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル)) によってさらに精製すると、実施例465の標記化合物24.6mg (理論値の21%、純度99%) が得られた。

【0897】

実施例464

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 10.50 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33

50

(d, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 2.98 (br. s, 1H), 2.72 (br. s, 1H), 1.26 - 1.16 (m, 1H), 0.70 - 0.48 (m, 3H), 0.38 - 0.30.

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.88$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 557 [M+H]⁺.

【0898】

実施例465

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 10.50 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 2.98 (br. s, 1H), 2.72 (br. s, 1H), 1.26 - 1.15 (m, 1H), 0.71 - 0.48 (m, 3H), 0.38 - 0.30.

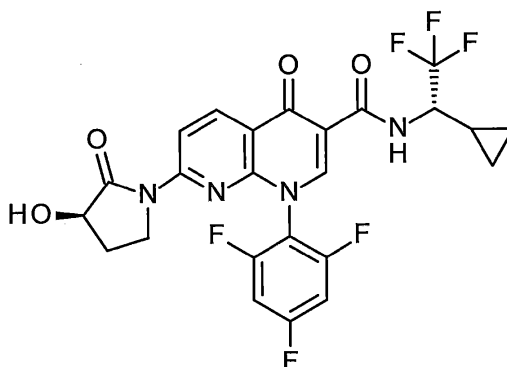
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.88$ 分 ; MS (ESIpos) m/z 557 [M+H]⁺.

【0899】

実施例466

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(3R)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化472】



GP2により、実施例126Aの化合物100mg (210 μmol) を、(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン23.4mg (231 μmol) と、1,4-ジオキサソ2.1ml中炭酸カリウム43.6mg (315 μmol)、酢酸パラジウム(II)4.7mg (21 μmol) およびキサントホス24mg (42 μmol) の存在下で反応させた。その後、混合物を水およびアセトニトリルで希釈し、分取HP LC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% 酢酸勾配 ; 0~3分15% アセトニトリル、~15分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物58.1mg (理論値の51%、純度100%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 0.71 - 0.51 (m, 3H), 0.39 - 0.30 (m, 1H), 共鳴は部分的に水のシグナルの下にある。

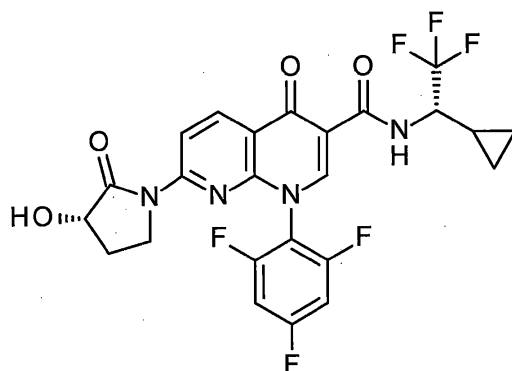
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.88$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 541$ [M+H]⁺.

【0900】

実施例467

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(3S)-3

- ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフル
 オロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
 【化 4 7 3】



10

GP2により、実施例126Aの化合物100mg (210 μ mol) を、(3S) - 3 - ヒドロキシピロリ
 ジン - 2 - オン23. 4mg (231 μ mol) と、1, 4 - ジオキサン2. 1ml中炭酸カリウム43. 6mg
 (315 μ mol)、酢酸パラジウム (II) 4. 7mg (21 μ mol) およびキサントホス24mg (42 μ mol)
 の存在下で反応させた。その後、混合物を水およびアセトニトリルで希釈し、分取HP
 LC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0. 05% 酢酸
 勾配 ; 0 ~ 3分15% アセトニトリル、~ 15分90% アセトニトリルおよびさらに3分90% アセ
 トニトリル) によって精製した。標記化合物62. 1mg (理論値の55%、純度100%) が得ら
 れた。

20

1 H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) [ppm] = 10. 25 (d, 1H), 9. 07 (s, 1H), 8. 74
 (d, 1H), 8. 55 (d, 1H), 7. 64 - 7. 55 (m, 2H), 5. 92 (d, 1H), 4. 47 - 4. 34 (m,
 2H), 3. 61 - 3. 54 (m, 1H), 2. 38 - 2. 27 (m, 1H), 1. 84 - 1. 71 (m, 1H), 1.
 29 - 1. 18 (m, 1H), 0. 71 - 0. 51 (m, 3H), 0. 39 - 0. 30 (m, 1H), 共鳴は部分
 的に水のシグナルの下にある。

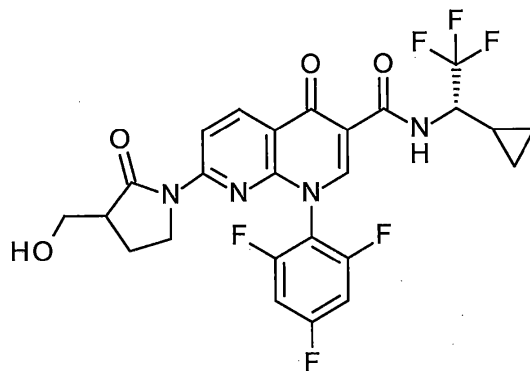
LC - MS (方法3) : R_t = 1. 88分 ; MS (ESIpos) : m/z = 541 [M + H] $^+$.

【 0 9 0 1】

実施例468

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [3 - (ヒド
 ロキシメチル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフ
 ルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアス
 テレオマー混合物)

【化 4 7 4】



40

GP2により、実施例126Aの化合物57. 3mg (120 μ mol) を、実施例148Aの化合物30. 4mg
 (133 μ mol) と、1, 4 - ジオキサン3ml中炭酸カリウム24. 9mg (181 μ mol)、酢酸パラ
 ジウム (II) 2. 7mg (12 μ mol) およびキサントホス11mg (24 μ mol) の存在下で反応させ
 た。その後、混合物を水2mlおよびアセトニトリル3mlで希釈し、分取HPLC (カラム : Chroma
 50

torex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配；0~3分15%アセトニトリル、~15分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。生成物分画を濃縮し、残渣をTHF3mlに溶解した。溶液を、氷浴で冷却しながら、トリス(ジメチルアミノ)硫黄(トリメチルシリル)ジフルオリド34.9mg(120 μ mol)と混和し、0~5 で30分間および室温で1時間撹拌した。反応混合物を水10mlと混和し、酢酸エチル15mlで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配；0~3分10%アセトニトリル、~35分90%アセトニトリルおよびさらに3分90%アセトニトリル)によって精製した。生成物分画を合わせ、濃縮および凍結乾燥した。最後に、粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー(シクロヘキサン：酢酸エチル、1:1、v/v)によって精製した。生成物バンドをこすり落とし、生成物をジクロロメタン/メタノール9:1(v/v)に溶解し、濾過し、濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、精密濾過用フィルタを通して濾過し、濃縮し、凍結乾燥した。標記化合物5mg(理論値の7%、純度100%)が得られた。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 4.86 (br. s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 0.70 - 0.52 (m, 3H), 0.38 - 0.31 (m, 1H) .

20

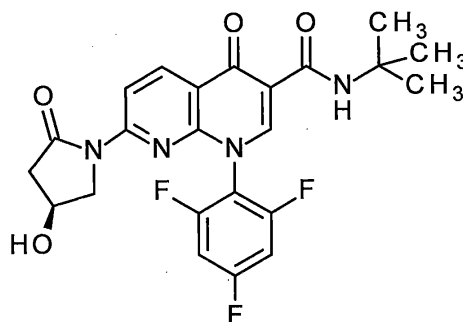
LC-MS(方法3) : R_t = 1.93分 ; MS (ESIpos) : m/z = 555 [M+H] $^+$.

【0902】

実施例469

N-tert-ブチル-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化475】



30

GP1により、実施例117Aの化合物50.0mg(119 μ mol)を、tert-ブチルアミン10.5mg(143 μ mol)と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.4mg(143 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン52.0 μ l(298 μ mol)の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC(カラム:Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配；0~5分10%アセトニトリル、~14分90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル)によって精製した。生成物分画を合わせ、濃縮および凍結乾燥した。標記化合物37.1mg(理論値の65%、純度99%)が得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 9.70 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 5.32 (d, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.41 (s, 9H) .

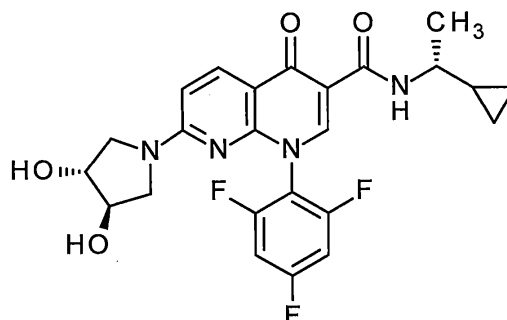
LC-MS(方法3) : R_t = 1.74分 ; 475 [M+H] $^+$.

50

【0903】

実施例470

N - [(1R) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化476】



10

GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、(1R) - 1 - シクロプロピルエタンアミン12.1mg (142 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.1mg (142 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン52.0 μl (297 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0 ~ 2.5分10% アセトニトリル、~ 16分90% アセトニトリルおよびさらに2分90% アセトニトリル) によって精製した。生成物分画を合わせ、濃縮および凍結乾燥した。標記化合物38.8mg (理論値の67%、純度100%) が得られた。

20

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 9.95 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.03 - 0.93 (m, 1H), 0.51 - 0.38 (m, 2H), 0.33 - 0.20 (m, 2H) .

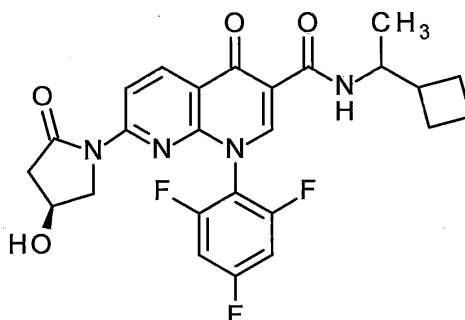
LC - MS (方法3) : R_t = 1.50分; 489 [M+H]⁺ .

30

【0904】

実施例471

N - [1 - シクロブチルエチル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)
【化477】



40

GP1により、実施例117Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、1 - シクロブチルエタンアミン塩酸塩19.4mg (143 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.4mg (143 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン73.0 μl (417 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: C

50

hromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配；0~5分10%アセトニトリル、~14分90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。生成物分画を合わせ、濃縮および凍結乾燥した。標記化合物30.7mg (理論値の51%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 9.61 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 5.36 - 5.30 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.03 - 1.69 (m, 6H), 1.07 (d, 3H) .

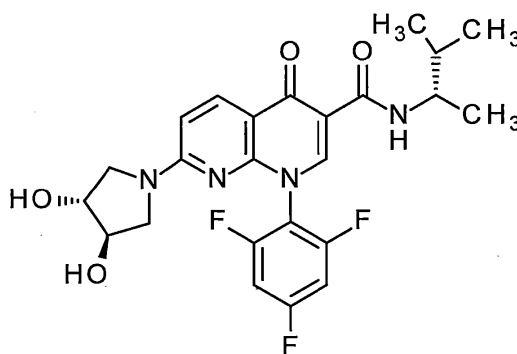
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.86$ 分 ; 501 [M+H] $^+$.

【0905】

実施例472

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - N - [(2S) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化478】



GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg (119 μ mol) を、(2S) - 3 - メチルブタン - 2 - アミン12.4mg (142 μ mol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.1mg (142 μ mol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン52.0 μ l (297 μ mol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム : C 30
hromatorex C18、10 μ m、125 \times 30mm、溶媒：アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配；0~5分10%アセトニトリル、~14分90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物36.0mg (理論値の61%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 9.96 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.11 (d, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 6H) .

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.57$ 分 ; 491 [M+H] $^+$.

【0906】

実施例473

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - N - [(2R) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

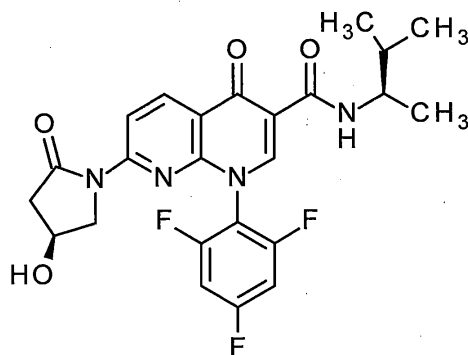
10

20

30

40

【化479】



10

GP1により、実施例117Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、(2R)-3-メチルブタン-2-アミン12.5mg (143 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.4mg (143 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン52.0 μl (298 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~5分10% アセトニトリル、~14分90% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物41.7mg (理論値の71%、純度99%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 9.71 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.33 (br. s, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.98-0.89 (m, 6H)

20

LC-MS (方法3): R_t = 1.78分; 489 [M+H]⁺。

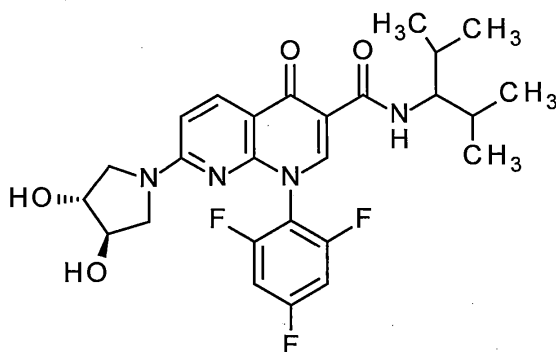
【0907】

実施例474

7-[(3R, 4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-N-(2,4-ジメチルペンタン-3-イル)-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化480】



40

GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、2,4-ジメチルペンタン-3-アミン16.4mg (142 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.1mg (142 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン52.0 μl (297 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶離液: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~5分10% アセトニトリル、~14分90% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物37.8mg (理論値の61%、純度99%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 9.85 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H)

50

, 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 0.91 - 0.85 (m, 12H).

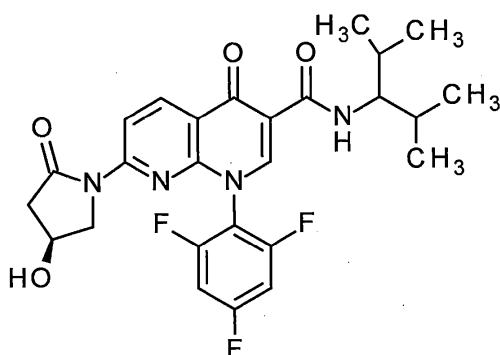
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.94$ 分 ; 519 [M+H]⁺.

【0908】

実施例475

N-(2,4-ジメチルペンタン-3-イル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化481】



GP1により、実施例117Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、2,4-ジメチルペンタン-3-アミン16.5mg (143 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.4mg (143 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン52.0 μl (298 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶離液 : アセトニトリル / 0.05% 酢酸勾配 ; 0~5分10% アセトニトリル、~14分90% アセトニトリルおよびさらに4分90% アセトニトリル) によって精製した。最後に、順相クロマトグラフィー (シクロヘキサン-酢酸エチル勾配) によって精製を行った。標記化合物37.9mg (理論値の61%、純度99%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 9.60 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 0.94 - 0.84 (m, 12H).

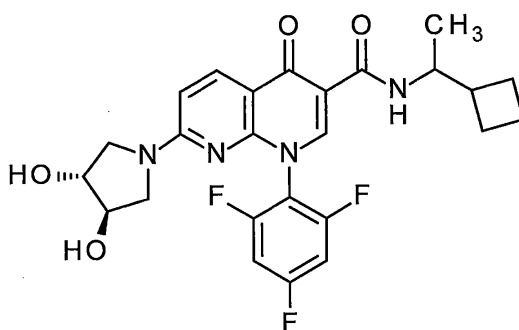
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.99$ 分 ; 517 [M+H]⁺.

【0909】

実施例476

N-[1-シクロブチルエチル]-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化482】



GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、1-シクロブチルエタンアミ

ン塩酸塩19.3mg (142 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.1mg (142 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン72.0 μl (415 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、~14分90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物40.9mg (理論値の68%、純度99%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 9.86 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.22 (br. s, 1H), 5.13 (br. s, 1H), 4.08 - 3.89 (m, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.02 - 1.67 (m, 6H), 1.05 (d, 3H).

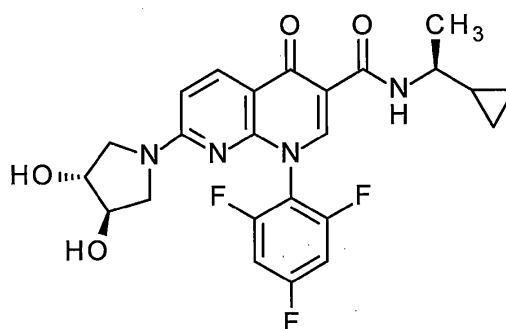
LC - MS (方法3) : R_t = 1.64分; 503 [M+H]⁺.

【0910】

実施例477

N - [(1S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化483】



GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、(1S) - 1 - シクロプロピルエタンアミン12.1mg (142 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.1mg (142 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン52.0 μl (297 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; 0~2.5分10%アセトニトリル、~15.5分90%アセトニトリルおよびさらに2分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物38.9mg (理論値の66%、純度99%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 9.95 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.22 (br. s, 1H), 5.13 (br. s, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.03 - 0.93 (m, 1H), 0.51 - 0.39 (m, 2H), 0.33 - 0.20 (m, 2H).

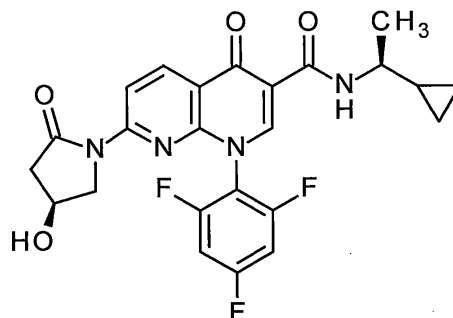
LC - MS (方法3) : R_t = 1.50分; 489 [M+H]⁺.

【0911】

実施例478

N - [(1S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化484】



10

GP1により、実施例117Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、(1S) - 1 - シクロプロピルエタンアミン12.2mg (143 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.4mg (143 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン52.0 μl (298 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0 ~ 2.5分10% アセトニトリル、~ 15.5分90% アセトニトリルおよびさらに2分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物26.5mg (理論値の46%、純度100%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 9.70 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 2H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.24 (d, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 1H), 0.52 - 0.40 (m, 2H), 0.35 - 0.21 (m, 2H) .

LC - MS (方法3) : R_t = 1.70分; 487 [M+H]⁺ .

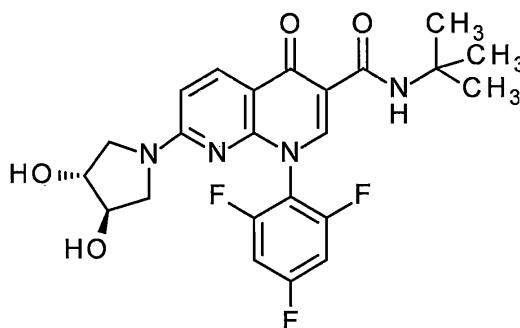
【0912】

実施例479

N - tert - ブチル - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化485】



40

GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、2 - メチルプロパン - 2 - アミン10.4mg (142 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.1mg (142 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン52.0 μl (297 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromat orex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0 ~ 2.5分10% アセトニトリル、~ 15.5分90% アセトニトリルおよびさらに2分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物43.1mg (理論値の76%、純度100%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 9.95 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.13 (d, 1H)

50

, 4.04 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H), 1.39 (s, 9H).

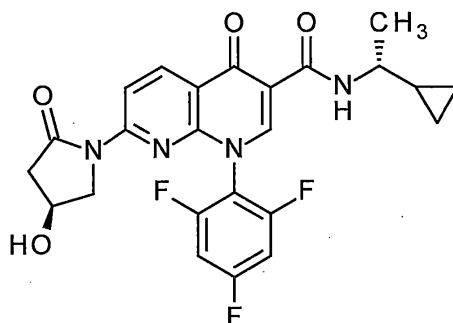
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.51$ 分 ; 477 [M+H]⁺.

【0913】

実施例480

N - [(1R) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化486】



10

GP1により、実施例117Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、(1R) - 1 - シクロプロピルエタンアミン12.2mg (143 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.4mg (143 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン52.0 μl (298 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒 : アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配 ; 0 ~ 2.5分10% アセトニトリル、~ 15.5分90% アセトニトリルおよびさらに2分90% アセトニトリル) によって精製した。標記化合物25.7mg (理論値の44%、純度100%) が得られた。

20

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 9.70 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 2H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.25 (d, 1H), 1.05 - 0.96 (m, 1H), 0.53 - 0.40 (m, 2H), 0.35 - 0.21 (m, 2H).

30

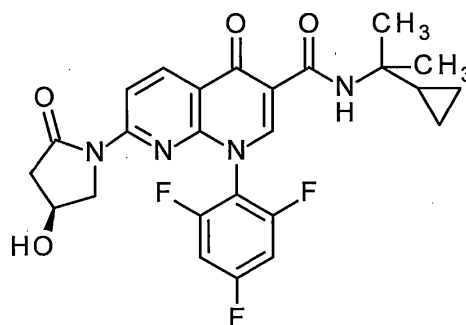
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.70$ 分 ; 487 [M+H]⁺.

【0914】

実施例481

N - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化487】



40

GP1により、実施例117Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、2 - シクロプロピルプロパン

50

- 2 - アミン14.2mg (143 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.4mg (143 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン52.0 μl (298 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶離液: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、~14分90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物41.4mg (理論値の69%、純度99%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 9.71 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 5.32 (d, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.33 (s, 6H), 0.43 (s, 2H), 0.41 (s, 2H) .

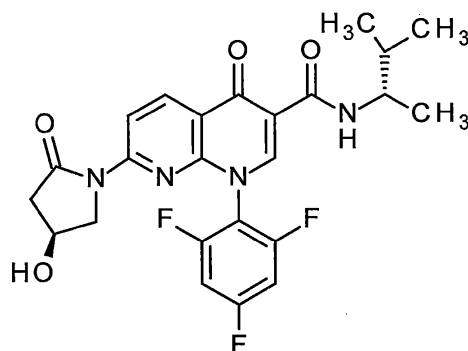
LC - MS (方法3) : R_t = 1.87分; 501 [M+H]⁺ .

【0915】

実施例482

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル] - N - [(2R) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化488】



GP1により、実施例117Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、(2S) - 3 - メチルブタン - 2 - アミン12.5mg (143 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.4mg (143 μmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン52.0 μl (298 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05% ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、~14分90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物37.4mg (理論値の64%、純度99%) が得られた。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 9.70 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.12 (d, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 6H) .

LC - MS (方法3) : R_t = 1.77分; 489 [M+H]⁺ .

【0916】

実施例483

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - N - [(2R) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

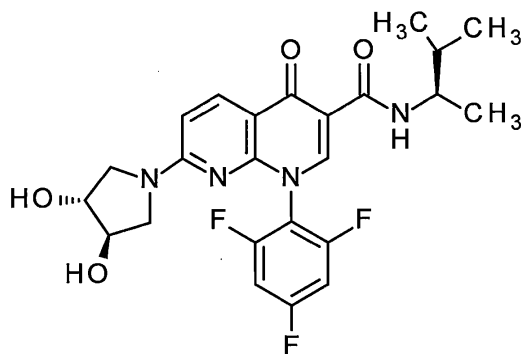
10

20

30

40

【化489】



10

GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg (119 μ mol) を、(2R) - 3 - メチルブタン - 2 - アミン12.4mg (142 μ mol) と、ジメチルホルムアミド2.4ml中HATU54.1mg (142 μ mol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン52.0 μ l (297 μ mol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (0.05%ギ酸、水 - アセトニトリル勾配) によって精製した。標記化合物30.1mg (理論値の51%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 9.96 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.11 (d, 3H), 0.96 - 0.86 (m, 6H).

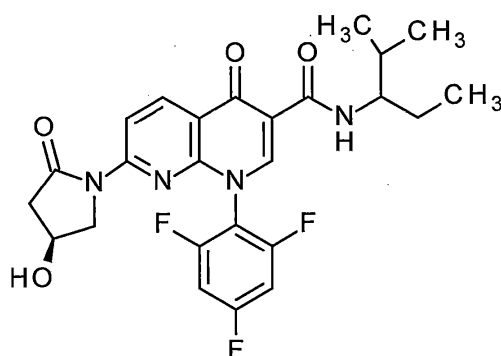
LC - MS (方法3) : R_t = 1.56分; 491 [M+H] $^+$.

【0917】

実施例484

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - N - [2 - メチルペンタン - 3 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化490】



30

GP1により、実施例117Aの化合物100mg (238 μ mol) を、2 - メチルペンタン - 3 - アミン塩酸塩39.4mg (286 μ mol) と、ジメチルホルムアミド4.6ml中HATU109mg (286 μ mol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン145 μ l (835 μ mol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μ m、125 x 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; 0 ~ 5.5分10%アセトニトリル、~34分90%アセトニトリルおよびさらに7.5分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物83.4mg (理論値の69%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 9.61 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m

40

50

, 1H), 0.96 - 0.82 (m, 9H).

LC-MS (方法3): $R_t = 1.89$ 分; 503 [M+H]⁺。

【0918】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 80mgをキラルHPLC (分取HPLC: カラム: Daicel Chiralcel OX-H 5 μ m 250 \times 20mm; 溶離液: 25%エタノール、75% n-ヘプタン; 温度: 23; 流量30ml/分; UV検出: 260nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0919】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (99% de) $R_t = 4.00$ 分 30.7mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 4.99$ 分 31.7mg (99% de) が得られた。

[分析HPLC: カラム: Daicel OX-3 50 \times 4.6mm; 溶離液: 20%エタノール、80%イソヘキサン; UV検出: 220nm]。 10

【0920】

ジアステレオマー1を分取HPLC (水-アセトニトリル勾配) によってさらに得ると、実施例485の標記化合物29.8mg (理論値の25%、純度99%) が得られた。

【0921】

ジアステレオマー2を分取HPLC (水-アセトニトリル勾配) によってさらに得ると、実施例486の標記化合物28.6mg (理論値の24%、純度99%) が得られた。

【0922】

実施例485

7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-N-[2-メチルペンタン-3-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー1) 20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 9.60 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 0.96 - 0.83 (m, 9H).

LC-MS (方法3): $R_t = 1.91$ 分; 503 [M+H]⁺。

【0923】

実施例486

7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-N-[2-メチルペンタン-3-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー2) 30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 9.60 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 0.95 - 0.84 (m, 9H).

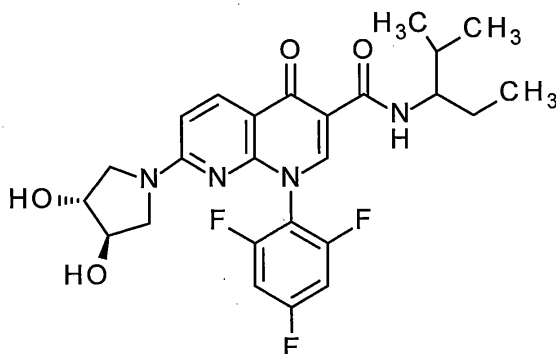
LC-MS (方法3): $R_t = 1.91$ 分; 503 [M+H]⁺。

【0924】

実施例487

7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-N-[2-メチルペンタン-3-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) 40

【化491】



10

GP1により、実施例121Aの化合物100mg (237 μmol) を、2-メチルペンタン-3-アミン塩酸塩39.2mg (285 μmol) と、ジメチルホルムアミド4.6ml中HATU108mg (285 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン145 μl (835 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.3mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、~14分90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物80.7mg (理論値の67%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 9.86 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 9H).

LC-MS (方法3): R_t = 1.69分; 505 [M+H] $^+$.

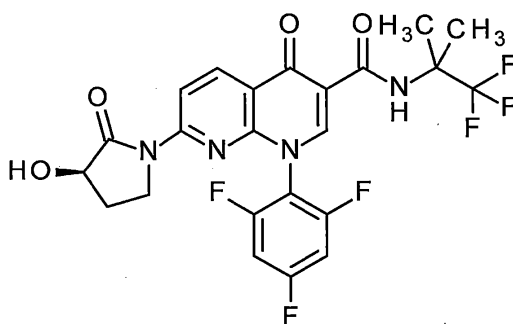
【0925】

実施例488

7-[(3R)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

【化492】



40

GP1により、実施例149Aの化合物63.0mg (150 μmol) を、1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-アミン21.0mg (165 μmol) と、ジメチルホルムアミド2.1ml中HATU68.6mg (180 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン65.0 μl (376 μmol) の存在下で反応させた。混合物を1M塩酸水溶液0.1mlおよびアセトニトリル1mlで希釈し、分取HPLC (カラム: Chromatorex C18、10 μm 、125 \times 30mm、溶媒: アセトニトリル / 0.05%ギ酸勾配; 0~5分10%アセトニトリル、~14分90%アセトニトリルおよびさらに4分90%アセトニトリル) によって精製した。標記化合物64.8mg (理論値の81%、純度99%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 10.34 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.7

50

4 (d, 1H) , 8.54 (d, 1H) , 7.64 - 7.54 (m, 2H) , 5.91 (d, 1H) , 4.43 - 4.35 (m, 1H) , 3.62 - 3.54 (m, 1H) , 2.38 - 2.27 (m, 1H) , 1.83 - 1.70 (m, 1H) , 1.65 (s, 6H) .

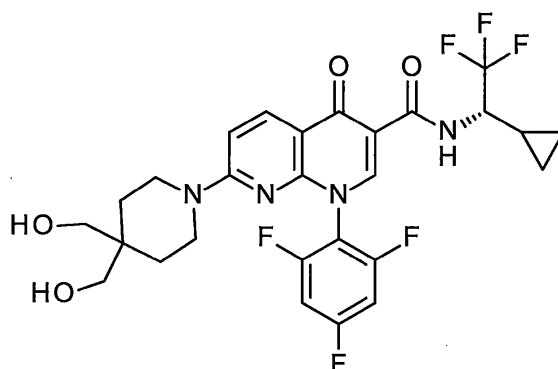
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.91$ 分 ; 529 [M+H]⁺ .

【0926】

実施例489

7 - [4,4 - ビス(ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル] - N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化493】



実施例126Aの化合物(60.0mg、126 μ mol)を最初にDMF1.3mlに装入し、4,4 - ピペリジンジイルジメタノール塩酸塩(32mg、177 μ mol)およびN,N - ジイソプロピルエチルアミン(99 μ l、567 μ mol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応溶液をアセトニトリル/水/TFAと混和し、分取HPLC(RP18カラム、溶離液:0.1%TFAを添加したアセトニトリル/水勾配)によって精製した。生成物分画を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄した。合わせた水相をジクロロメタンで1回再抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮した。これにより、標的化合物67mg(理論値の89%、純度98%)が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.83$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 585$ [M+H]⁺

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : -0.008 (0.91) , 0.006 (0.40) , 0.008 (0.59) , 1.334 (0.64) , 2.519 (0.77) , 2.524 (0.69) , 3.276 (1.91) , 3.290 (1.96) , 3.310 (16.00) , 3.475 (0.57) , 4.399 (0.74) , 4.412 (1.55) , 4.426 (0.61) , 7.078 (0.69) , 7.101 (0.69) , 7.542 (0.48) , 7.564 (0.88) , 7.586 (0.48) , 8.244 (0.95) , 8.267 (0.87) , 8.792 (1.45) , 10.539 (0.54) , 10.562 (0.51) .

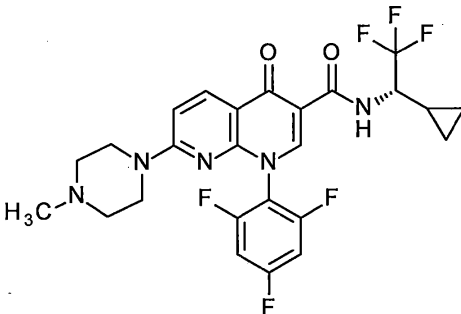
【0927】

実施例489と同様に、実施例126Aまたは実施例115Aのそれぞれの出発化合物を、適当なアミン(またはその塩;1.2~4当量)と記載される反応条件下(室温で1.5時間~18時間)で反応させることによって、表23に示される実施例化合物を調製した。

【0928】

【表 26 A】

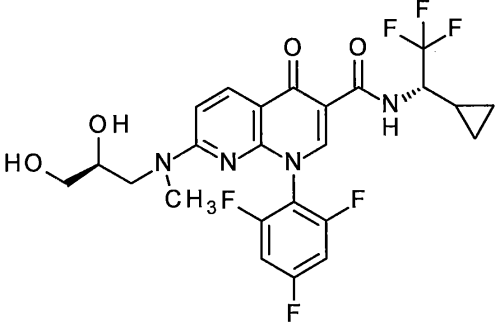
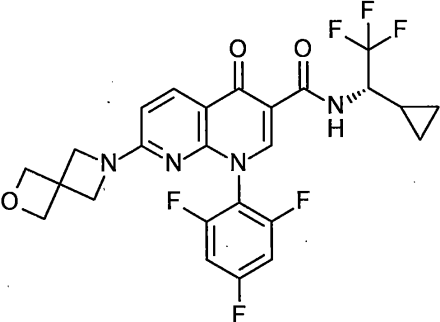
表23:

実施例	IUPAC名 構造 使用したアミン 収率	LC-MS方法 保持時間 検出された質量 NMRデータ
490	<p>N-[(1S) -1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>1-メチルピペラジンを使用 (理論値の84%)</p>	<p>LC-MS (方法3) : R_t=1.34分 m/z=540[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm] :0.008(2.50),0.320(0.77),0.330(1.18),0.343(1.15),0.355(0.91),0.366(0.44),0.511(0.83),0.523(1.21),0.535(1.10),0.547(1.19),0.555(0.93),0.566(1.24),0.577(1.01),0.587(0.92),0.597(0.75),0.611(0.46),0.626(0.65),0.636(0.63),0.647(1.12),0.657(0.98),0.663(0.93),0.670(0.89),0.678(0.44),1.177(0.50),1.185(0.71),1.197(1.20),1.206(0.87),1.217(1.15),1.229(0.69),1.238(0.50),2.073(0.92),2.159(16.00),2.276(3.99),2.288(5.69),2.299(4.00),2.323(0.63),2.328(0.70),2.366(0.42),2.524(1.74),2.670(0.54),3.494(4.95),4.350(0.61),4.371(1.07),4.392(1.03),4.412(0.56),5.754(1.16),7.126(3.15),7.149(3.22),7.543(2.11),7.565(4.02),7.587(2.14),8.284(3.99),8.306(3.73),8.811(6.22),10.498(2.43),10.521(2.35).</p>

10

20

【表 26B】

<p>491</p>	<p>N-[(1S) -1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(2S) -2,3-ジヒドロキシプロピル] (メチル) アミノ]-4-オキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(2S) -3-(メチルアミノ) プロパン-1,2-ジオールを使用 (理論値の74%)</p>	<p>LC-MS (方法3) : R_t=1.76分 m/z=545[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm] :-0.149(0.45),-0.008(4.12),0.008(3.53), 0.146(0.46),0.322(1.80),0.333(2.84),0.346(2.88),0.357(2.23),0.369(1.13),0.509(1.97),0.520(2.93),0.533(2.58),0.547(2.54),0.555(2.30),0.567(2.93),0.577(2.52),0.588(2.25),0.598(1.89),0.612(1.13),0.626(1.39),0.636(1.63),0.646(2.58),0.657(2.36),0.662(2.26),0.671(2.23),0.682(1.10),0.691(0.72),1.163(0.59),1.175(1.21),1.183(1.76),1.195(3.01),1.204(2.17),1.216(3.01),1.228(1.78),1.236(1.60),2.328(1.08),2.366(0.67),2.524(3.51),2.670(1.28),2.710(0.85),2.832(1.95),3.136(2.77),3.371(1.04),3.488(1.45),3.690(0.58),4.352(1.52),4.372(2.82),4.394(3.08),4.414(2.02),4.608(0.82),4.744(0.67),4.937(0.61),6.935(0.85),7.541(3.01),8.273(1.43),8.793(16.00),10.551(3.17),10.575(3.08).</p>
<p>492</p>	<p>N-[(1S) -1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-4-オキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-エタン二酸を使用 (理論値の74%)</p>	<p>LC-MS (方法3) : R_t=2.06分 m/z=539[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm] :-0.008(1.90),0.008(1.59),0.314(0.60), 0.325(0.95),0.337(0.94),0.348(0.72),0.505(0.67),0.517(0.97),0.530(0.86),0.541(0.95),0.549(0.73),0.560(0.98),0.571(0.79),0.581(0.74),0.591(0.60),0.622(0.51),0.632(0.53),0.642(0.86),0.653(0.77),0.659(0.76),0.666(0.73),1.172(0.40),1.181(0.55),1.193(1.00),1.201(0.71),1.213(0.98),1.225(0.52),1.233(0.47),2.073(7.30),2.328(0.46),2.524(1.43),2.670(0.46),4.348(0.62),4.368(0.92),4.390(0.90),4.410(0.48),4.658(16.00),5.754(1.18),6.593(3.51),6.615(3.56),7.530(1.77),7.552(3.33),7.574(1.80),8.272(3.89),8.294(3.66),8.796(5.72),10.506(1.93),10.530(1.84).</p>

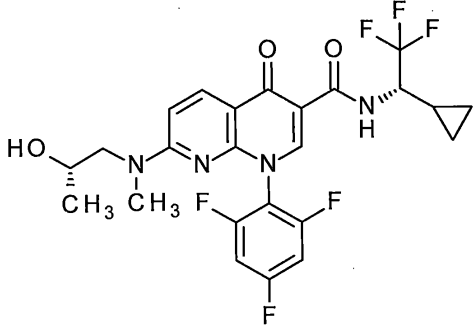
10

20

30

40

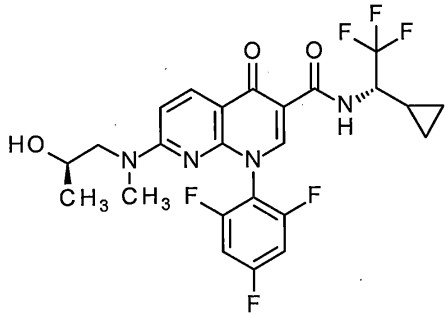
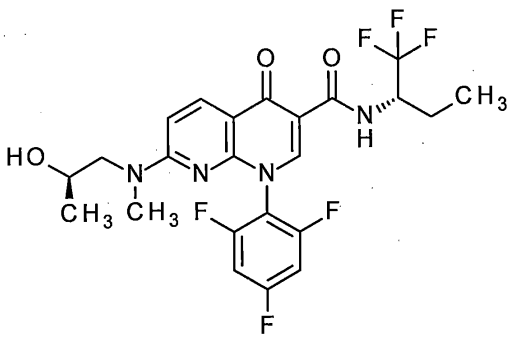
【表 26C】

493	<p>N-[(1S) -1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[[(2S) -2-ヒドロキシプロピル] (メチル) アミノ}-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(2S) -1- (メチルアミノ) プロパン-2-オールを使用 (理論値の81%)</p>	<p>LC-MS (方法3) : R_t=2.01分 m/z=529[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm] :-0.149(0.59),-0.008(8.10),0.008(5.14), 0.146(0.65),0.322(2.70),0.333(3.90),0. 345(3.93),0.357(2.97),0.369(1.47),0.5 08(2.94),0.520(4.26),0.532(3.73),0.54 6(3.67),0.554(3.38),0.566(4.17),0.576(3.61),0.587(3.29),0.597(2.73),0.611(1. 85),0.625(2.23),0.635(2.58),0.646(3.7 6),0.656(3.58),0.661(3.46),0.670(3.38) ,0.678(1.94),0.691(1.73),0.737(4.79),1 .076(1.32),1.163(1.20),1.175(2.03),1.1 83(2.70),1.195(4.37),1.204(3.14),1.21 6(4.23),1.228(2.64),1.236(2.44),2.328(1.41),2.366(1.14),2.524(8.46),2.670(1. 73),2.710(1.32),2.834(2.14),3.142(5.5 8),3.420(2.79),3.602(1.32),3.865(0.47) ,4.354(2.32),4.375(3.64),4.396(3.29),4 .416(1.88),4.631(1.79),4.825(0.50),5.7 54(0.53),6.927(1.61),7.546(5.55),7.56 8(9.95),7.590(5.40),8.281(2.08),8.804(16.00),10.546(4.40),10.569(4.20).</p>
-----	--	---

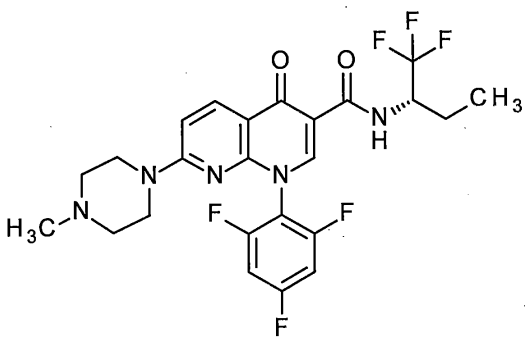
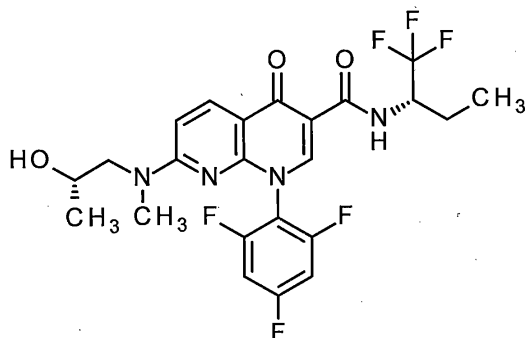
10

20

【表 26D】

<p>494</p> <p>N-[(1S) -1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[[(2R) -2-ヒドロキシプロピル] (メチル) アミノ}-4-オキソ-1- (2,4,6-トリフルオロフェニル) -1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(2R) -1- (メチルアミノ) プロパン-2-オールを使用 (理論値の75%)</p>	<p>LC-MS (方法3) :</p> <p>R_t=2.01分</p> <p>m/z=529[M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]</p> <p>:0.149(0.60),-0.008(5.76),0.008(5.76),0.146(0.70),0.323(2.44),0.334(3.89),0.346(3.91),0.358(3.04),0.369(1.55),0.510(2.67),0.522(3.96),0.534(3.49),0.547(3.66),0.555(3.17),0.567(3.99),0.578(3.41),0.588(3.17),0.599(2.59),0.612(1.67),0.626(2.02),0.637(2.27),0.647(3.64),0.658(3.29),0.663(3.24),0.671(3.26),0.683(1.82),0.693(1.60),0.742(4.64),1.079(1.25),1.163(0.90),1.175(1.72),1.183(2.52),1.195(4.06),1.204(2.99),1.216(4.04),1.228(2.49),1.236(2.12),1.249(0.85),2.073(0.47),2.328(1.42),2.366(1.05),2.523(5.73),2.670(1.69),2.710(1.17),2.835(1.99),3.140(5.51),3.420(2.77),3.452(1.87),3.606(1.25),3.877(0.45),4.330(0.50),4.350(2.02),4.372(3.59),4.392(3.46),4.413(1.87),4.625(1.72),4.826(0.47),6.925(1.57),7.546(5.38),7.568(10.14),7.590(5.53),8.281(1.94),8.804(16.00),10.546(4.54),10.569(4.46).</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p>495</p> <p>7-[[(2R) -2-ヒドロキシプロピル] (メチル) アミノ}-4-オキソ-N-[(2S) -1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1- (2,4,6-トリフルオロフェニル) -1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(2R) -1- (メチルアミノ) プロパン-2-オールを使用 (理論値の84%)</p>	<p>LC-MS (方法1) :</p> <p>R_t=1.06分</p> <p>m/z=517[M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm]</p> <p>:0.008(1.41),0.744(2.98),0.953(7.32),0.971(16.00),0.989(8.01),1.072(0.79),1.233(0.48),1.603(1.07),1.621(1.44),1.628(1.30),1.638(1.76),1.646(1.56),1.656(1.51),1.663(1.70),1.682(1.28),1.832(0.43),1.851(1.32),1.861(1.53),1.869(1.55),1.879(1.73),1.886(1.56),1.896(1.35),1.904(1.16),1.914(0.98),2.672(0.42),2.837(1.27),3.140(3.52),3.423(1.78),3.455(1.21),3.606(0.79),4.626(1.12),4.732(1.60),4.752(1.51),6.925(1.01),7.549(3.71),7.571(7.04),7.593(3.75),8.277(1.34),8.814(11.16),10.413(2.70),10.437(2.70).</p>	<p>30</p> <p>40</p>

【表 26E】

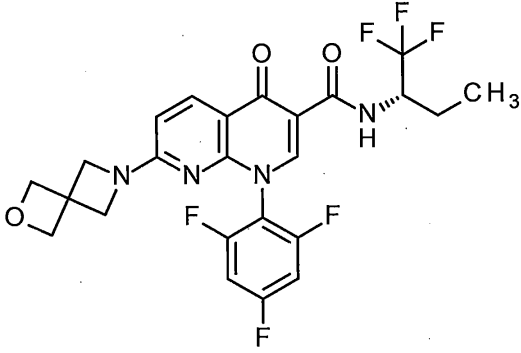
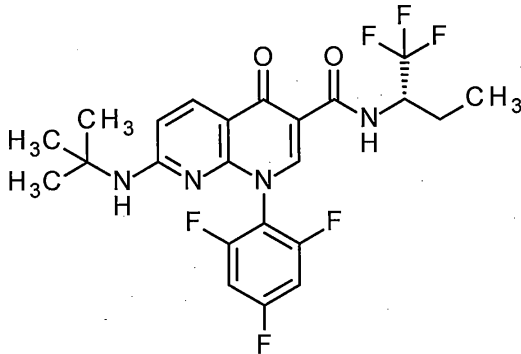
<p>496</p>	<p>7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-N-[(2S) -1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>1-メチルピペラジンを使用 (理論値の83%)</p>	<p>LC-MS (方法3) : R_t=1.29分 m/z=528[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm] :-0.008(2.46),0.008(1.22),0.949(3.48), 0.968(7.30),0.986(3.51),1.602(0.53),1.620(0.71),1.627(0.64),1.637(0.86),1.646(0.74),1.655(0.73),1.662(0.79),1.681(0.59),1.850(0.66),1.859(0.74),1.868(0.76),1.878(0.82),1.884(0.72),1.894(0.63),1.903(0.55),1.913(0.44),2.074(2.23),2.159(16.00),2.275(4.12),2.287(5.55),2.299(3.79),2.324(0.52),2.329(0.50),2.520(1.93),2.524(1.72),2.671(0.41),3.494(4.82),4.732(0.68),4.744(0.64),7.125(3.28),7.148(3.25),7.546(2.19),7.568(3.87),7.590(2.11),8.281(4.40),8.303(4.08),8.820(6.90),10.361(2.35),10.385(2.20).</p>
<p>497</p>	<p>7-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル](メチルアミノ)-4-オキソ-N-[(2S) -1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>(2S)-1-(メチルアミノ)プロパン-2-オールを使用 (理論値の65%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.06分 m/z=517[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm] :0.008(1.19),0.741(2.95),0.951(7.33),0.969(16.00),0.988(7.97),1.075(0.77),1.601(1.08),1.619(1.44),1.626(1.29),1.636(1.75),1.645(1.57),1.655(1.49),1.662(1.69),1.680(1.28),1.832(0.43),1.841(0.55),1.850(1.31),1.860(1.52),1.868(1.53),1.878(1.73),1.885(1.53),1.895(1.33),1.903(1.15),1.913(0.96),2.524(1.06),2.835(1.25),3.140(3.53),3.422(1.68),3.454(1.12),3.610(0.78),4.633(1.10),4.677(0.40),4.708(0.94),4.723(1.49),4.732(1.56),4.752(1.47),4.767(0.90),6.927(1.00),7.550(3.12),7.571(5.75),7.593(3.15),8.279(1.27),8.815(9.96),10.413(2.71),10.437(2.67).</p>

10

20

30

【表 2 6 F】

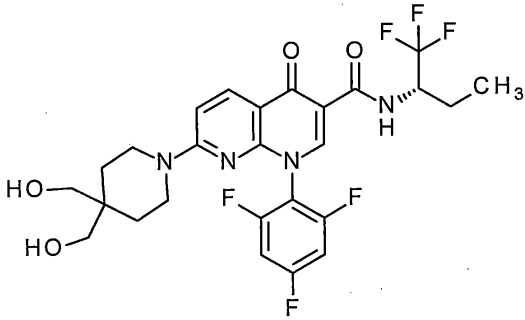
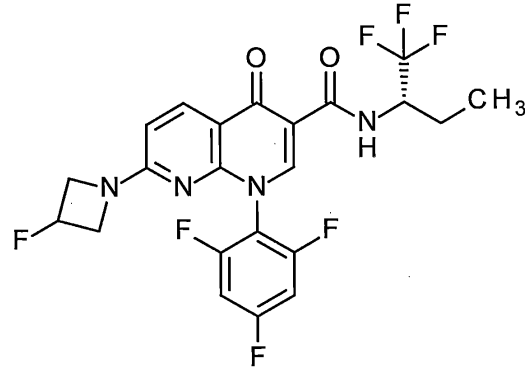
<p>498</p>	<p>7-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-エタン二酸を使用 (理論値の63%)</p>	<p>LC-MS (方法1) : R_t=1.09分 m/z=527[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm] :-0.062(5.60),-0.008(0.86),0.945(2.72), 0.963(6.04),0.981(2.96),1.597(0.40),1.615(0.55),1.622(0.49),1.632(0.65),1.640(0.59),1.650(0.56),1.658(0.65),1.676(0.49),1.846(0.49),1.855(0.56),1.864(0.58),1.874(0.65),1.880(0.58),1.891(0.50),1.899(0.43),2.074(1.54),4.660(16.00),4.727(0.57),4.747(0.55),6.592(3.38),6.614(3.40),7.533(1.68),7.555(3.05),7.577(1.68),8.269(3.76),8.291(3.59),8.806(5.71),10.371(1.89),10.395(1.83).</p>
<p>499</p>	<p>7-(tert-ブチルアミノ)-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>2-メチルプロパン-2-アミンを使用 (理論値の69%)</p>	<p>LC-MS (方法3) : R_t=2.30分 m/z=501[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm] :0.947(1.18),0.966(2.54),0.984(1.25),1.101(16.00),5.756(1.58),6.696(1.28),6.718(1.30),7.564(0.71),7.586(1.32),7.608(0.71),7.706(1.31),8.099(1.42),8.121(1.33),8.793(2.57),10.463(0.78),10.487(0.76).</p>

10

20

30

【表 26G】

500	<p>7-[4,4-ビス(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S) -1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>ピペリジン-4,4-ジイルジメタノール塩酸塩を使用 (理論値の71%)</p>	<p>LC-MS (方法3) : R_t=1.79分 m/z=573[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm] :-0.149(0.46),0.008(4.07),0.146(0.50), 0.949(6.73),0.967(14.80),0.986(7.36), 1.236(0.98),1.334(5.59),1.600(1.00),1.618(1.26),1.635(1.55),1.643(1.41),1.660(1.55),1.679(1.26),1.849(1.11),1.858(1.35),1.867(1.39),1.877(1.61),1.894(1.22),1.912(0.94),2.328(1.37),2.366(0.87),2.670(1.39),2.710(0.91),3.276(15.39),3.290(16.00),3.471(5.03),4.291(1.07),4.399(5.14),4.412(11.69),4.425(4.99),4.724(1.35),4.811(0.44),5.754(1.89),7.076(5.44),7.099(5.70),7.127(0.54),7.544(4.24),7.566(7.79),7.588(4.11),8.241(7.03),8.263(6.70),8.291(0.57),8.801(12.73),8.815(1.11),10.404(4.64),10.428(4.22).</p>
501	<p>7-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-N-[(2S) -1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド</p>  <p>3-フルオロアゼチジンを使用 (理論値の56%)</p>	<p>LC-MS (方法3) : R_t=2.19分 m/z=503[M+H]⁺ ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ[ppm] :-0.149(0.53),0.147(0.78),0.949(7.00), 0.968(16.00),0.986(7.76),1.235(3.76), 1.398(2.13),1.603(1.09),1.621(1.51),1.639(1.71),1.663(1.60),1.681(1.22),1.868(1.53),1.879(1.71),1.895(1.38),2.073(0.87),2.328(1.18),2.367(0.71),2.670(1.42),2.711(0.73),3.997(1.27),4.276(1.38),4.747(1.51),5.378(1.67),5.522(1.69),6.671(8.96),6.693(8.89),7.524(4.58),7.546(8.47),7.568(4.60),8.318(9.71),8.340(9.11),8.834(14.82),10.344(4.87),10.369(4.64).</p>

【0929】

実施例502

7-[3,3-ビス(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル]-N-[(1S) -1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

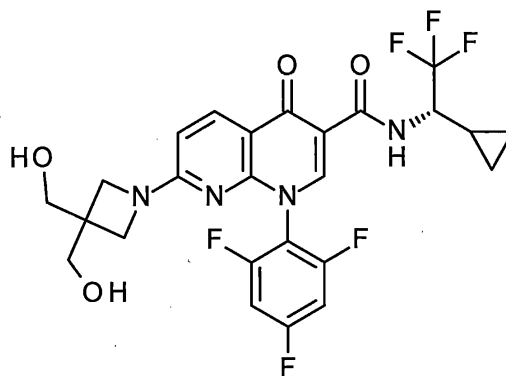
10

20

30

40

【化494】



10

実施例492の化合物(86.0mg、160 μ mol)を最初にトリフルオロ酢酸1mlに装入し、水1mlおよびアセトニトリル1mlを添加し、混合物を室温で週末にわたって攪拌した。混合物を分取HPLC(RP18カラム、溶離液:0.1%TFAを添加したアセトニトリル/水勾配)によって精製した。生成物分画を回転蒸発によって極めて実質的に濃縮した;残渣をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄した。合わせた水相をジクロロメタンで1回再抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮した。標的化合物86mg(理論値の97%)が得られた。

20

LC-MS(方法3): $R_t = 1.75$ 分;MS(ESIpos): $m/z = 557 [M+H]^+$

1H -NMR(400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: -0.008(2.85), 0.008(2.81), 0.319(1.20), 0.330(1.93), 0.342(1.91), 0.354(1.47), 0.366(0.73), 0.495(0.49), 0.507(1.35), 0.518(1.98), 0.531(1.75), 0.544(1.78), 0.553(1.55), 0.564(1.94), 0.575(1.69), 0.585(1.52), 0.596(1.25), 0.609(0.79), 0.623(0.98), 0.634(1.10), 0.645(1.77), 0.655(1.61), 0.660(1.54), 0.668(1.55), 0.676(0.78), 0.689(0.54), 0.835(0.50), 0.853(0.53), 1.161(0.74), 1.173(1.24), 1.182(1.63), 1.194(2.31), 1.202(1.75), 1.214(2.20), 1.226(1.46), 1.234(1.53), 2.074(1.23), 2.328(0.58), 2.367(0.46), 2.671(0.59), 2.710(0.43), 3.471(16.00), 3.484(15.15), 3.820(2.70), 4.349(0.99), 4.370(1.73), 4.391(1.70), 4.412(0.88), 4.823(4.75), 4.836(11.08), 4.850(4.63), 5.754(0.48), 6.588(6.33), 6.610(6.39), 7.519(3.46), 7.541(6.53), 7.564(3.44), 8.246(6.51), 8.268(6.21), 8.777(10.05), 10.542(4.05), 10.565(3.86).

30

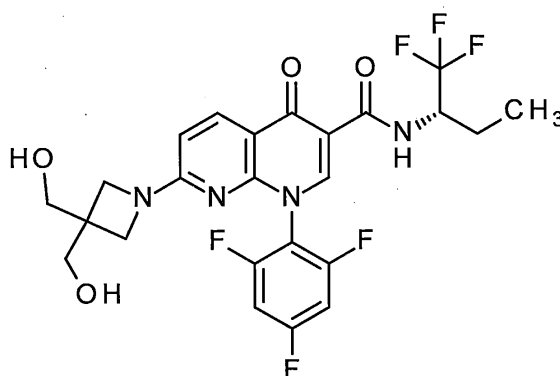
【0930】

実施例503

7-[3,3-ビス(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロ-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

40

【化495】



10

実施例498の化合物(80.0mg、150 μ mol)を最初にトリフルオロ酢酸0.94mlに装入し、水0.94mlおよびアセトニトリル0.94mlを添加し、混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(RP18カラム、移動相:0.1%TFAを添加したアセトニトリル/水勾配)によって精製した。生成物分画を回転蒸発によって極めて実質的に濃縮した;残渣をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄した。合わせた水相をジクロロメタンで1回再抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発によって濃縮した。標的化合物63mg(理論値の76%)が得られた。

20

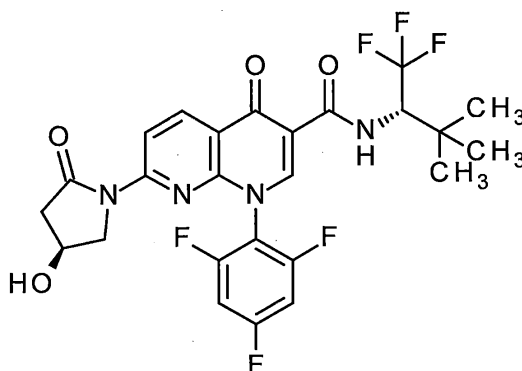
LC-MS(方法3): $R_t = 1.72$ 分;MS(ESIpos): $m/z = 545 [M+H]^+$

【0931】

実施例504

7-[(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1,1,1 - トリフルオロ - 3,3 - ジメチルブタン - 2 - イル] - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化496】



30

実施例117Aの化合物(35.0mg、83.5 μ mol)を最初にジメチルホルムアミド1.0mlに装入し、HATU(38.1mg、100 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(44 μ l、250 μ mol)を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、ジメチルホルムアミド1.0mlに溶解した(2S)-1,1,1-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン-2-アミン(19.4mg、125 μ mol)を添加した。混合物をさらに10分間攪拌し、アセトニトリル/水で希釈し、シリジフィルタを通して濾過し、分取RP-HPLC(カラム:Reprosil 125x30;10 μ 、流量50ml/分、MeCN/水/0.1%TFA)によって精製した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物40.5mg(純度100%、理論値の87%)が得られた。

40

LC-MS(方法3): $R_t = 2.04$ 分;MS(ESIpos): $m/z = 557 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 1.102(16.00), 2.359(0.89), 2.403(1.04), 2.921(0.87), 2.936(0.91), 2.964(0.80), 2.979(0.79)

50

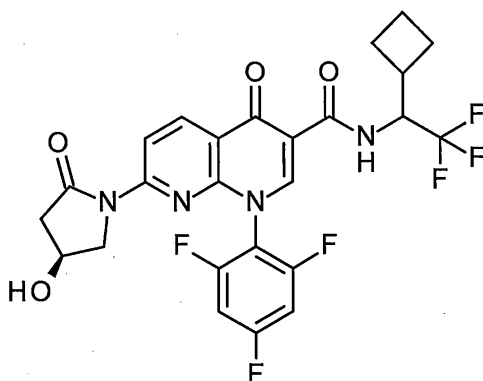
, 3.465 (1.13), 3.495 (1.20), 3.677 (0.80), 3.689 (0.97), 3.707 (0.75), 3.719 (0.65), 4.296 (0.86), 4.652 (0.73), 7.604 (0.76), 7.613 (0.92), 7.627 (0.92), 7.636 (0.77), 8.535 (2.24), 8.557 (2.68), 8.738 (2.64), 8.760 (2.19), 9.086 (3.22), 10.465 (1.20), 10.490 (1.15).

【0932】

実施例505

N-[1-シクロブチル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化497】



実施例117Aの化合物(40.0mg、95.4 μ mol)を最初にジメチルホルムアミド1.0mlに装入し、HATU(43.5mg、114 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(49.5 μ l、295 μ mol)を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、ジメチルホルムアミド1.0mlおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(16.5 μ l、95 μ mol)に溶解したrac-1-シクロブチル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(27.1mg、143 μ mol)を添加した。混合物をさらに10分間攪拌し、アセトニトリル/水で希釈し、シリンジフィルタを通して濾過し、分取RP-HPLC(カラム:Reprosil 125x30;10 μ 、流量50ml/分、MeCN/水/0.1%TFA)によって精製した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物42.0mg(純度100%、理論値の79%)が得られた。

LC-MS(方法3): R_t =2.04分;MS(ESIpos): m/z =555[M+H]⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)[ppm]:-0.008(3.58),0.008(3.53),1.762(2.39),1.789(0.95),1.883(1.62),1.891(1.42),1.904(3.54),1.916(4.79),1.926(6.49),1.933(5.05),1.940(5.04),1.960(3.53),1.990(3.65),2.005(4.84),2.019(3.84),2.040(1.04),2.074(0.76),2.358(4.51),2.402(5.27),2.814(1.33),2.834(2.24),2.857(1.87),2.876(1.04),2.919(3.64),2.933(3.83),2.962(3.27),2.977(3.23),3.467(4.50),3.496(5.56),3.676(3.62),3.688(4.30),3.706(3.25),3.718(2.96),4.297(3.95),4.787(1.50),4.806(2.49),4.829(2.58),4.849(1.47),5.337(2.09),7.597(2.46),7.604(3.04),7.617(4.69),7.626(4.84),7.634(2.83),7.640(2.96),7.647(2.43),8.536(11.34),8.559(13.70),8.728(13.13),8.750(10.68),9.090(16.00),10.272(5.16),10.296(4.99).

標記化合物(ジアステレオマー混合物)25.8mgをキラルHPLC(分取HPLC:カラム:Dai cel Chiralpak IE-H 5 μ m 250x25mm;溶離液:15%エタノール、75%n-ヘプタン;流量20ml/分;UV検出:220nm)によってジアステレオマーに分離した。

これにより、(カラムからの溶出の順序で)実施例506のジアステレオマー-1(99%de) R_t =7.20分8mgおよび実施例507のジアステレオマー-2 R_t =8.83分15mg(99%de)が得ら

れた。

[分析HPLC：カラム：Chiralpak IE-3 5 μ m 250 \times 4.6mm；溶離液：25%エタノール、75%イソヘキサン；温度：30；流量：1.0ml/分；UV検出：220nm]

【0933】

実施例506

N-[1-シクロブチル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー1)

LC-MS(方法3)：R_t=2.03分；MS(ESIpos)：m/z=555[M+H]⁺

【0934】

実施例507

N-[1-シクロブチル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー2)

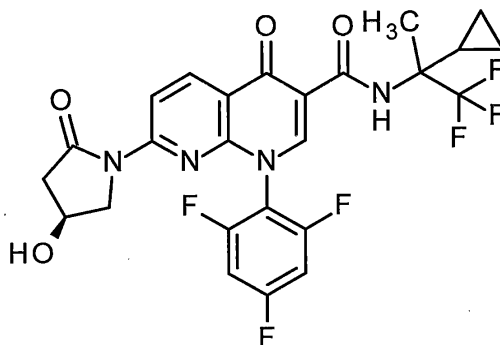
LC-MS(方法3)：R_t=2.02分；MS(ESIpos)：m/z=555[M+H]⁺

【0935】

実施例508

N-[2-シクロプロピル-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化498】



実施例117Aの化合物(35.0mg、83.5 μ mol)を最初にジメチルホルムアミド1.0mlに装入し、HATU(38.1mg、100 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(44 μ l、250 μ mol)を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、ジメチルホルムアミド1.0mlおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(15 μ l、83.5 μ mol)に溶解したrac-2-シクロプロピル-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩(23.7mg、125 μ mol)を添加した。混合物をさらに10分間攪拌し、アセトニトリル/水で希釈し、シリンジフイルタを通して濾過し、分取RP-HPLC(カラム：Reprosil 125x30；10 μ 、流量50ml/分、MeCN/水/0.1%TFA)によって精製した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物31.1mg(純度100%、理論値の67%)が得られた。

LC-MS(方法3)：R_t=1.98分；MS(ESIpos)：m/z=555[M+H]⁺

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]：-0.149(0.61), -0.008(5.62), 0.008(4.93), 0.146(0.60), 0.512(1.29), 0.576(3.31), 0.597(3.28), 0.696(1.33), 1.415(0.99), 1.422(0.99), 1.432(1.47), 1.435(1.43), 1.444(1.03), 1.609(16.00), 2.355(2.29), 2.398(2.68), 2.914(2.19), 2.929(2.31), 2.957(2.01), 2.972(1.93), 3.460(2.44), 3.490(2.91), 3.670(2.01), 3.682(2.46), 3.700(1.89), 3.712(

10

20

30

40

50

1.65), 4.279 (1.30), 4.292 (2.20), 7.592 (1.30), 7.599 (1.69), 7.611 (2.45), 7.621 (2.55), 7.634 (1.67), 7.642 (1.30), 8.521 (5.65), 8.543 (6.72), 8.717 (6.71), 8.739 (5.41), 8.999 (9.09), 10.088 (6.29).

【0936】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 30mg をキラルHPLC (分取HPLC: カラム: Daicel IB 5 μ m 250 \times 30mm; 溶離液: 20% エタノール、70% n-ヘプタン; 流量 20ml / 分; UV検出: 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0937】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例509のジアステレオマー-1 (99% de) $R_t = 1.58$ 分 2.8mg および実施例510のジアステレオマー-2 $R_t = 2.86$ 分 3.7mg (99% de) が得られた。

[分析HPLC: カラム: Chiralpak IB-3 3 μ m 250 \times 4.6mm; 溶離液: 20% エタノール、80% n-ヘプタン; 温度: 30 ; 流量: 1.0ml / 分; UV検出: 220nm]

【0938】

実施例509

N-[2-シクロプロピル-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

LC-MS (方法3): $R_t = 1.99$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 555$ [M+H]⁺

【0939】

実施例510

N-[2-シクロプロピル-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-2)

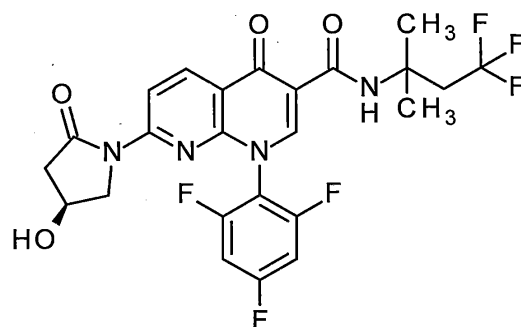
LC-MS (方法3): $R_t = 2.00$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 555$ [M+H]⁺

【0940】

実施例511

7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-(4,4,4-トリフルオロ-2-メチルブタン-2-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化499】



実施例117Aの化合物 (120mg、286 μ mol) を最初にジメチルホルムアミド 4.0ml に装入し、HATU (131mg、343 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (150 μ l、870 μ mol) を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、ジメチルホルムアミド 1.0ml およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (50 μ l、290 μ mol) に溶解した4,4,4-トリフルオロ-2-メチルブタン-2-アミン塩酸塩 (1:1) (76.2mg、429 μ mol) を添加した。混合物をさらに10分間攪拌し、アセトニトリル/水で希釈し、シリンジフィルタを通して

10

20

30

40

50

濾過し、分取RP - HPLC (カラム: Reprosil 125x30; 10 μ 、流量50ml / 分、MeCN / 水 / 0.1% TFA) によって精製した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物84.4mg (純度100%、理論値の54%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.89$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 543$ [M+H]⁺

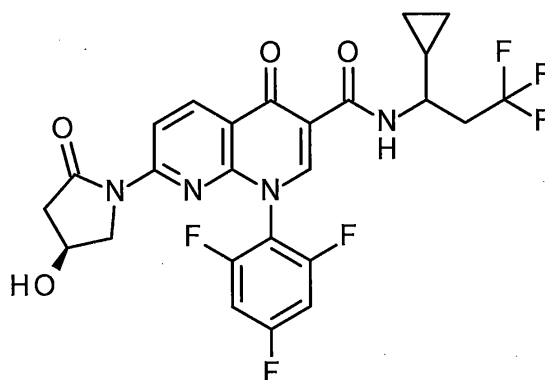
¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : -0.008 (0.78), 1.500 (16.00), 2.351 (1.25), 2.395 (1.44), 2.912 (1.44), 2.918 (0.93), 2.927 (1.42), 2.948 (2.18), 2.955 (1.57), 2.970 (1.54), 2.978 (2.05), 3.007 (0.63), 3.459 (1.24), 3.489 (1.53), 3.669 (1.11), 3.681 (1.35), 3.699 (1.04), 3.711 (0.90), 4.290 (0.98), 5.325 (0.99), 7.589 (0.69), 7.596 (0.88), 7.609 (1.31), 7.619 (1.31), 7.627 (0.77), 7.632 (0.86), 7.639 (0.68), 8.510 (3.14), 8.533 (3.85), 8.686 (3.77), 8.708 (2.99), 8.963 (4.50), 9.902 (3.32).

【0941】

実施例512

N - [1 - シクロプロピル - 3,3,3 - トリフルオロプロピル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化500】



実施例117Aの化合物 (45.0mg、107 μ mol) を最初にジメチルホルムアミド1.0mlに装入し、HATU (38.1mg、100 μ mol) およびN,N - ジイソプロピルエチルアミン (57 μ l、321 μ mol) を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、ジメチルホルムアミド1.0mlおよびN,N - ジイソプロピルエチルアミン (19 μ l、107 μ mol) に溶解したrac - 1 - シクロプロピル - 3,3,3 - トリフルオロプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (30.5mg、161 μ mol) を添加した。混合物をさらに10分間攪拌し、アセトニトリル / 水で希釈し、シリンジフィルタを通して濾過し、分取RP - HPLC (カラム: Reprosil 125x30; 10 μ 、流量50ml / 分、MeCN / 水 / 0.1% TFA) によって精製した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物45.1mg (純度100%、理論値の76%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.85$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 555$ [M+H]⁺

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : 0.008 (2.32), 0.295 (1.35), 0.304 (2.35), 0.316 (3.52), 0.327 (3.43), 0.346 (3.20), 0.359 (3.36), 0.370 (2.17), 0.381 (1.35), 0.457 (1.08), 0.466 (2.14), 0.478 (2.89), 0.488 (2.87), 0.498 (2.48), 0.507 (2.64), 0.515 (2.35), 0.528 (3.32), 0.536 (2.78), 0.549 (2.23), 0.557 (1.06), 1.150 (1.06), 1.159 (1.62), 1.170 (2.69), 1.179 (2.12), 1.191 (2.60), 1.203 (1.40), 1.211 (0.93), 2.329 (0.79), 2.352 (4.49), 2.367 (1.13), 2.395 (5.21), 2.520 (3.20), 2.524 (2.93), 2.636 (1.02), 2.648 (1.42), 2.666 (1.65), 2.675 (2.84), 2.687 (1.78), 2.704 (1.87), 2.711 (1.76), 2.715 (1.67), 2.769 (1.58), 2.789 (1.81), 2.798 (1.92), 2.807 (1

. 26) , 2. 818 (1. 78) , 2. 828 (1. 53) , 2. 836 (1. 08) , 2. 856 (0. 99) , 2. 9
13 (3. 95) , 2. 928 (4. 08) , 2. 956 (3. 59) , 2. 971 (3. 50) , 3. 462 (5. 84)
 , 3. 492 (7. 00) , 3. 672 (4. 08) , 3. 684 (4. 85) , 3. 701 (3. 77) , 3. 714 (3
. 29) , 3. 770 (0. 95) , 3. 783 (1. 15) , 3. 792 (2. 53) , 3. 803 (2. 57) , 3. 8
13 (2. 55) , 3. 825 (2. 35) , 3. 834 (1. 04) , 3. 846 (0. 81) , 4. 279 (2. 60)
 , 4. 292 (4. 36) , 4. 305 (2. 41) , 6. 947 (1. 38) , 7. 074 (1. 47) , 7. 202 (1
. 33) , 7. 586 (2. 53) , 7. 593 (3. 14) , 7. 606 (4. 74) , 7. 616 (4. 74) , 7. 6
29 (3. 11) , 7. 636 (2. 41) , 8. 515 (9. 59) , 8. 537 (11. 96) , 8. 689 (12. 12
) , 8. 711 (9. 66) , 8. 970 (16. 00) , 9. 869 (6. 05) , 9. 890 (5. 84) .

【 0 9 4 2 】

10

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 40mg をキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel
Chiralpak IE - H 5 μ m 250 \times 20mm ; 溶離液 : 50% エタノール、50% n - ヘプタン ; 温度 :
25 ; 流量 15ml / 分 ; UV 検出 : 210nm) によってジアステレオマーに分離した。

【 0 9 4 3 】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー-1 (99% de) R_t = 2. 50分
13. 2mg およびジアステレオマー-2 R_t = 2. 91分 13. 3mg (95% de) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Chiraltek IE - 3 3 μ m 250 \times 4. 6mm ; 溶離液 : 25% エタノール、
75% イソヘキサン ; 温度 : 30 ; 流量 : 1. 0ml / 分 ; UV 検出 : 220nm]

【 0 9 4 4 】

実施例513

20

N - [1 - シクロプロピル - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒド
ロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフ
ェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマ
ー1)

LC - MS (方法3) : R_t = 1. 84分 ; MS (ESIpos) : m/z = 555 [M + H] ⁺

【 0 9 4 5 】

実施例514

N - [1 - シクロプロピル - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒド
ロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフ
ェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマ
ー2)

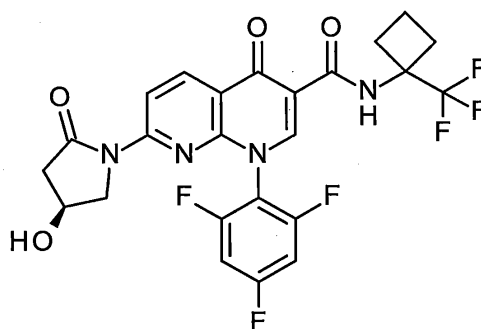
LC - MS (方法3) : R_t = 1. 84分 ; MS (ESIpos) : m/z = 555 [M + H] ⁺

【 0 9 4 6 】

実施例515

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1
 - (トリフルオロメチル) シクロブチル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1
 , 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 5 0 1 】



40

実施例117Aの化合物 (35. 0mg、83. 5 μ mol) を最初にジメチルホルムアミド 1. 0ml に
装入し、HATU (38. 1mg、100 μ mol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (44. 0 μ

50

1、246 μmol) を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、ジメチルホルムアミド1.0mlおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(15 μl 、84 μmol)に溶解した1-(トリフルオロメチル)シクロブタンアミン塩酸塩(22.0mg、125 μmol)を添加した。混合物をさらに10分間攪拌し、アセトニトリル/水で希釈し、シリンジフィルタを通して濾過し、分取RP-HPLC(カラム:Reprosil 125x30; 10 μm 、流量50ml/分、MeCN/水/0.1%TFA)によって精製した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物35.8mg(純度100%、理論値の79%)が得られた。

LC-MS(方法3): $R_t = 1.89$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 541$ [M+H]⁺

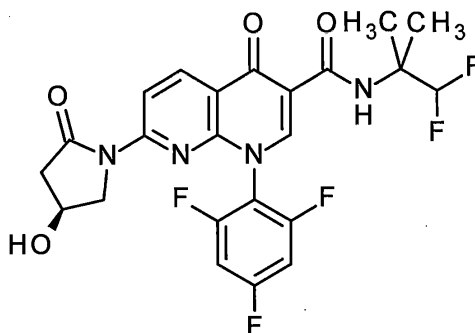
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 1.943(2.33), 1.964(2.95), 1.985(2.04), 2.038(2.61), 2.051(2.53), 2.073(5.69), 2.355(4.96), 2.398(5.89), 2.561(6.85), 2.576(7.95), 2.599(6.71), 2.622(4.45), 2.914(4.08), 2.929(4.26), 2.958(3.72), 2.972(3.66), 3.462(5.03), 3.491(6.09), 3.672(3.95), 3.684(4.67), 3.702(3.59), 3.713(3.21), 4.293(4.61), 5.335(4.12), 7.615(6.03), 8.527(8.73), 8.549(10.88), 8.700(10.72), 8.723(8.55), 9.016(16.00), 10.219(12.50).

【0947】

実施例516

N-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化502】



実施例117Aの化合物(40.0mg、95.4 μmol)を最初にジメチルホルムアミド1.0mlに装入し、HATU(43.5mg、114 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(49.5 μl 、285 μmol)を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、ジメチルホルムアミド1.0mlおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(16.5 μl 、95 μmol)に溶解した1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-アミン塩酸塩(20.8mg、143 μmol)を添加した。混合物をさらに10分間攪拌し、アセトニトリル/水で希釈し、シリンジフィルタを通して濾過し、分取RP-HPLC(カラム:Reprosil 125x30; 10 μm 、流量50ml/分、MeCN/水/0.1%TFA)によって精製した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物46.4mg(純度100%、理論値の95%)が得られた。

LC-MS(方法3): $R_t = 1.82$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 511$ [M+H]⁺

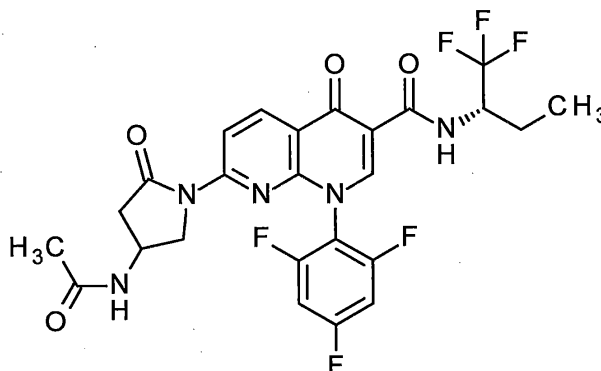
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 1.455(16.00), 2.074(9.78), 2.353(1.20), 2.396(1.40), 2.911(1.02), 2.926(1.06), 2.955(0.93), 2.970(0.91), 3.459(1.18), 3.489(1.46), 3.669(0.98), 3.681(1.16), 3.699(0.89), 3.711(0.80), 4.292(1.02), 5.325(1.11), 5.332(1.09), 6.289(0.85), 6.432(1.58), 6.574(0.73), 7.591(0.69), 7.599(0.86), 7.611(1.32), 7.621(1.33), 7.634(0.86), 7.641(0.69), 8.517(2.07), 8.539(2.63), 8.693(2.51), 8.715(2.03), 8.986(3.49), 10.038(2.99).

【 0 9 4 8 】

実施例517

7 - [(4S) - 4 - アセトアミド - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【 化 5 0 3 】



10

実施例151C (25.7mg、34.0 μmol) のジクロロメタン2.0ml中の最初の装入物に、トリエチルアミン (14 μl 、100 μmol) を添加した。塩化アセチル (2.9 μl 、41 μmol) を0
20
で反応混合物にゆっくり添加し、次いで、反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣をアセトニトリル/水で希釈し、分取RP - HPLC (カラム : Repr osil 125x30 ; 10 μ 、流量 : 50ml / 分、MeCN / 水 / 0.1%TFA) によって精製した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物16.6mg (純度100%、理論値の86%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.77$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 570$ [M + H] ⁺

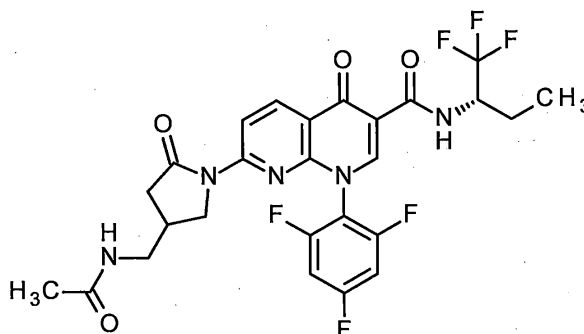
¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) [ppm] : 0.964 (3.36) , 0.982 (6.75) , 1.00
0 (3.60) , 1.633 (0.51) , 1.655 (0.80) , 1.667 (0.95) , 1.691 (0.94) ,
1.710 (0.66) , 1.776 (16.00) , 1.876 (0.94) , 1.885 (0.96) , 1.895 (1.
03) , 1.911 (0.83) , 2.404 (1.58) , 2.453 (2.17) , 2.969 (1.38) , 2.988
30 (1.50) , 3.012 (1.28) , 3.032 (1.25) , 3.437 (1.58) , 3.463 (1.75) , 3.
.777 (1.40) , 3.793 (1.73) , 3.806 (1.45) , 3.823 (1.29) , 4.274 (2.02
) , 4.765 (1.03) , 4.776 (1.01) , 7.582 (1.88) , 7.603 (3.43) , 7.625 (1.86) ,
8.328 (2.08) , 8.344 (2.05) , 8.510 (2.75) , 8.532 (3.34) , 8.
723 (3.32) , 8.745 (2.77) , 9.073 (4.94) , 10.091 (2.30) , 10.115 (2.24
) .

【 0 9 4 9 】

実施例518

7 - [4 - (アセトアミドメチル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェ
40
ニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化504】



10

炭酸カリウム (12.9mg、93.6 μmol)、酢酸パラジウム (II) (2.80mg、12.5 μmol) および9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン (7.22mg、12.5 μmol) を、ジオキサン3.0ml中アルゴン下室温で10分間攪拌した。次いで、115Aの化合物 (29.0mg、62.4 μmol) および実施例152Aの化合物 (11.7mg) を添加し、混合物を80 で4時間攪拌した。混合物を分取RP-HPLC (カラム: Reprosil 125x30; 10 μ 、流量: 50ml/分、MeCN/水、0.1% TFA) によって直接精製した。揮発性成分を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。これにより、標記化合物1.70mg (純度100%、理論値の5%) が得られた。

LC-MS (方法1): $R_t = 0.97$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 584 [M+H]^+$

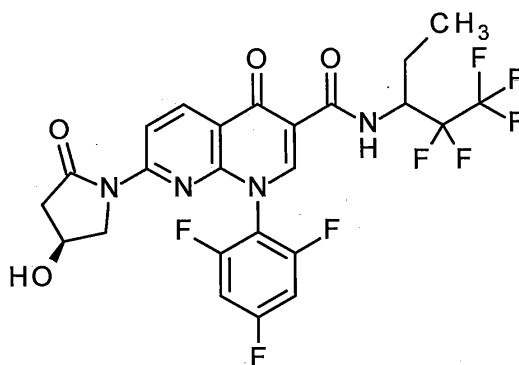
20

【0950】

実施例519

7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1,1,1,2,2-ペンタフルオロペンタン-3-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化505】



30

GP1により、実施例117Aの化合物1.18g (2.81mmol) を、実施例153Bの化合物300mg (1.40mmol) と、DMF 8.0ml中HATU 1.28g (3.37mmol) およびDIPEA 2.0ml (11.0mmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物528mg (理論値の33%、純度100%) が得られた。

40

LC-MS (方法3): $R_t = 2.00$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 579 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): ppm = 10.16 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.82 - 4.96 (m, 1H), 4.27 - 4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.88 - 1.99 (m, 1H), 1.62 - 1.74 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

【0951】

標記化合物(ジアステレオマー混合物) 523mgをキラルHPLC (分取HPLC: カラム: Daice I Chiralpak IE 5 μm 250x20mm; 溶離液: 80% n-ヘプタン、20% イソプロパノール; 温

50

度：30；流量15ml / 分；UV検出：220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0952】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例520のジアステレオマー1 (99% de) Rt = 11.07分249mg (理論値の15%、純度100%) および実施例521のジアステレオマー2 (99% de) Rt = 13.85分241mg (理論値の15%、純度100%) が得られた。

[分析HPLC：カラム：Daicel Chiralpak IE 5 μ m 250 \times 4.6mm；溶離液：80% イソヘキサン、20% イソプロパノール；温度：30；流量：1.0ml / 分；UV検出：220nm]

【0953】

実施例520

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1, 1, 1, 2, 2 - ペンタフルオロペンタン - 3 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー1)

10

LC - MS (方法1) : R_t = 1.08分 ; MS (ESIpos) : m / z = 579 [M + H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : ppm = 10.16 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.82 - 4.95 (m, 1H), 4.27 - 4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.88 - 1.98 (m, 1H), 1.62 - 1.64 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

【0954】

実施例521

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1, 1, 1, 2, 2 - ペンタフルオロペンタン - 3 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー2)

20

LC - MS (方法1) : R_t = 1.08分 ; MS (ESIpos) : m / z = 579 [M + H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : ppm = 10.16 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.82 - 4.96 (m, 1H), 4.27 - 4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.88 - 1.99 (m, 1H), 1.62 - 1.74 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

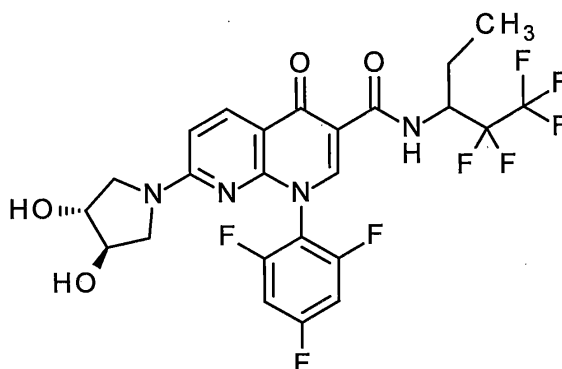
【0955】

実施例522

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1, 1, 1, 2, 2 - ペンタフルオロペンタン - 3 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

30

【化506】



40

GP1により、実施例121Aの化合物947mg (2.25mmol) を、実施例153Bの化合物300mg (1.40mmol) と、DMF 6.4ml中HATU 1.03g (2.70mmol) およびDIPEA 1.6ml (9.00mmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1% ギ酸) によって

50

精製した。標記化合物477mg (理論値の37%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.83$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 581 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.48 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.80 - 4.93 (m, 1H), 4.03 - 4.07 (m, 1H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.58 - 3.64 (m, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.21 - 3.30 (m, 1H), 3.03 - 3.10 (m, 1H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 0.96 (t, 3H) .

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 472mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel Chiralpak IA 5 μ m 250 \times 15mm ; 溶離液 : 85% n - ヘプタン、20% イソプロパノール ; 温度 : 30 ; 流量 15ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。 10

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例523のジアステレオマー-1 (99% de) $R_t = 12.94$ 分 203mg (理論値の16%、純度100%) および実施例524のジアステレオマー-2 (99% de) $R_t = 15.48$ 分 209mg (理論値の16%、純度100%) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel Chiralpak IA 5 μ m 250 \times 4.6mm ; 溶離液 : 80% イソヘキサン、20% イソプロパノール ; 温度 : 25 ; 流量 : 1.0ml / 分 ; UV検出 : 220nm]

【 0 9 5 6 】

実施例523

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1, 1, 1, 2, 2 - ペンタフルオロペンタン - 3 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-1) 20

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.83$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 581 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.48 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.80 - 4.93 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.87 - 1.97 (m, 1H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 0.96 (t, 3H) .

【 0 9 5 7 】

実施例524

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1, 1, 1, 2, 2 - ペンタフルオロペンタン - 3 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-2) 30

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.83$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 581 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.48 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.79 - 4.93 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.20 - 3.29 (m, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 1.59 - 1.72 (m, 1H), 0.96 (t, 3H) .

【 0 9 5 8 】

実施例525

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド 40

【0960】

標記化合物（ジアステレオマー混合物）68.0mgをキラルHPLC（分取HPLC：カラム：Daicel Chiralcel OX-H 5 μ m 250 \times 20mm；溶離液：50%n-ヘプタン、50%イソプロパノール；温度：40；流量15ml/分；UV検出：220nm）によってジアステレオマーに分離した。

【0961】

これにより、（カラムからの溶出の順序で）実施例527のジアステレオマー1（99%de）Rt = 4.55分31.0mg（理論値の30%、純度100%）および実施例528のジアステレオマー2（99%de）Rt = 6.48分31.0mg（理論値の30%、純度100%）が得られた。

[分析HPLC：カラム：Daicel Chiralcel OX-H 5 μ m 250 \times 4.6mm；溶離液：50%イソヘキサン、50%イソプロパノール；温度：45；流量：1.0ml/分；UV検出：220nm]

【0962】

実施例527

7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド（ジアステレオマー1）

LC-MS（方法3）：R_t = 1.94分；MS（ESIpos）：m/z = 543 [M+H]⁺

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：ppm = 10.32 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (br d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.98 (d, 3H).

【0963】

実施例528

7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド（ジアステレオマー2）

LC-MS（方法3）：R_t = 1.95分；MS（ESIpos）：m/z = 543 [M+H]⁺

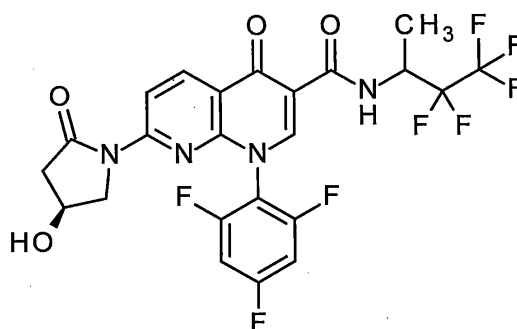
¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：ppm = 10.32 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.48 (br d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.98 (d, 3H).

【0964】

実施例529

7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド（ジアステレオマー混合物）

【化509】



10

20

30

40

50

GP1により、実施例117Aの化合物500mg (1.19mmol) を、実施例147Bの化合物262mg (1.31mmol) と、DMF5.0ml中HATU544mg (1.43mmol) およびDIPEA830 μ l (4.80mmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物498mg (理論値の74%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.91$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 565 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.24 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 5.33 (t, 1H), 4.97 - 5.11 (m, 1H), 4.27 - 4.32 (m, 1H), 3.66 - 3.72 (m, 1H), 3.45 - 3.50 (m, 1H), 2.94 (ddd, 1H), 2.37 (br d, 1H), 1.41 (d, 3H) .

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 492mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daice I Chiralpak AD - H 5 μ m 250 \times 20mm ; 溶離液 : 80% n - ヘプタン、20% イソプロパノール ; 温度 : 23 ; 流量20ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例530のジアステレオマー-1 (99% de) $R_t = 6.05$ 分200.4mg (理論値の30%、純度100%) および実施例531のジアステレオマー-2 (99% de) $R_t = 8.82$ 分199mg (理論値の30%、純度100%) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel AD - 3 3 μ m 50 \times 4.6mm ; 溶離液 : 80% イソヘキサン、20% イソプロパノール ; UV検出 : 220nm] .

【0965】

実施例530

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.89$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 565 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.24 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.54 - 7.69 (m, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.98 - 5.12 (m, 1H), 4.26 - 4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (br d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H), 1.41 (d, 3H) .

【0966】

実施例531

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-2)

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.90$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 565 [M+H]^+$

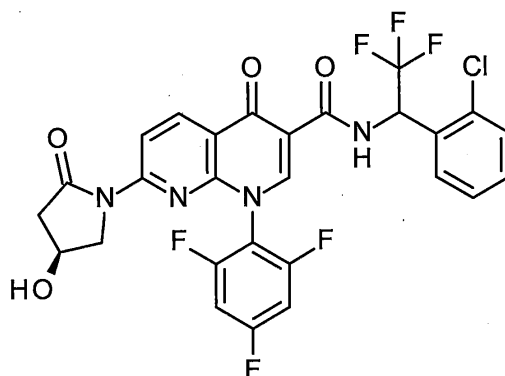
1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.24 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.98 - 5.12 (m, 1H), 4.27 - 4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (br d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.37 (br d, 1H), 1.41 (d, 3H) .

【0967】

実施例532

N - [1 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化510】



10

GP1により、7- [(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸50.0mg (119 μmol) を、1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタンアミン30.0mg (143 μmol) と、DMF460 μl中HATU54.4mg (143mmol) およびDIPEA62 μl (360 μl) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物41.9mg (理論値の58%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.14$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 611 [M+H]^+$

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 11.21 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.44 - 7.70 (m, 6H), 6.42 - 6.51 (m, 1H), 5.30 - 5.37 (m, 1H), 4.27 - 4.32 (m, 1H), 3.65 - 3.72 (m, 1H), 3.42 - 3.51 (m, 1H), 2.94 (ddd, 1H), 2.38 (d, 1H) .

【0968】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 35.8mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : YMC Chiralart Amylose SA 5 μm 250 × 30mm ; 溶離液 : 60% n-ヘプタン、40% イソプロパノール ; 温度 : 30 ; 流量30ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【0969】

30

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (99% de) $R_t = 6.50$ 分 15.0mgおよびジアステレオマー2 $R_t = 8.62$ 分 15.0mg (99% de) が得られた。

[分析HPLC : カラム : YMC Chiralart Amylose SA 5 μm 250 × 4.6mm ; 溶離液 : 60% イソヘキサン、40% イソプロパノール ; 温度 : 30 ; 流速 : 1.0ml / 分 ; UV検出 : 220nm]

【0970】

ジアステレオマー1を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 × 40mm、溶媒 : アセトニトリル、水、0.1%ギ酸) によってさらに精製すると、実施例533の標記化合物13.4mg (理論値の19%、純度100%) が得られた。

【0971】

ジアステレオマー2を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μm、125 × 40mm、溶媒 : アセトニトリル、水、0.1%ギ酸) によってさらに精製すると、実施例534の標記化合物13.2mg (理論値の18%、純度100%) が得られた。

40

【0972】

実施例533

N-[1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー1)

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.13$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 611 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 11.21 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d

50

, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.46 - 7.70 (m, 6H), 6.42 - 6.51 (m, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.27 - 4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H).

【0973】

実施例534

N-[1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-2)

LC-MS(方法1): $R_t = 1.13$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 611 [M+H]^+$

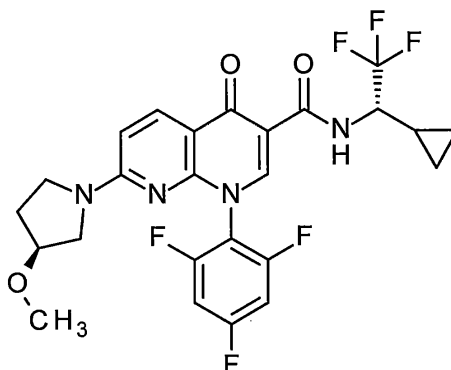
1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): ppm = 11.21 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.48 - 7.66 (m, 6H), 6.42 - 6.51 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.27 - 4.31 (m, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.47 (br d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H).

【0974】

実施例535

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化511】



GP3により、実施例126Aの化合物60.0mg(126 μ mol)を、(3S)-3-メトキシピロリジン塩酸塩22.6mg(164 μ mol)およびDIPEA99 μ l(570 μ mol)とDMF700 μ l中で反応させた。粗生成物を分取HPLC(アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。標記化合物58.2mg(理論値の85%、純度100%)が得られた。

LC-MS(方法3): $R_t = 2.27$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 541 [M+H]^+$

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): ppm = 10.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.51 - 7.61 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 3.94 - 4.11 (m, 1H), 3.48 - 3.60 (m, 1.5H), 3.37 - 3.47 (m, 0.5H), 3.16 - 3.28 (m, 4.5H), 3.04 - 3.14 (m, 0.5H), 1.89 - 2.15 (m, 2H), 1.16 - 1.25 (m, 1H), 0.50 - 0.69 (m, 3H), 0.31 - 0.38 (m, 1H).

【0975】

実施例536

4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-[1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ラセミ体)

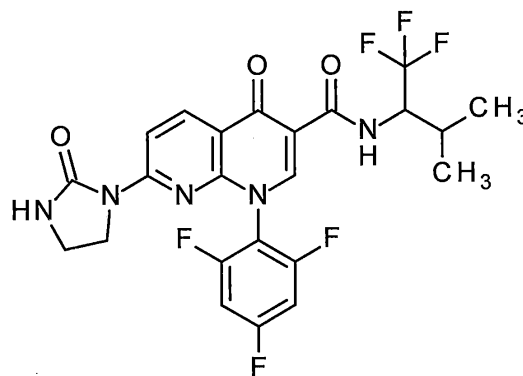
10

20

30

40

【化 5 1 2】



10

GP1により、実施例113Aの化合物80.0mg (198 μ mol)を、1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-アミン33.5mg (237 μ mol)と、DMF1.4ml中HATU90.3mg (237 μ mol)およびDIPEA100 μ l (590 μ mol)の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。標記化合物68.7mg (理論値の66%、純度100%)が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.03$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 528 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.41 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 4.73 - 4.83 (m, 1H), 3.55 - 3.63 (m, 2H), 3.32 - 3.38 (m, 2H), 2.21 - 2.30 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.97 (d, 3H) .

20

【0976】

標記化合物 (ラセミ体) 57.0mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel Chiralpak IE 5 μ m 250 \times 30mm ; 溶離液 : 70% n-ヘプタン、20% イソプロパノール ; 温度 : 23 ; 流量20ml / 分 ; UV検出 : 257nm) によってエナンチオマーに分離した。

【0977】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) エナンチオマー1 (99% de) $R_t = 14.57$ 分23.1mgおよびエナンチオマー2 $R_t = 18.53$ 分24.4mg (96% de) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel Chiralpak IF-3 3 μ m 50 \times 4.6mm ; 溶離液 : 80% n-ヘプタン、20% イソプロパノール ; 温度 : 30 ; 流量 : 1.0ml / 分 ; UV検出 : 255nm]

30

【0978】

エナンチオマー1を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 40mm、溶媒 : アセトニトリル、水、0.1%ギ酸) によってさらに精製すると、実施例537の標記化合物11.0mg (理論値の11%、純度100%) が得られた。

【0979】

エナンチオマー2を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 40mm、溶媒 : アセトニトリル、水、0.1%ギ酸) によってさらに精製すると、実施例538の標記化合物12.9mg (理論値の12%、純度100%) が得られた。

【0980】

実施例537

4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-[1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (エナンチオマー1)

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.01$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 528 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.42 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 4.73 - 4.84 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.35 (br t, 2H), 2.21 - 2.30 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.97 (d, 3H) .

40

【0981】

50

実施例538

4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - [1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (エナンチオマー - 2)

LC - MS (方法 3) : $R_t = 2.01$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 528 [M+H]^+$

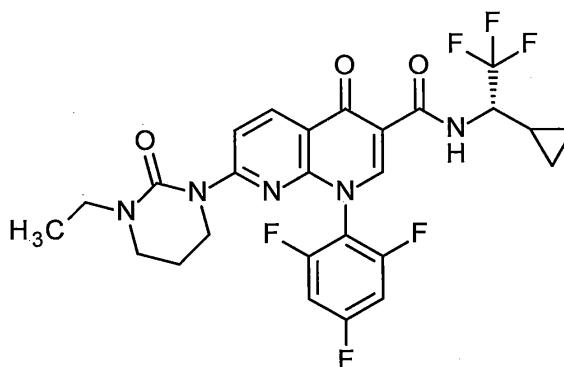
1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : ppm = 10.41 (d , 1H) , 9.00 (s , 1H) , 8.59 (d , 1H) , 8.44 (d , 1H) , 7.67 (s , 1H) , 7.58 (t , 2H) , 4.72 - 4.84 (m , 1H) , 3.56 - 3.63 (m , 2H) , 3.31 - 3.39 (m , 2H) , 2.21 - 2.30 (m , 1H) , 1.04 (d , 3H) , 0.97 (d , 3H) .

【 0 9 8 2 】

実施例539

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 7 - (3 - エチル - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 5 1 3 】



GP2により、実施例126Aの化合物60.0mg (126 μ mol) を、1 - エチルテトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン19.4mg (151 μ mol) と、1 , 4 - ジオキサン600 μ l中炭酸カリウム26.1mg (189 μ mol)、酢酸パラジウム (II) 5.66mg (25.2 μ mol) およびキサントホス14.6mg (25.2 μ mol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物25.0mg (理論値の35%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法 1) : $R_t = 1.20$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 568 [M+H]^+$

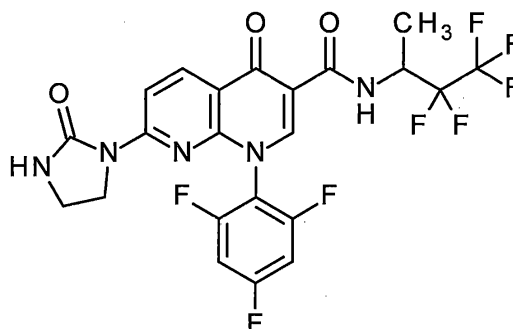
1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : ppm = 10.33 (d , 1H) , 9.00 (s , 1H) , 8.51 (d , 1H) , 8.18 (d , 1H) , 7.56 - 7.62 (m , 2H) , 4.31 - 4.44 (m , 1H) , 3.51 (t , 2H) , 3.32 - 3.39 (m , 3H) , 1.87 - 1.94 (m , 2H) , 1.18 - 1.27 (m , 1H) , 1.08 (t , 3H) , 0.53 - 0.70 (m , 3H) , 0.30 - 0.38 (m , 1H) .

【 0 9 8 3 】

実施例540

4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - [3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ペンタフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ラセミ体)

【化514】



10

GP1により、実施例113Aの化合物500mg (1.24mmol) を、実施例147Bの化合物282mg (1.73mmol) と、DMF4.6ml中HATU564mg (1.48mmol) およびDIPEA650 μ l (3.70mmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物361mg (理論値の53%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.97$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 550$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.33 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.97-5.11 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.41 (d, 3H) .

標記化合物 (ラセミ体) 358mgをキラルSFC (分取SFC: カラム: Daicel Chiralcel OD-H 5 μ m 250 \times 20mm; 溶離液: 88%二酸化炭素、12%イソプロパノール; 温度: 40 ; 流量 80ml/分; UV検出: 210nm) によってエナンチオマーに分離した。

20

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例541のエナンチオマー-1 (99% ee) $R_t = 11.45$ 分111mg (理論値の16%、純度100%) および実施例542のエナンチオマー-2 (99% ee) $R_t = 13.60$ 分124mg (理論値の18%、純度100%) が得られた。

[分析SFC: カラム: OD; 溶離液: 80%二酸化炭素、20%イソプロパノール; 流量: 3.0ml/分; UV検出: 210nm] .

【0984】

実施例541

4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-[3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (エナンチオマー-1)

30

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.97$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 550$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.33 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.97-5.10 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.41 (d, 3H) .

【0985】

実施例542

4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-[3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (エナンチオマー-2)

40

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.96$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 550$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.33 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.97-5.10 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.41 (d, 3H) .

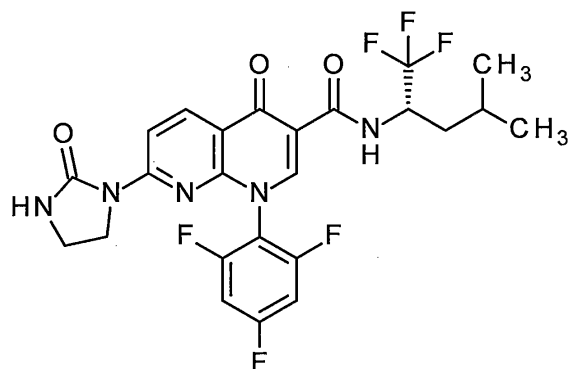
【0986】

実施例543

4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

50

【化515】



10

GP1により、実施例113Aの化合物26.0mg (64.3 μmol) を、(2S)-1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-アミン12.0mg (77.2 μmol) と、DMF250 μl 中HATU29.3mg (77.2 μmol) およびDIPEA34 μl (190 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物22.6mg (理論値の65%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.16$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 542 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.20 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.78-4.89 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H), 1.54-1.73 (m, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (d, 3H).

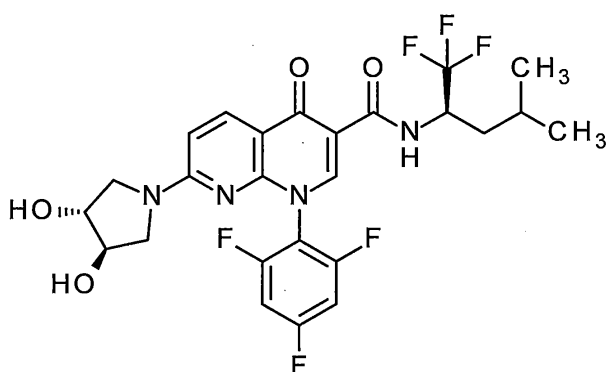
20

【0987】

実施例544

7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化516】



30

GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、(2S)-1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-アミン22.1mg (142 μmol) と、DMF750 μl 中HATU54.1mg (142 μmol) およびDIPEA62 μl (360 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物47.5mg (理論値の67%、純度94%) が得られた。

40

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.93$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 559 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.42 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.77-4.88 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.34 (br d, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.52-1.72 (m, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.89 (d, 3H).

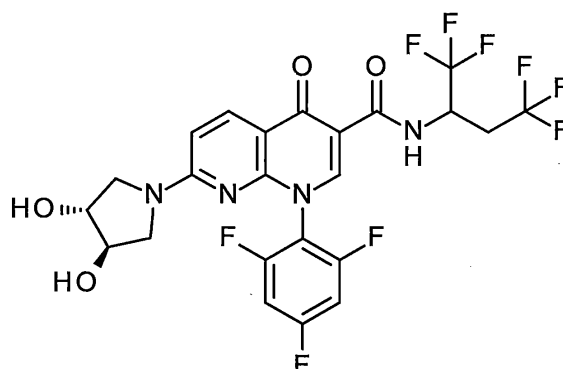
50

【 0 9 8 8 】

実施例545

7 - [(3R , 4R) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - N - [1 , 1 , 1 , 4 , 4 , 4 - ヘキサフルオロブタン - 2 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【 化 5 1 7 】



10

GP1により、実施例121Aの化合物40.0mg (94.9 μmol) を、1,1,1,4,4,4-ヘキサフルオロブタン-2-アミン塩酸塩28.9mg (133 μmol) と、DMF350 μl中HATU43.3mg (114 μmol) およびDIPEA50 μl (280 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物32.0mg (理論値の58%、純度100%) が得られた。

20

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.70$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 585 [M+H]^+$

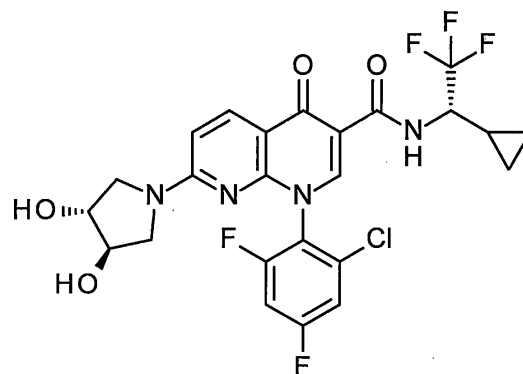
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.71 (d, 1H) , 8.83 (s, 1H) , 8.27 (d, 1H) , 7.53 - 7.60 (m, 2H) , 6.78 (d, 1H) , 5.10 - 5.28 (m, 2H) , 4.03 - 4.06 (m, 1H) , 3.91 - 3.94 (m, 1H) , 3.58 - 3.64 (m, 1H) , 3.34 - 3.39 (m, 1H) , 3.20 - 3.28 (m, 2H) , 3.02 - 3.14 (m, 2H) , 2.91 - 3.01 (m, 1H) .

【 0 9 8 9 】

実施例546

1 - (2 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル) - N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(3R , 4R) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (アトロプ異性体混合物)

【 化 5 1 8 】



40

GP3により、実施例110Aの化合物50.0mg (102 μmol) を、(3R,4R)-ピロリジン-3,4-ジオール塩酸塩17.0mg (122 μmol) およびDIPEA62 μl (360 μmol) とDMF500 μl中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物51.6mg (理論値の91%、純度100%) が得られた。

50

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.76$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 559 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.59 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.66 - 7.76 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.20 - 5.26 (m, 1H), 5.12 - 5.17 (m, 1H), 4.32 - 4.43 (m, 1H), 4.01 - 4.08 (m, 1H), 3.88 - 3.95 (m, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 1H), 3.16 - 3.26 (m, 1H), 2.97 - 3.08 (m, 1H), 1.14 - 1.25 (m, 1H), 0.49 - 0.69 (m, 3H), 0.34 (dt, 1H) .

【0990】

標記化合物 (アトロプ異性体混合物) 30.0mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel Chiralcel OX - H $5\mu m$ 250 x 20mm ; 溶離液 : 75% n - ヘプタン、25% イソプロパノール ; 温度 : 40 ; 流量 15ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってアトロプ異性体に分離した。

10

【0991】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例547のアトロプ異性体1 (99% de) $R_t = 6.08$ 分 14.0mg (理論値の25%、純度100%) および実施例548のアトロプ異性体2 (99% de) $R_t = 8.82$ 分 13.0mg (理論値の23%、純度100%) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel Chiralcel OX - H $5\mu m$ 250 x 4.6mm ; 溶離液 : 70% イソヘキサン、30% イソプロパノール ; 温度 : 35 ; 流量 : 1.0ml / 分 ; UV検出 : 220nm]

【0992】

実施例547

1 - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (アトロプ異性体1)

20

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.77$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 559 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.59 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.66 - 7.76 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.19 - 5.26 (m, 1H), 5.10 - 5.19 (m, 1H), 4.33 - 4.44 (m, 1H), 4.00 - 4.07 (m, 1H), 3.87 - 3.96 (m, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32 - 3.36 (m, 1H), 3.17 - 3.25 (m, 1H), 3.01 (br d, 1H), 1.15 - 1.28 (m, 1H), 0.49 - 0.69 (m, 3H), 0.29 - 0.38 (m, 1H) .

【0993】

実施例548

1 - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (アトロプ異性体2)

30

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.77$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 559 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.59 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.19 - 5.25 (m, 1H), 5.12 - 5.19 (m, 1H), 4.32 - 4.42 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 1H), 3.20 (br dd, 1H), 3.04 (br d, 1H), 1.16 - 1.26 (m, 1H), 0.50 - 0.70 (m, 3H), 0.31 - 0.39 (m, 1H) .

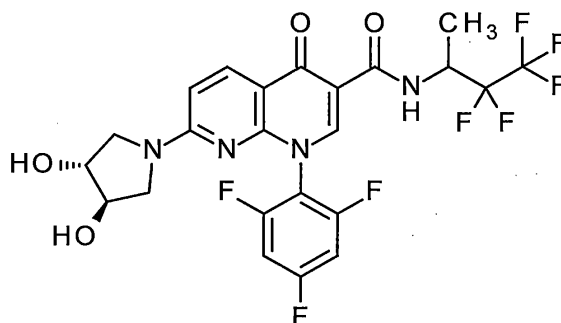
40

【0994】

実施例549

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化519】



10

GP1により、実施例121Aの化合物500mg (1.19mmol) を、実施例147Bの化合物260mg (1.31mmol) と、DMF5.0ml中HATU541mg (1.42mmol) およびDIPEA830 μ l (4.70mmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物399mg (理論値の59%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.93$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 567 [M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (t, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.96 - 5.07 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.25 (dt, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.39 (d, 3H).

20

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 395mgをキラルHPLC (分取HPLC: カラム: Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m 250 \times 20mm; 溶離液: 80% n-ヘプタン、20% イソプロパノール; 温度: 23 ; 流量20ml/分; UV検出: 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例550のジアステレオマー-1 (99% de) $R_t = 4.52$ 分164.7mg (理論値の24%、純度100%) および実施例551のジアステレオマー-2 (97% de) $R_t = 6.81$ 分163.7mg (理論値の24%、純度100%) が得られた。

[分析HPLC: カラム: Daicel Chiralpak AD-3 3 μ m 50 \times 4.6mm; 溶離液: 80% n-ヘプタン、20% イソプロパノール; 流量: 1.0ml/分; UV検出: 220nm]

【0995】

実施例550

30

7- [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.72$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 567 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.56 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.95 - 5.09 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.33 (br d, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.39 (d, 3H).

【0996】

実施例551

40

7- [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-2)

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.72$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 567 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.56 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.96 - 5.09 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.39 (d, 3H).

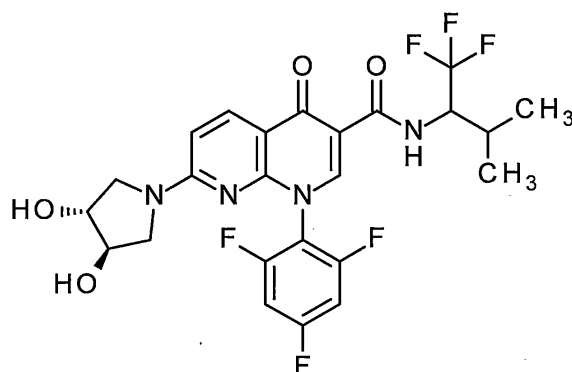
【0997】

実施例552

50

7 - [(3R , 4R) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化 5 2 0】



10

GP1により、実施例121Aの化合物80mg (190 μ mol) を、1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - メチルブタン - 2 - アミン32. 2mg (228 μ mol) と、DMF 1. 4ml中HATU86. 6mg (228 μ mol) およびDIPEA99 μ l (570 μ mol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0. 1%ギ酸) によって精製した。標記化合物73. 4mg (理論値の71%、純度100%) が得られた。

20

LC - MS (方法3) : $R_t = 1. 76$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 545 [M + H] ^ +$

1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : ppm = 10. 62 (d , 1H) , 8. 81 (s , 1H) , 8. 30 (d , 1H) , 7. 57 (br t , 2H) , 6. 78 (d , 1H) , 5. 24 (t , 1H) , 5. 14 (t , 1H) , 4. 71 - 4. 81 (m , 1H) , 4. 05 (br s , 1H) , 3. 93 (br s , 1H) , 3. 62 (br dd , 1H) , 3. 32 - 3. 37 (m , 1H) , 3. 25 (br dd , 1H) , 3. 07 (br d , 1H) , 2. 19 - 2. 29 (m , 1H) , 1. 03 (d , 3H) , 0. 96 (d , 3H) .

【 0 9 9 8】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 51. 0mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel Chiralpak IF 5 μ m 250 \times 20mm ; 溶離液 : 80% n - ヘプタン、20% イソプロパノール ; 温度 : 23 ; 流量20ml / 分 ; UV検出 : 270nm) によってジアステレオマーに分離した。

30

【 0 9 9 9】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (99% de) $R_t = 7. 55$ 分 7. 40mgおよびジアステレオマー2 (96% de) $R_t = 9. 20$ 分 7. 30mgが得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel Chiralpak IE - 3 3 μ m 50 \times 4. 6mm ; 溶離液 : 80% n - ヘプタン、20% イソプロパノール ; 温度 : 30 ; 流量 : 1. 0ml / 分 ; UV検出 : 220nm]

【 1 0 0 0】

ジアステレオマー1を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 40mm、溶媒 : アセトニトリル、水、0. 1%ギ酸) によってさらに精製すると、実施例553の標記化合物2. 40mg (理論値の2. 3%、純度100%) が得られた。

40

【 1 0 0 1】

ジアステレオマー2を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 40mm、溶媒 : アセトニトリル、水、0. 1%ギ酸) によってさらに精製すると、実施例554の標記化合物2. 30mg (理論値の2. 2%、純度100%) が得られた。

【 1 0 0 2】

実施例553

7 - [(3R , 4R) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー1)

LC - MS (方法3) : $R_t = 1. 77$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 545 [M + H] ^ +$

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.62 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.71 - 4.82 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.19 - 2.29 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.97 (d, 3H).

【1003】

実施例554

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー2)

10

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.77$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 545$ [M+H] $^+$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.62 (br d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (br d, 1H), 7.56 (br t, 2H), 6.78 (br d, 1H), 5.19 - 5.26 (m, 1H), 5.12 - 5.19 (m, 1H), 4.72 - 4.81 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.57 - 3.66 (m, 1H), 3.33 - 3.38 (m, 1H), 3.22 - 3.27 (m, 1H), 3.07 (br d, 1H), 2.19 - 2.29 (m, 1H), 1.03 (br d, 3H), 0.97 (br d, 3H).

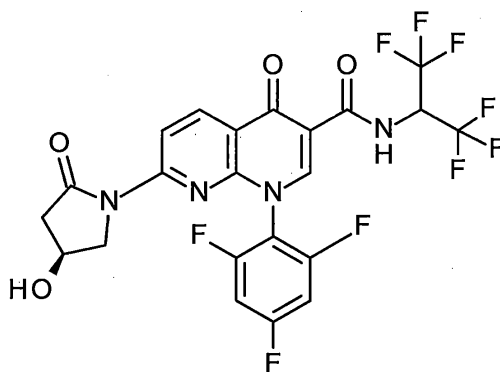
【1004】

実施例555

N - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

20

【化521】



30

GP2により、実施例154Aの化合物60.0mg (119 μmol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン14.5mg (143 μmol) と、1, 4 - ジオキサン1.2ml中炭酸カリウム24.7mg (179 μmol)、酢酸パラジウム5.35mg (23.8 μmol) およびキサントホス13.8mg (23.8 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物42.3mg (理論値の62%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.99$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 569$ [M+H] $^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 11.03 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.59 - 7.67 (m, 2H), 6.33 - 6.43 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.27 - 4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H).

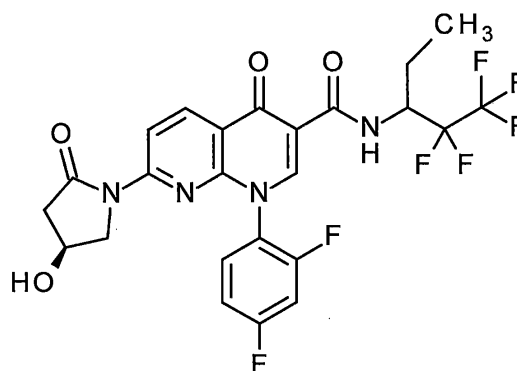
40

【1005】

実施例556

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1, 1, 1, 2, 2 - ペンタフルオロペンタン - 3 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化522】



10

GP1により、実施例63Aの化合物100mg (249 μ mol)を、実施例153Bの化合物63.9mg (299 μ mol)と、DMF1.0ml中HATU114mg (299 μ mol)およびDIPEA170 μ l (1000 μ mol)の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。標記化合物123mg (理論値の88%、純度100%)が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.96$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 561$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : ppm = 10.27 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (br dd, 1H), 7.83-7.94 (m, 1H), 7.63 (br t, 1H), 7.37 (br t, 1H), 5.27-5.37 (m, 1H), 4.82-4.96 (m, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 3.66 (td, 1H), 3.47 (br t, 1H), 2.88-3.00 (m, 1H), 2.37 (br dd, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.97 (br t, 3H).

20

【1006】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 95.0mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel Chiralpak IE 5 μ m 250 \times 30mm ; 溶離液 : 70% *n*-ヘプタン、20% イソプロパノール ; 温度 : 23 ; 流量20ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【1007】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例557のジアステレオマー-1 (99% de) $R_t = 7.05$ 分35.1mg (理論値の25%、純度100%)および実施例558のジアステレオマー-2 (99% de) $R_t = 9.72$ 分34.9mg (理論値の25%、純度100%)が得られた。

30

[分析HPLC : カラム : Daicel Chiralpak IE-3 3 μ m 50 \times 4.6mm ; 溶離液 : 80% *n*-ヘプタン、20% イソプロパノール ; 温度 : 30 ; 流量 : 1.0ml / 分 ; UV検出 : 220nm]

【1008】

実施例557

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1,1,1,2,2-ペンタフルオロペンタン-3-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.97$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 561$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : ppm = 10.27 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.83-7.94 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 4.83-4.96 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.66 (td, 1H), 3.47 (br t, 1H), 2.89-2.99 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

40

【1009】

実施例558

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1,1,1,2,2-ペンタフルオロペンタン-3-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-2)

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.97$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 561$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : ppm = 10.27 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.71 (d

50

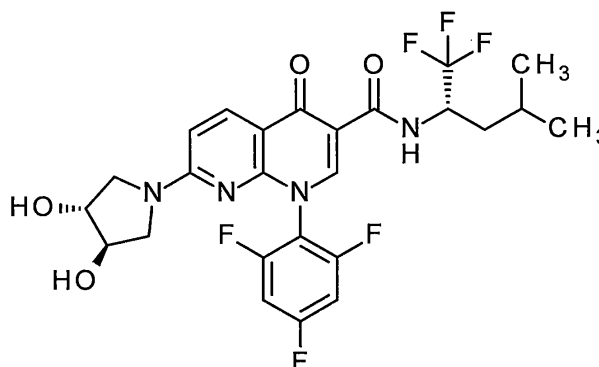
, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.84 - 7.92 (m, 1H), 7.63 (br t, 1H), 7.37 (br t, 1H), 5.18 - 5.43 (m, 1H), 4.82 - 4.96 (m, 1H), 4.28 (br t, 1H), 3.59 - 3.72 (m, 1H), 3.42 - 3.52 (m, 1H), 2.94 (ddd, 1H), 2.32 - 2.42 (m, 1H), 1.88 - 1.99 (m, 1H), 1.62 - 1.74 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

【1010】

実施例559

7- [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化523】



GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - メチルペンタン - 2 - アミン22.1mg (142 μmol) と、DMF750 μl中HATU54.1mg (142 μmol) およびDIPEA62 μl (360 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物47.5mg (理論値の72%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.93$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 559 [M+H]^+$

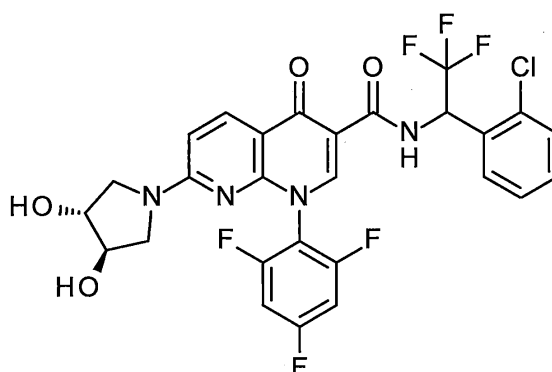
1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.42 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.77 - 4.88 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.34 (br d, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.52 - 1.72 (m, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.89 (d, 3H).

【1011】

実施例560

N - [1 - (2 - クロロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化524】



10

20

30

40

50

GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg (119 μ mol) を、1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタンアミン29.8mg (142 μ mol) と、DMF460 μ l中HATU54.1mg (142 μ mol) およびDIPEA62 μ l (360 μ mol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物44.9mg (理論値の61%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.97$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 613 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 11.56 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.48 - 7.64 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.40 - 6.49 (m, 1H), 5.08 - 5.30 (m, 2H), 4.03 - 4.07 (m, 1H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 3.03 - 3.10 (m, 1H), 0.97 - 1.04 (m, 2H) .

10

【1012】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 37.6mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel Chiralcel OX-H 5 μ m 250 x 20mm ; 溶離液 : 45% n-ヘプタン、55% イソプロパノール ; 温度 : 40 ; 流量15ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【1013】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例561のジアステレオマー-1 (99% de) $R_t = 4.83$ 分14.0mg (理論値の19%、純度100%) および実施例562のジアステレオマー-2 (99% de) $R_t = 6.63$ 分15.0mg (理論値の20%、純度100%) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel Chiralcel OX-H 5 μ m 250 x 4.6mm ; 溶離液 : 50% イソヘキサン、50% イソプロパノール ; 温度 : 45 ; 流量 : 1.0ml / 分 ; UV検出 : 220nm]

20

【1014】

実施例561

N-[1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.95$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 613 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 11.56 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.48 - 7.64 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.40 - 6.49 (m, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.33 - 3.38 (m, 1H), 3.24 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H) .

30

【1015】

実施例562

N-[1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-2)

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.96$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 613 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 11.56 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.48 - 7.64 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.40 - 6.49 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.33 - 3.38 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H) .

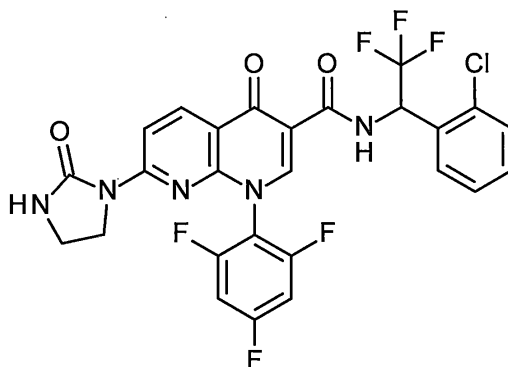
40

【1016】

実施例563

N-[1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ラセミ体)

【化525】



10

GP1により、4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(実施例113A) 50.0mg (124 μmol) を、1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタンアミン31.1mg (148 μmol) と、DMF480 μl 中HATU56.4mg (148mmol) およびDIPEA65 μl (370 μl) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC(アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。標記化合物50.6mg(理論値の69%、純度100%)が得られた。

LC-MS(方法1): $R_t = 1.16$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 596 [M+H]^+$

20

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): ppm = 11.32(d, 1H), 9.01(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.46(d, 1H), 7.48-7.69(m, 7H), 6.41-6.50(m, 1H), 3.55-3.64(m, 2H), 3.34-3.38(m, 2H)。

【1017】

標記化合物(ラセミ体) 40.4mgをキラルHPLC(分取HPLC: カラム: Daicel Chiralpak AZ-H 5 μm 250 × 20mm; 溶離液: 25% n-ヘプタン、75% イソプロパノール; 温度: 25; 流量15ml/分; UV検出: 210nm)によってエナンチオマーに分離した。

【1018】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)エナンチオマー1(99% ee) $R_t = 8.40$ 分19.3mgおよびエナンチオマー2(99% ee) $R_t = 17.95$ 分16.8mgが得られた。

30

[分析HPLC: カラム: Chiraltek AZ-3 3 μm; 溶離液: 50% イソヘキサン、50% イソプロパノール; UV検出: 220nm]。

【1019】

エナンチオマー1を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 40mm、溶媒: アセトニトリル、水、0.1%ギ酸)によってさらに精製すると、実施例564の標記化合物11.5mg(理論値の16%、純度97%)が得られた。

【1020】

エナンチオマー2を分取HPLC(カラム: Chromatorex C18、10 μm、125 × 40mm、溶媒: アセトニトリル、水、0.1%ギ酸)によってさらに精製すると、実施例565の標記化合物9.30mg(理論値の13%、純度100%)が得られた。

40

【1021】

実施例564

N-[1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(エナンチオマー-2)

LC-MS(方法4): $R_t = 3.81$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 596 [M+H]^+$

1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6): ppm = 11.32(d, 1H), 9.01(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.46(d, 1H), 7.49-7.68(m, 7H), 6.42-6.49(m, 1H), 3.56-3.62(m, 2H), 3.33-3.37(m, 2H)。

【1022】

50

実施例565

N - [1 - (2 - クロロフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (エナンチオマー - 2)

LC - MS (方法 3) : $R_t = 2.17$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 596 [M+H]^+$

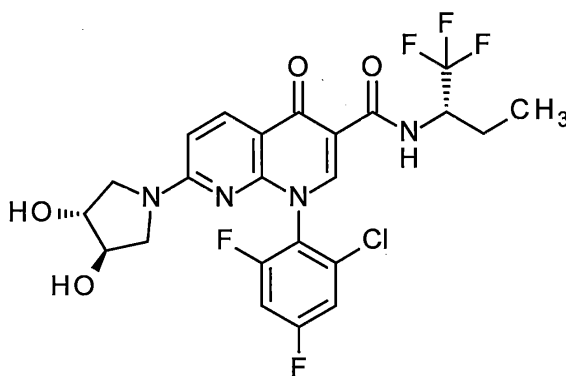
1H NMR (500 MHz , DMSO - d_6) : ppm = 11.32 (d , 1H) , 9.01 (s , 1H) , 8.60 (d , 1H) , 8.46 (d , 1H) , 7.49 - 7.68 (m , 7H) , 6.42 - 6.49 (m , 1H) , 3.56 - 3.63 (m , 2H) , 3.32 - 3.37 (m , 2H) .

【 1 0 2 3 】

実施例566

1 - (2 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3R , 4R) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (アトロプ異性体混合物)

【 化 5 2 6 】



GP3により、実施例108Cの化合物50.0mg (104 μ mol) を、(3R , 4R) - ピロリジン - 3 , 4 - ジオール塩酸塩17.4mg (125 μ mol) およびDIPEA63 μ l (360 μ mol) とDMF500 μ l 中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物50.0mg (理論値の88%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法 3) : $R_t = 1.72$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 547 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : ppm = 10.46 (dd , 1H) , 8.75 (s , 1H) , 8.28 (d , 1H) , 7.67 - 7.76 (m , 2H) , 6.77 (d , 1H) , 5.23 (br d , 1H) , 5.14 (d , 1H) , 4.68 - 4.79 (m , 1H) , 4.04 (br s , 1H) , 3.92 (br s , 1H) , 3.61 (br dd , 1H) , 3.32 - 3.37 (m , 1H) , 3.17 - 3.25 (m , 1H) , 3.02 (br dd , 1H) , 1.83 - 1.93 (m , 1H) , 1.59 - 1.71 (m , 1H) , 0.94 - 1.00 (m , 3H) .

【 1 0 2 4 】

標記化合物 (アトロプ異性体混合物) 30.0mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel Chiralcel OX - H 5 μ m 250 \times 20mm ; 溶離液 : 75% n - ヘプタン、25% イソプロパノール ; 温度 : 40 ; 流量15ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってアトロプ異性体に分離した。

【 1 0 2 5 】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例567のアトロプ異性体1 (99%de) $R_t = 6.73$ 分13.0mg (理論値の23%、純度100%) および実施例568のアトロプ異性体2 (99%de) $R_t = 11.48$ 分10.0mg (理論値の18%、純度100%) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel Chiralcel OX - H 5 μ m 250 \times 4.6mm ; 溶離液 : 70% イソヘキサン、30% イソプロパノール ; 温度 : 35 ; 流量 : 1.0ml / 分 ; UV検出 : 220nm]

【 1 0 2 6 】

実施例567

1 - (2 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3R , 4R) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2

-イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (アトロブ異性体1)

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.73$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 547 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.46 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.68 - 4.80 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.22 (br dd, 1H), 3.01 (d, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 1.58 - 1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H) .

【1027】

実施例568

1 - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (アトロブ異性体2)

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.73$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 547 [M+H]^+$

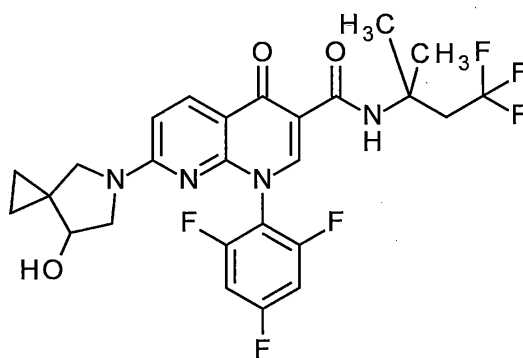
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.45 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.68 - 4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.87 - 3.94 (m, 1H), 3.57 - 3.65 (m, 1H), 3.32 - 3.38 (m, 1H), 3.20 (br dd, 1H), 3.04 (br d, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 1.59 - 1.71 (m, 1H), 0.98 (t, 3H) .

【1028】

実施例569

7 - [7 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタ - 5 - イル] - 4 - オキソ - N - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ラセミ体)

【化527】



GP1により、実施例155Aの化合物80.0mg (185 μmol) を、4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - アミン塩酸塩39.5mg (223 μmol) と、DMF890 μl 中HATU84.6mg (223 μmol) およびDIPEA97 μl (560 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物80.9mg (理論値の79%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法4) : $R_t = 3.60$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 555 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.16 (s, 1H), 8.66 - 8.71 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.49 - 7.60 (m, 2H), 6.78 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.06 (br s, 0.40H), 4.97 (br d, 0.60H), 3.59 - 3.78 (m, 2H), 3.36 - 3.49 (m, 1H), 3.10 - 3.26 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.82 (br t, 1H), 0.54 - 0.62 (m, 2H), 0.48 (br s, 1H) .

【1029】

標記化合物 (ラセミ体) 76.6mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : YMC Chiralart Amylose SA 5 μm 250 \times 30mm ; 溶離液 : 80% n - ヘプタン、20% エタノール ; 温度 : 25 ; 流

10

20

30

40

50

量30ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってエナンチオマーに分離した。

【 1 0 3 0 】

これにより、(カラムからの溶出の順序で)実施例570のエナンチオマー-1 (99% ee) Rt = 9.31分30.0mg (理論値の29%、純度100%) および実施例571のエナンチオマー-2 (99% ee) Rt = 11.08分32.0mg (理論値の31%、純度100%) が得られた。

[分析HPLC: カラム: YMC Chiralart Amylose SA 5 μm 250 × 4.6mm; 溶離液: 80% イソヘキサン、20% エタノール; 温度: 25 ; 流量: 1.0ml / 分; UV検出: 220nm]

【 1 0 3 1 】

実施例570

7-[7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-イル]-4-オキソ-N-(4,4-トリフルオロ-2-メチルブタン-2-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(エナンチオマー-1)
LC-MS(方法1): Rt = 1.12分; MS(ESIpos): m/z = 555 [M+H]⁺

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): ppm = 10.16(s, 1H), 8.66-8.70(m, 1H), 8.27(d, 1H), 7.49-7.59(m, 2H), 6.78(br d, 0.40H), 6.66(br d, 0.60H), 5.02-5.08(m, 0.40H), 4.97(br d, 0.60H), 3.60-3.78(m, 2H), 3.31-3.47(m, 2H), 3.20(br dd, 1H), 2.95(q, 2H), 1.48(s, 6H), 0.77-0.87(m, 1H), 0.53-0.62(m, 2H), 0.48(br s, 1H).

【 1 0 3 2 】

実施例571

7-[7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-イル]-4-オキソ-N-(4,4-トリフルオロ-2-メチルブタン-2-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(エナンチオマー-2)
LC-MS(方法1): Rt = 1.12分; MS(ESIpos): m/z = 555 [M+H]⁺

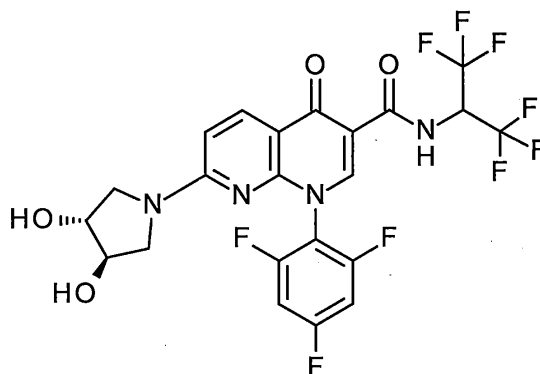
¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): ppm = 10.16(s, 1H), 8.66-8.70(m, 1H), 8.27(d, 1H), 7.49-7.59(m, 2H), 6.78(br d, 0.40H), 6.66(br d, 0.60H), 5.07(br s, 0.40H), 4.97(br s, 0.60H), 3.60-3.77(m, 2H), 3.33-3.47(m, 2H), 3.20(br dd, 1H), 2.95(q, 2H), 1.48(s, 6H), 0.77-0.86(m, 1H), 0.54-0.62(m, 2H), 0.45-0.54(m, 1H).

【 1 0 3 3 】

実施例572

7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-N-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化528】



GP3により、実施例154Aの化合物60.0mg (119 μmol) を、(3R,4R)-ピロリジン-3,4-ジオール塩酸塩20.0mg (143 μmol) およびDIPEA73 μl (420 μmol) とDMF600 μl中で反応させた。粗生成物を分取HPLC(アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。標記化合物58.9mg(理論値の87%、純度100%)が得られた。

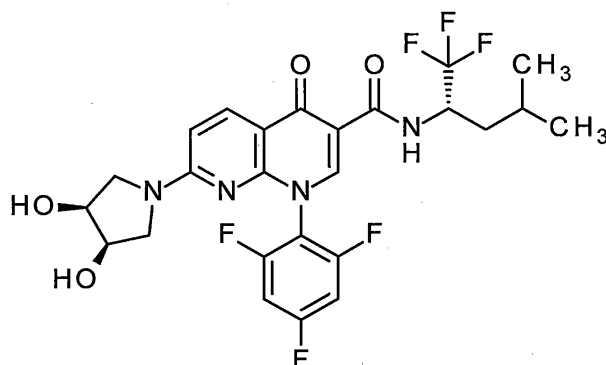
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.83$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 571 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 11.41 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.53 - 7.62 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.24 - 6.37 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 3.20 - 3.28 (m, 1H), 3.07 (br d, 1H) .

【1034】

実施例573

7 - [(3R, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化529】



GP1により、実施例156Aの化合物60.0mg (142 μ mol) を、(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - メチルペンタン - 2 - アミン26.5mg (171 μ mol) と、DMF1.2ml中HATU65.0mg (171 μ mol) およびDIPEA74 μ l (430 μ mol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物46.5mg (理論値の58%、純度100%) が得られた。

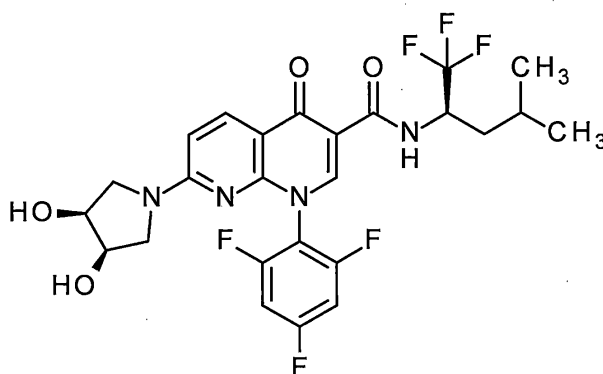
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.97$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 559 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.41 (br d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.99 - 5.07 (m, 1H), 4.94 (br d, 1H), 4.76 - 4.88 (m, 1H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 3.99 - 4.07 (m, 1H), 3.56 - 3.64 (m, 1H), 3.18 - 3.28 (m, 2H), 2.96 - 3.05 (m, 1H), 1.62 - 1.72 (m, 2H), 1.52 - 1.62 (m, 1H), 0.95 (br d, 3H), 0.89 (br d, 3H) .

【1035】

実施例574

7 - [(3R, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化530】



10

20

30

40

50

GP1により、実施例156Aの化合物60.0mg (142 μmol) を、(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - メチルペンタン - 2 - アミン26.5mg (171 μmol) と、DMF1.2ml中HATU65.0mg (171 μmol) およびDIPEA74 μl (430 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物18.2mg (理論値の23%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.97$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 559 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.33 - 10.50 (m, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.19 - 8.34 (m, 1H), 7.46 - 7.66 (m, 2H), 6.68 - 6.84 (m, 1H), 4.78 - 5.07 (m, 3H), 3.94 - 4.21 (m, 2H), 3.53 - 3.66 (m, 1H), 2.95 - 3.08 (m, 1H), 1.49 - 1.76 (m, 3H), 0.82 - 1.02 (m, 6H) .

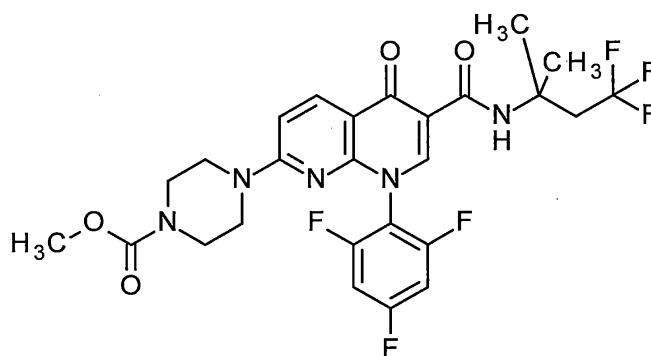
10

【1036】

実施例575

メチル4 - {5 - オキソ - 6 - [(4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - イル)カルバモイル] - 8 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 5, 8 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル} ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化531】



20

GP1により、実施例157Aの化合物70.0mg (151 μmol) を、4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - アミン塩酸塩32.3mg (182 μmol) と、DMF580 μl中HATU69.1mg (182 μmol) およびDIPEA110 μl (610 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物61.1mg (理論値の69%、純度100%) が得られた。

30

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.14$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 586 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.10 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.56 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.48 - 3.55 (m, 4H), 3.36 - 3.43 (m, 4H), 2.95 (q, 2H), 1.48 (s, 6H) .

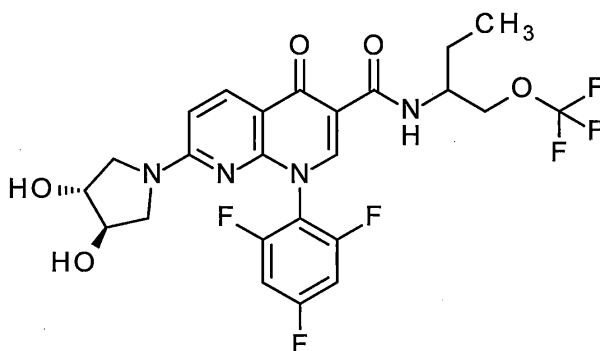
【1037】

実施例576

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1 - (トリフルオロメトキシ)ブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

40

【化532】



10

GP1により、実施例121Aの化合物500mg (1.19mmol) を、1-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-アミン塩酸塩276mg (1.42mmol) と、DMF5.0ml中HATU541mg (1.42mmol) およびDIPEA830 μ l (4.70mmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物389mg (理論値の58%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.94$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 561 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.08 (br d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13-4.23 (m, 3H), 4.05 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.53-1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

20

【1038】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 385mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daice I Chiralcel OZ-H 5 μ m 250 \times 20mm ; 溶離液 : 80% n-ヘプタン、20% イソプロパノール ; 温度 : 23 ; 流量20ml/分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【1039】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー1 (99% de) $R_t = 5.13$ 分 119.4mgおよびジアステレオマー2 (95% de) $R_t = 6.74$ 分 96.4mgが得られた。

30

[分析HPLC : カラム : Daice I OZ-3 3 μ m 50 \times 4.6mm ; 溶離液 : 80% イソヘキサン、20% イソプロパノール ; UV検出 : 220nm]。

【1040】

ジアステレオマー1を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 40mm、溶媒 : アセトニトリル、水、0.1%ギ酸) によってさらに精製した。単離された物質は不純物を含含有しており、これをさらにアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、少量のアセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。実施例577の標記化合物89.3mg (理論値の13%、純度100%) が得られた。

【1041】

ジアステレオマー2を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 \times 40mm、溶媒 : アセトニトリル、水、0.1%ギ酸) によってさらに精製した。単離された物質は不純物を含含有しており、これをさらにアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、少量のアセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。実施例578の標記化合物75.5mg (理論値の11%、純度100%) が得られた。

40

【1042】

実施例577

7-[(3R, 4R) -3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]-1-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー1)

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.92$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 561 [M+H]^+$

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.04 - 10.11 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13 - 4.23 (m, 3H), 4.05 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.54 - 1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

【1043】

実施例578

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1 - (トリフルオロメトキシ)ブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー2)

10

LC - MS (方法1) : $R_t = 0.92$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 561$ [M+H]⁺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.08 (br d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13 - 4.23 (m, 3H), 4.05 (br s, 1H), 3.89 - 3.96 (m, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.53 - 1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

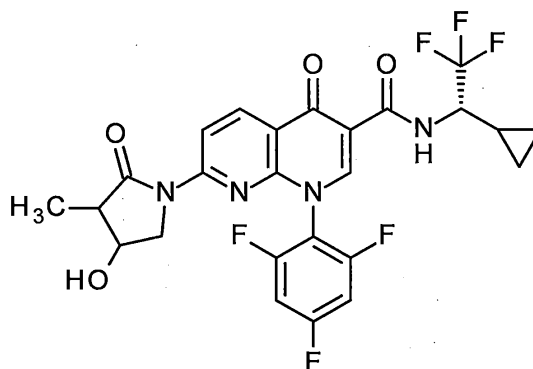
【1044】

実施例579

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

20

【化533】



30

GP2により、実施例126Aの化合物130mg (273 μmol) を、化合物158D 37.8mg (328 μmol) と、1, 4 - ジオキサン2.4ml中炭酸カリウム56.6mg (410 μmol)、酢酸パラジウム12.3mg (54.6 μmol) およびキサントホス31.6mg (54.6 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1% 酢酸) によって精製した。単離された物質は不純物を含有しており、これをさらにアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、少量のアセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。標記化合物79.6mg (理論値の51%、純度97%) が得られた。

40

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.06$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 555$ [M+H]⁺

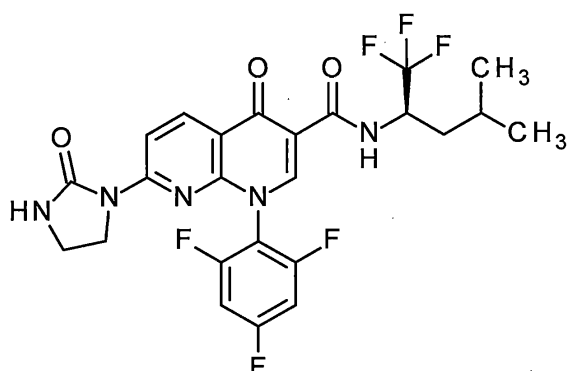
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.22 - 10.30 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.51 - 8.58 (m, 1H), 7.57 - 7.66 (m, 2H), 5.50 (d, 0.20H), 5.24 (d, 0.80H), 4.40 (sxt, 1H), 4.19 (q, 0.80H), 3.90 - 3.96 (m, 0.20H), 3.77 (dd, 0.20H), 3.56 - 3.64 (m, 0.80H), 3.47 - 3.53 (m, 0.80H), 3.25 (dd, 0.20H), 2.80 - 2.88 (m, 0.80H), 1.18 - 1.28 (m, 1H), 1.14 (d, 0.60H), 1.08 (d, 2.40H), 0.52 - 0.70 (m, 3H), 0.30 - 0.39 (m, 1H).

【1045】

実施例580

50

4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - [(2R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 5 3 4】



10

GP1により、実施例113Aの化合物50.0mg (124 μmol) を、(2R) - 1,1,1 - トリフルオロ - 4 - メチルペンタン - 2 - アミン23.0mg (148 μmol) と、DMF480 μl中HATU56.4mg (148 μmol) およびDIPEA65 μl (370 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物36.2mg (理論値の54%、純度100%) が得られた。

20

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.16$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 542 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.20 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (t, 2H), 4.80 - 4.89 (m, 1H), 3.56 - 3.62 (m, 2H), 3.32 - 3.38 (m, 2H), 1.64 - 1.74 (m, 2H), 1.53 - 1.62 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (d, 3H).

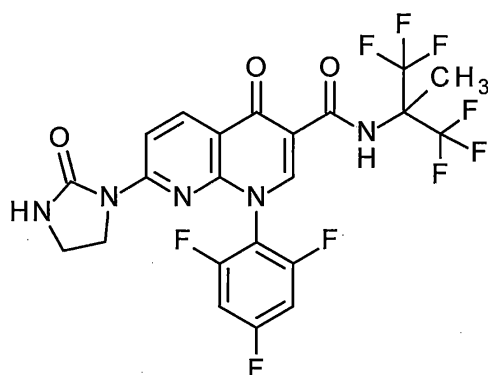
【1046】

実施例581

N - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 5 3 5】



40

GP2により、実施例159Aの化合物22.0mg (42.5 μmol) を、イミダゾリジン - 2 - オン36.6mg (425 μmol) と、1,4 - ジオキサン430 μl中炭酸カリウム8.81mg (63.7 μmol)、酢酸パラジウム1.91mg (8.50 μmol) およびキサントホス4.92mg (8.50 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物5.30mg (理論値の22%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.12$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 568 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 11.36 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 3.53 - 3.65 (m, 2H), 3

50

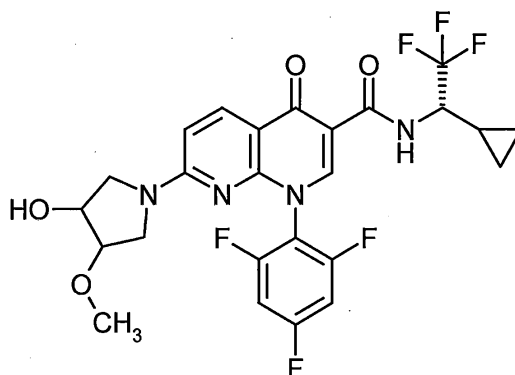
. 32 - 3 . 38 (m , 2H) , 2 . 07 (s , 3H) .

【 1 0 4 7 】

実施例582

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [トランス - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【 化 5 3 6 】



10

GP3により、実施例126Aの化合物150mg (315 μ mol) を、4 - メトキシピロリジン - 3 - オール44 . 3mg (378 μ mol) およびDIPEA160 μ l (950 μ mol) とDMF1 . 3ml中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0 . 1%ギ酸) によって精製した。標記化合物147mg (理論値の84%、純度100%) が得られた。

20

LC - MS (方法3) : $R_t = 1 . 95$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 557$ [M + H] $^+$

1 H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : ppm = 10 . 56 (d , 1H) , 8 . 80 (s , 1H) , 8 . 29 (d , 1H) , 7 . 52 - 7 . 60 (m , 2H) , 6 . 80 (t , 1H) , 5 . 35 (br s , 0 . 45H) , 5 . 25 (br s , 0 . 55H) , 4 . 33 - 4 . 44 (m , 1H) , 4 . 27 (br s , 0 . 45H) , 4 . 14 (br s , 0 . 55H) , 3 . 79 (br s , 0 . 55H) , 3 . 69 (br s , 0 . 45H) , 3 . 50 - 3 . 64 (m , 1 . 55H) , 3 . 35 - 3 . 40 (m , 0 . 45H) , 3 . 26 (br d , 3 . 45H) , 3 . 19 (br d , 1H) , 3 . 05 - 3 . 12 (m , 0 . 55H) , 1 . 16 - 1 . 25 (m , 1H) , 0 . 50 - 0 . 69 (m , 3H) , 0 . 31 - 0 . 38 (m , 1H)

30

【 1 0 4 8 】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 138mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daice I Chiralpak IA 5 μ m 250 \times 20mm ; 溶離液 : 85% n - ヘプタン、15% エタノール ; 温度 : 25 ; 流量15ml / 分 ; UV検出 : 210nm) によってジアステレオマーに分離した。

【 1 0 4 9 】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例583のジアステレオマー1 (96% de) $R_t = 12 . 53$ 分62 . 7mg (理論値の36%、純度100%) および実施例584のジアステレオマー2 (96% de) $R_t = 14 . 78$ 分59 . 6mg (理論値の34%、純度100%) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel IA - 3 3 μ m 50 \times 4 . 6mm ; 溶離液 : 80% イソヘキサン、20% エタノール ; UV検出 : 220nm]。

40

【 1 0 5 0 】

実施例583

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [トランス - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー1)

LC - MS (方法3) : $R_t = 1 . 96$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 557$ [M + H] $^+$

1 H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : ppm = 10 . 55 (d , 1H) , 8 . 80 (s , 1H) , 8 . 29 (d , 1H) , 7 . 51 - 7 . 61 (m , 2H) , 6 . 80 (br t , 1H) , 5 . 30 - 5 . 37 (m , 0 . 45H) , 5 .

50

22 - 5 . 30 (m , 0 . 55H) , 4 . 33 - 4 . 44 (m , 1H) , 4 . 22 - 4 . 31 (m , 0 . 45H) , 4 . 11 - 4 . 20 (m , 0 . 55H) , 3 . 73 - 3 . 82 (m , 0 . 55H) , 3 . 66 - 3 . 71 (m , 0 . 45H) , 3 . 49 - 3 . 64 (m , 1 . 55H) , 3 . 35 - 3 . 41 (m , 0 . 45H) , 3 . 26 (br d , 3 . 45H) , 3 . 15 - 3 . 22 (m , 1H) , 3 . 06 - 3 . 13 (m , 0 . 55H) , 1 . 15 - 1 . 27 (m , 1H) , 0 . 49 - 0 . 69 (m , 3H) , 0 . 29 - 0 . 37 (m , 1H) .

【 1 0 5 1 】

実施例584

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [トランス - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー2)

10

LC - MS (方法3) : $R_t = 1 . 96$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 557 [M + H] ^ +$

1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : ppm = 10 . 56 (d , 1H) , 8 . 80 (s , 1H) , 8 . 29 (d , 1H) , 7 . 52 - 7 . 60 (m , 2H) , 6 . 80 (br t , 1H) , 5 . 23 - 5 . 39 (m , 1H) , 4 . 33 - 4 . 43 (m , 1H) , 4 . 25 - 4 . 30 (m , 0 . 45H) , 4 . 14 (br s , 0 . 55H) , 3 . 75 - 3 . 82 (m , 0 . 55H) , 3 . 66 - 3 . 71 (m , 0 . 45H) , 3 . 50 - 3 . 64 (m , 1 . 55H) , 3 . 35 - 3 . 41 (m , 0 . 45H) , 3 . 26 (br d , 3 . 45H) , 3 . 19 (br d , 1H) , 3 . 06 - 3 . 14 (m , 0 . 55H) , 1 . 16 - 1 . 25 (m , 1H) , 0 . 50 - 0 . 69 (m , 3H) , 0 . 31 - 0 . 37 (m , 1H) .

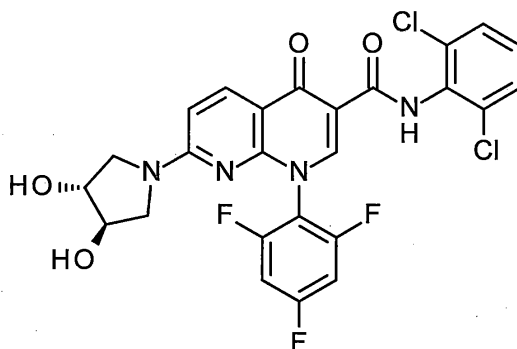
【 1 0 5 2 】

実施例585

N - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 7 - [(3R , 4R) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

20

【 化 5 3 7 】



30

GP3により、実施例160Bの化合物60 . 0mg (120 μ mol) を、(3R , 4R) - ピロリジン - 3 , 4 - ジオール塩酸塩20 . 2mg (144 μ mol) およびDIPEA73 μ l (420 μ mol) とDMF540 μ l 中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0 . 1%ギ酸) によって精製した。標記化合物53 . 3mg (理論値の76%、純度98%) が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 0 . 91$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 565 [M + H] ^ +$

1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : ppm = 11 . 95 (s , 1H) , 8 . 89 (s , 1H) , 8 . 34 (d , 1H) , 7 . 48 - 7 . 65 (m , 4H) , 7 . 38 (t , 1H) , 6 . 81 (d , 1H) , 5 . 25 (d , 1H) , 5 . 16 (d , 1H) , 4 . 06 (br s , 1H) , 3 . 94 (br s , 1H) , 3 . 63 (br dd , 1H) , 3 . 33 - 3 . 39 (m , 1H) , 3 . 23 - 3 . 29 (m , 1H) , 3 . 09 (br d , 1H) .

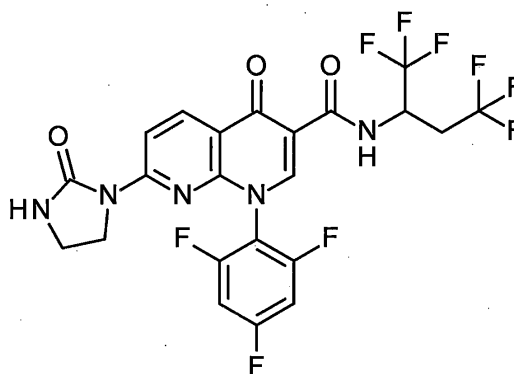
40

【 1 0 5 3 】

実施例586

N - [1 , 1 , 1 , 4 , 4 , 4 - ヘキサフルオロブタン - 2 - イル] - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ラセミ体)

【化538】



10

GP1により、実施例113Aの化合物40.0mg (89.4 μmol、純度90%)を、1,1,1,4,4,4-ヘキサフルオロブタン-2-アミン塩酸塩27.2mg (125 μmol)と、DMF330 μl中HATU40.8mg (107 μmol)およびDIPEA47 μl (270 μmol)の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。標記化合物33.3mg (理論値の66%、純度100%)が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.90$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 568$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : ppm = 10.47 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 5.21-5.32 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.07-3.20 (dt, 1H), 2.90-3.03 (m, 1H).

20

【1054】

標記化合物 (ラセミ体) 25.4mgをキラルHPLC (分取HPLC: カラム: Daicel Chiralpak IF 5 μm 250 × 20mm; 溶離液: 80% n-ヘプタン、20% エタノール; 温度: 25 ; 流量15ml/分; UV検出: 220nm) によってエナンチオマーに分離した。

【1055】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例587のエナンチオマー-1 (99% ee) $R_t = 12.96$ 分 10.0mg (理論値の20%、純度100%) および実施例588のエナンチオマー-2 (98% ee) $R_t = 14.19$ 分 9.00mg (理論値の18%、純度100%) が得られた。

30

[分析HPLC: カラム: Daicel Chiralpak IF 5 μm 250 × 4.6mm; 溶離液: 80% イソヘキサン、20% エタノール; 温度: 30 ; 流量: 1.0ml/分; UV検出: 220nm]

【1056】

実施例587

N-[1,1,1,4,4,4-ヘキサフルオロブタン-2-イル]-4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (エナンチオマー-1)

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.91$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 568$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : ppm = 10.47 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.58 (t, 2H), 5.21-5.33 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 1H).

40

【1057】

実施例588

N-[1,1,1,4,4,4-ヘキサフルオロブタン-2-イル]-4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (エナンチオマー-2)

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.92$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 568$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : ppm = 10.47 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 5.23-5.30 (m,

50

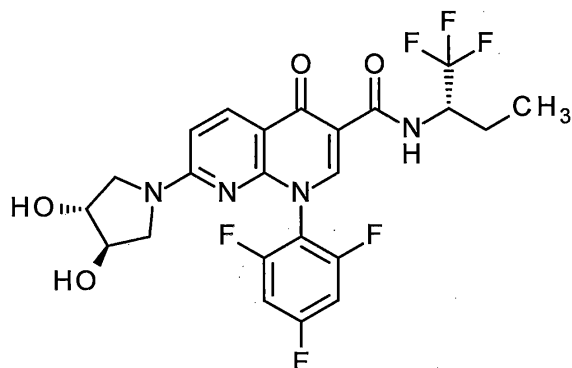
1H), 3.57 - 3.62 (m, 2H), 3.32 - 3.37 (m, 2H), 3.09 - 3.20 (m, 1H), 2.90 - 3.02 (m, 1H).

【1058】

実施例589

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化539】



10

GP3により、実施例115Aの化合物50.0mg (108 μmol) を、(3R, 4R) - ピロリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩18.1mg (129 μmol) およびDIPEA66 μl (380 μmol) とDMF500 μl中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物43.1mg (理論値の75%、純度100%) が得られた。

20

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.70$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 531 [M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.43 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.69 - 4.78 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.83 - 1.92 (m, 1H), 1.59 - 1.69 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

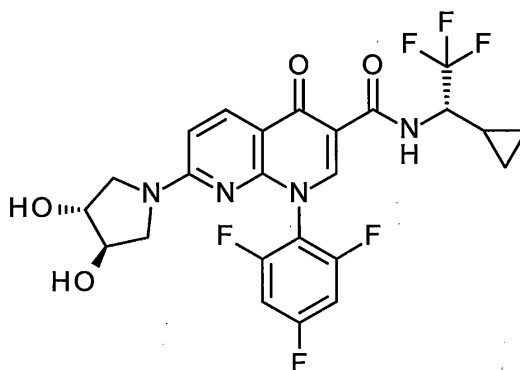
【1059】

30

実施例590

3 - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化540】



40

GP3により、実施例126Aの化合物50.0mg (105 μmol) を、(3R, 4R) - ピロリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩17.6mg (126 μmol) およびDIPEA64 μl (370 μmol) とDMF500 μl中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物45.5mg (理論値の80%、純度100%) が得られた。

50

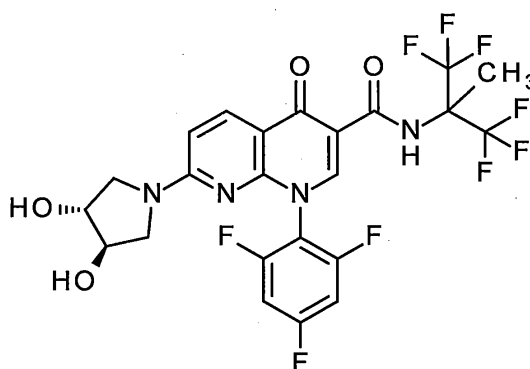
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.73$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 543 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.57 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.33 - 4.44 (m, 1H), 4.04 - 4.07 (m, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.19 - 1.24 (m, 1H), 0.50 - 0.69 (m, 3H), 0.30 - 0.38 (m, 1H) .

【1060】

実施例591

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - N - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化541】



GP3により、実施例159Aの化合物25.0mg (48.3 μ mol) を、(3R, 4R) - ピロリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩8.09mg (57.9 μ mol) およびDIPEA29 μ l (170 μ mol) とDMF220 μ l 中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物25.7mg (理論値の91%、純度100%) が得られた。

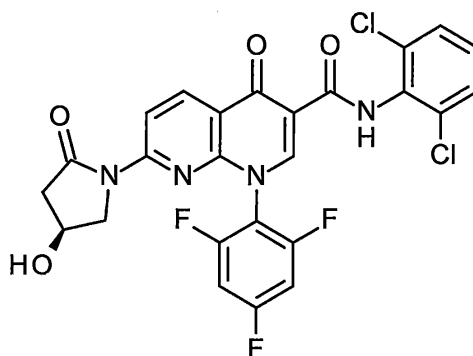
LC - MS (方法3) : $R_t = 1.91$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 585 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 11.61 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.03 - 4.07 (m, 1H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.06 (br s, 3H) .

【1061】

実施例592

N - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化542】



GP2により、実施例160Bの化合物60.0mg (120 μ mol) を、(4S) - 4 - ヒドロキシピロ

リジン - 2 - オン塩酸塩 19.9mg (144 μ mol) と、1,4 - ジオキサン 1.1ml 中炭酸カリウム 24.9mg (180 μ mol)、酢酸パラジウム 5.40mg (24.1 μ mol) およびキサントホス 13.9mg (24.1 μ mol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1% ギ酸) によって精製した。物質をアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、少量のアセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。この物質を不純物と単離し、順相クロマトグラフィー (溶出液: シクロヘキサン - 酢酸エチル 勾配) によってさらに精製した。標記化合物 6.20mg (理論値の9%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.00$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 563 [M+H]^+$

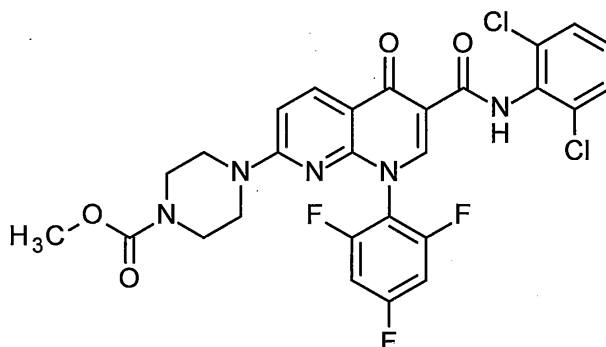
1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 11.60 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 4H), 7.39 (t, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.22 - 4.36 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.49 (d, 1H), 2.96 (dd, 1H).

【1062】

実施例593

メチル4 - {6 - [(2,6 - ジクロロフェニル)カルバモイル] - 5 - オキソ - 8 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 5,8 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 2 - イル} ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化543】



GP3により、実施例160Bの化合物 60.0mg (120 μ mol) を、メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート 20.8mg (144 μ mol) および DIPEA 73 μ l (420 μ mol) と DMF 540 μ l 中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1% ギ酸) によって精製した。標記化合物 40.3mg (理論値の55%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.14$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 606 [M+H]^+$

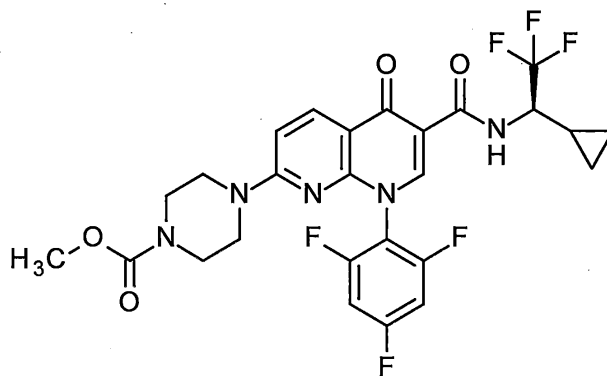
1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 11.86 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.54 - 7.61 (m, 4H), 7.38 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50 - 3.58 (m, 4H), 3.38 - 3.46 (m, 4H).

【1063】

実施例594

メチル4 - [6 - {[(1R) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル]カルバモイル} - 5 - オキソ - 8 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 5,8 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化544】



10

GP1により、実施例157Aの化合物70.0mg (151 μmol) を、(1R) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエタンアミン塩酸塩31.9mg (182 μmol) と、DMF580 μl 中HATU69.1mg (182 μmol) およびDIPEA110 μl (610 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物50.9mg (理論値の58%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.13$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 584 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.49 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50 - 3.57 (m, 4H), 3.36 - 3.43 (m, 4H), 1.16 - 1.25 (m, 1H), 0.50 - 0.69 (m, 3H), 0.31 - 0.37 (m, 1H).

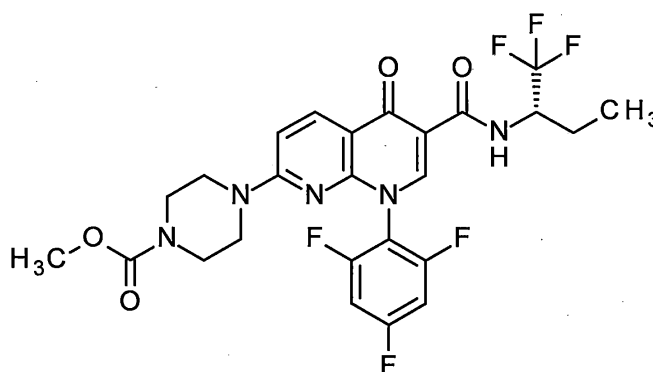
20

【1064】

実施例595

メチル4 - [5 - オキソ - 6 - { [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] カルバモイル} - 8 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 5, 8 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化545】



30

GP1により、実施例157Aの化合物70.0mg (151 μmol) を、(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - アミン塩酸塩29.7mg (182 μmol) と、DMF580 μl 中HATU69.1mg (182 μmol) およびDIPEA79 μl (450 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物46.5mg (理論値の54%、純度100%) が得られた。

40

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.11$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 572 [M+H]^+$

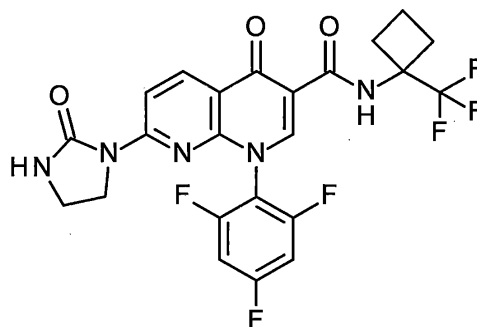
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.36 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.69 - 4.79 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.48 - 3.58 (m, 4H), 3.36 - 3.44 (m, 4H), 1.83 - 1.92 (m, 1H), 1.59 - 1.69 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

【1065】

50

実施例596

4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド
【化546】



10

GP1により、実施例113Aの化合物50.0mg (124 μmol) を、1-(トリフルオロメチル)シクロブタンアミン塩酸塩26.1mg (148 μmol) と、DMF480 μl 中HATU56.4mg (148 μmol) およびDIPEA65 μl (370 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物41.6mg (理論値の64%、純度100%) が得られた。

20

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.97$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 526 [M+H]^+$

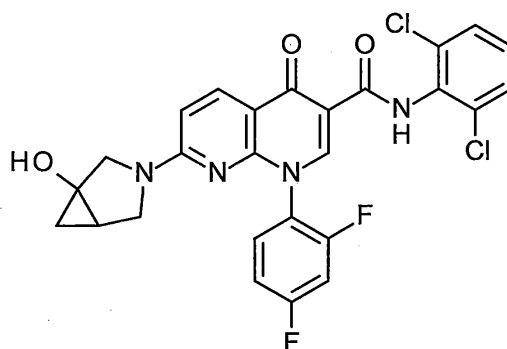
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.31 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 4H), 1.90-2.09 (m, 2H) .

【1066】

実施例597

N-(2,6-ジクロロフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ラセミ体)
【化547】

30



40

GP3により、実施例81Aの化合物90.0mg (187 μmol) を、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-オール30.5mg (225 μmol) およびDIPEA110 μl (660 μmol) とDMF900 μl 中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物62.1mg (理論値の61%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.02$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 543 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 11.99 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.78-7.89 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.29-7.40 (m, 2H), 6.70-6.83 (m, 1H), 5.90-6.13 (m, 1H), 3.79-3.95 (m, 0.50H), 3.37-3.75 (m, 2.50H), 3.08-3.23 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 1H), 0.95-1.08 (m, 1H), 0.37-0.50 (m, 1H) .

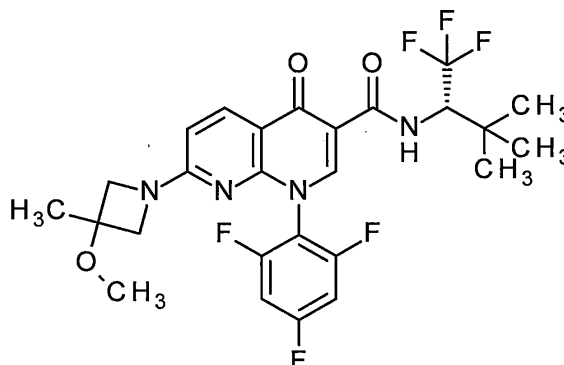
50

【 1 0 6 7 】

実施例598

7 - (3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - N - [(2S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 5 4 8 】



10

GP1により、実施例161Aの化合物24.1mg (57.5 μmol) を、(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - アミン塩酸塩13.2mg (69.0 μmol) と、DMF230 μl 中HATU26.3mg (69.0 μmol) およびDIPEA30 μl (170 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物23.2mg (理論値の72%、純度100%) が得られた。

20

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.47$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 557 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.73 (d, 1H) , 8.81 (s, 1H) , 8.33 (d, 1H) , 7.54 (t, 2H) , 6.64 (d, 1H) , 4.62 (quint, 1H) , 3.47 - 4.12 (m, 4H) , 3.16 (s, 3H) , 1.41 (s, 3H) , 1.08 (s, 9H) .

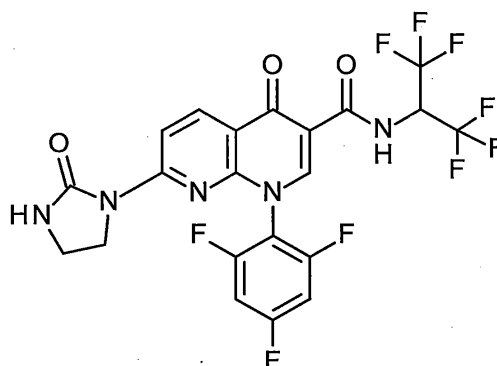
【 1 0 6 8 】

実施例599

N - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

30

【 化 5 4 9 】



40

GP2により、実施例154Aの化合物60.0mg (119 μmol) を、イミダゾリジン - 2 - オン103 mg (1.19mmol) と、1, 4 - ジオキサソ1.2ml中炭酸カリウム24.7mg (179 μmol) 、酢酸パラジウム5.35mg (23.8 μmol) およびキサントホス13.8mg (23.8 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物34.4mg (理論値の52%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.05$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 554 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 11.15 (d, 1H) , 9.12 (s, 1H) , 8.58 (d

50

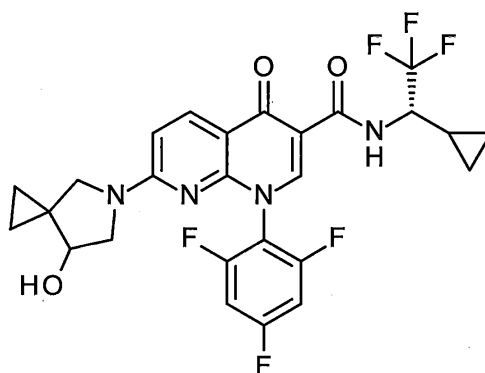
, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (t, 2H), 6.33 - 6.40 (m, 1H), 3.57 - 3.62 (m, 2H), 3.33 - 3.38 (m, 2H).

【1069】

実施例600

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [7 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタ - 5 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化550】



10

20

GP1により、実施例155Aの化合物80.0mg (185 μmol) を、(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエタンアミン塩酸塩39.1mg (223 μmol) と、DMF890 μl中HATU84.6mg (223 μmol) およびDIPEA97 μl (560 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物67.6mg (理論値の66%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法4) : $R_t = 3.62$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 553 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.56 (d, 1H), 8.77 - 8.82 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.46 - 7.64 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H), 4.95 - 5.11 (m, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 3.59 - 3.78 (m, 2H), 3.40 - 3.48 (m, 1.60H), 3.13 - 3.27 (m, 1H), 2.89 (s, 0.40H), 1.16 - 1.25 (m, 1H), 0.77 - 0.86 (m, 1H), 0.46 - 0.69 (m, 6H), 0.29 - 0.38 (m, 1H).

30

【1070】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 59.0mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : YMC Chiralart Amylose SA 5 μm 250 × 30mm ; 溶離液 : 80% n - ヘプタン、20% エタノール ; 温度 : 25 ; 流量30ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【1071】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例601のジアステレオマー-1 (99% de) $R_t = 9.88$ 分23.0mg (理論値の22%、純度100%) および実施例602のジアステレオマー-2 (99% de) $R_t = 12.57$ 分22.0mg (理論値の21%、純度100%) が得られた。

[分析HPLC : カラム : YMC Chiralart Amylose SA 5 μm 250 × 4.6mm ; 溶離液 : 80% イソヘキサン、20% エタノール ; 温度 : 30 ; 流量 : 1.0ml / 分 ; UV検出 : 220nm]

40

【1072】

実施例601

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [7 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタ - 5 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.08$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 553 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.56 (d, 1H), 8.77 - 8.82 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.46 - 7.64 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H)

50

) , 5.07 (br d, 0.40H) , 4.98 (br d, 0.60H) , 4.33 - 4.44 (m, 1H) , 3.59 - 3.79 (m, 2H) , 3.31 - 3.47 (m, 1.60H) , 3.14 - 3.27 (m, 1H) , 2.88 (br d, 0.40H) , 1.14 - 1.28 (m, 1H) , 0.76 - 0.88 (m, 1H) , 0.46 - 0.69 (m, 6H) , 0.29 - 0.39 (m, 1H) .

【 1 0 7 3 】

実施例602

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [7 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタ - 5 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー - 2)

LC - MS (方法 3) : $R_t = 2.08$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 553 [M+H]^+$

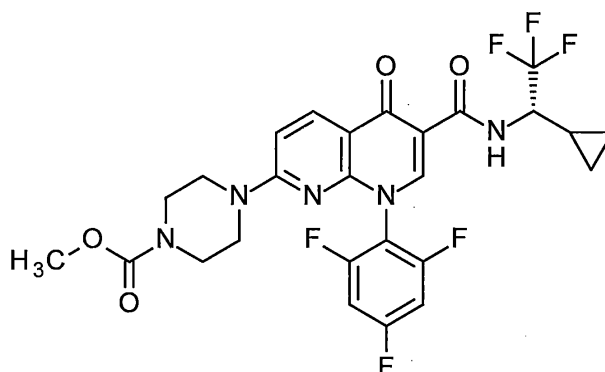
1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : ppm = 10.56 (d, 1H) , 8.77 - 8.82 (m, 1H) , 8.29 (d, 1H) , 7.49 - 7.60 (m, 2H) , 6.81 (br d, 0.40H) , 6.69 (br d, 0.60H) , 5.08 (br d, 0.40H) , 4.98 (br d, 0.60H) , 4.33 - 4.43 (m, 1H) , 3.59 - 3.79 (m, 2H) , 3.31 - 3.49 (m, 1.60H) , 3.21 (br dd, 1H) , 2.83 - 2.93 (m, 0.40H) , 1.16 - 1.26 (m, 1H) , 0.76 - 0.87 (m, 1H) , 0.43 - 0.71 (m, 6H) , 0.29 - 0.39 (m, 1H) .

【 1 0 7 4 】

実施例603

メチル 4 - [6 - { [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] カルバモイル } - 5 - オキソ - 8 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 5, 8 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 化 5 5 1 】



GP1により、実施例157Aの化合物70.0mg (151 μ mol) を、(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエタンアミン塩酸塩31.9mg (182 μ mol) と、DMF580 μ l中HATU69.1mg (182 μ mol) およびDIPEA79 μ l (450 μ mol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1% ギ酸) によって精製した。標記化合物47.9mg (理論値の54%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法 3) : $R_t = 2.13$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 584 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : ppm = 10.49 (d, 1H) , 8.83 (s, 1H) , 8.33 (d, 1H) , 7.53 - 7.60 (m, 2H) , 7.14 (d, 1H) , 4.33 - 4.43 (m, 1H) , 3.61 (s, 3H) , 3.49 - 3.57 (m, 4H) , 3.36 - 3.44 (m, 4H) , 1.16 - 1.25 (m, 1H) , 0.50 - 0.69 (m, 3H) , 0.30 - 0.38 (m, 1H) .

【 1 0 7 5 】

実施例604

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

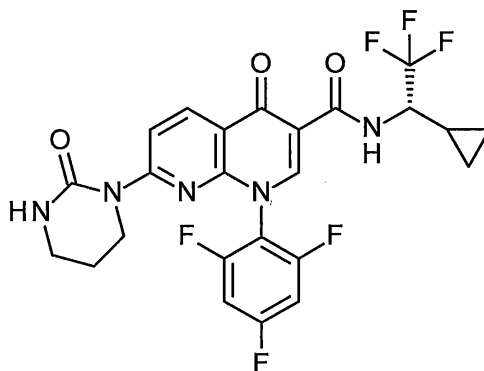
10

20

30

40

【化552】



10

GP2により、実施例126Aの化合物60.0mg (126 μmol) を、テトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン126mg (1.26mmol) と、1,4 - ジオキサン1.2ml中炭酸カリウム26.1mg (89 μmol)、酢酸パラジウム5.66mg (25.2 μmol) およびキサントホス14.6mg (25.2 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物46.0mg (理論値の68%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.94$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 540$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : ppm = 10.33 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.60 (t, 2H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 4.35 - 4.45 (m, 1H), 3.50 (br t, 2H), 3.15 (td, 2H), 1.80 - 1.88 (m, 2H), 1.19 - 1.27 (m, 1H), 0.52 - 0.70 (m, 3H), 0.31 - 0.38 (m, 1H).

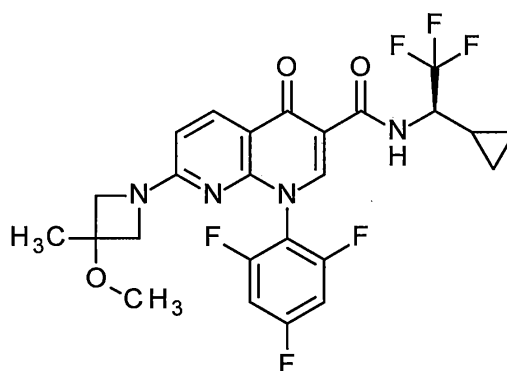
20

【1076】

実施例605

N - [(1R) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 7 - (3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化553】



30

GP1により、実施例161Aの化合物24.0mg (57.2 μmol) を、(1R) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエタンアミン塩酸塩12.1mg (68.7 μmol) と、DMF230 μl中H ATU26.1mg (68.7 μmol) およびDIPEA30 μl (170 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物23.9mg (理論値の77%、純度100%) が得られた。

40

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.32$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 541$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : ppm = 10.52 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 3.50 - 4.11 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.16 - 1.25 (m, 1H), 0.49 - 0.69 (m, 3H), 0.30 - 0.37 (m, 1H).

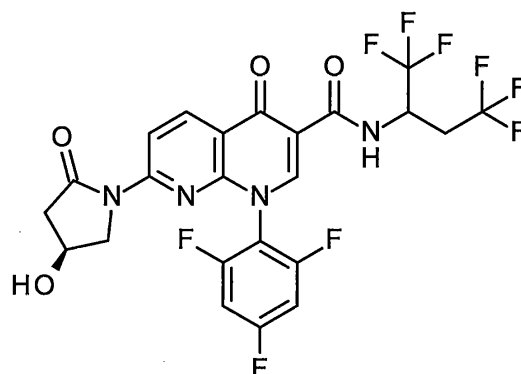
【1077】

50

実施例606

N - [1 , 1 , 1 , 4 , 4 , 4 - ヘキサフルオロブタン - 2 - イル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化554】



10

GP1により、実施例117Aの化合物40.0mg (95.4 μmol) を、1,1,1,4,4,4-ヘキサフルオロブタン-2-アミン塩酸塩29.1mg (134 μmol) と、DMF350 μl中HATU43.5mg (114 μmol) およびDIPEA50 μl (290 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物36.5mg (理論値の66%、純度100%) が得られた。

20

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.00$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 583$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : ppm = 10.37 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 2H), 5.21 - 5.37 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.11 - 3.22 (m, 1H), 2.90 - 3.03 (m, 2H), 2.38 (br d, 1H) .

【1078】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 36.0mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel Chiralcel OX-H 5 μm 250 × 20mm ; 溶離液 : 80% n-ヘプタン、20% イソプロパノール ; 温度 : 23 ; 流量20ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

30

【1079】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例607のジアステレオマー-1 (99% de) $R_t = 6.32$ 分10.50mg (理論値の19%、純度100%) および実施例608のジアステレオマー-2 (94% de) $R_t = 7.62$ 分6.90mg (理論値の12%、純度100%) が得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel OX-3 3 μm 50 × 4.6mm ; 溶離液 : 80% イソヘキサン、20% イソプロパノール ; UV検出 : 220nm] .

【1080】

実施例607

N - [1 , 1 , 1 , 4 , 4 , 4 - ヘキサフルオロブタン - 2 - イル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

40

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.86$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 583$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : ppm = 10.37 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 2H), 5.22 - 5.34 (m, 1H), 4.29 (br t, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.44 - 3.52 (m, 2H), 3.10 - 3.23 (m, 1H), 2.90 - 3.01 (m, 2H), 2.38 (d, 1H) .

【1081】

50

実施例608

N - [1 , 1 , 1 , 4 , 4 , 4 - ヘキサフルオロブタン - 2 - イル] - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー)

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.85$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 583$ [M + H] ⁺

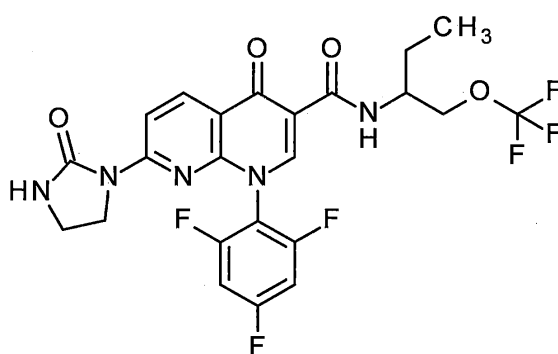
¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : ppm = 10.37 (d , 1H) , 9.09 (s , 1H) , 8.71 (d , 1H) , 8.55 (d , 1H) , 7.57 - 7.66 (m , 2H) , 5.21 - 5.34 (m , 1H) , 4.27 - 4.31 (m , 1H) , 3.69 (dd , 1H) , 3.11 - 3.22 (m , 1H) , 2.91 - 3.02 (m , 2H) , 2.38 (br d , 1H) .

【 1 0 8 2 】

実施例609

4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - [1 - (トリフルオロメトキシ) ブタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ラセミ体)

【 化 5 5 5 】



GP1により、実施例113Aの化合物300mg (742 μmol) を、1 - (トリフルオロメトキシ) ブタン - 2 - アミン塩酸塩201mg (1.04mmol) と、DMF2.8ml中HATU339mg (890 μmol) およびDIPEA390 μl (2.20mmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1% 酢酸) によって精製した。標記化合物224mg (理論値の52%、純度94%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.92$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 544$ [M + H] ⁺

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : ppm = 9.89 (br d , 1H) , 8.92 (s , 1H) , 8.55 (d , 1H) , 8.42 (d , 1H) , 7.65 (s , 1H) , 7.53 - 7.63 (m , 2H) , 4.15 - 4.25 (m , 3H) , 3.54 - 3.64 (m , 2H) , 3.32 - 3.38 (m , 2H) , 1.55 - 1.74 (m , 2H) , 0.95 (t , 3H) .

【 1 0 8 3 】

標記化合物 (ラセミ体) 216mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : YMC Chiralart Cellulose SB 5 μm 250 × 20mm ; 溶離液 : 70% n - ヘプタン、30% イソプロパノール ; 温度 : 30 ; 流量15ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってエナンチオマーに分離した。

【 1 0 8 4 】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例610のエナンチオマー1 (99% ee) $R_t = 12.46$ 分91.0mg (理論値の21%、純度100%) および実施例611のエナンチオマー2 (98% ee) $R_t = 14.51$ 分88.0mg (理論値の20%、純度100%) が得られた。

[分析HPLC : カラム : YMC Chiralart Amylose SB 5 μm 250 × 4.6mm ; 溶離液 : 70% イソヘキサン、30% イソプロパノール ; 温度 : 40 ; 流量 : 1.0ml / 分 ; UV検出 : 220nm]

【 1 0 8 5 】

実施例610

4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - [1 - (トリフルオロメトキシ) ブタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1

, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (エナンチオマー-1)

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.94$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 544 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 9.89 (br d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 4.15 - 4.24 (m, 3H), 3.55 - 3.63 (m, 2H), 3.32 - 3.38 (m, 2H), 1.55 - 1.74 (m, 2H), 0.95 (t, 3H) .

【 1 0 8 6 】

実施例611

4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - [1 - (トリフルオロメトキシ)ブタン - 2 - イル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (エナンチオマー-2)

10

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.94$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 544 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 9.89 (br d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 - 7.62 (m, 2H), 4.15 - 4.24 (m, 3H), 3.55 - 3.63 (m, 2H), 3.32 - 3.38 (m, 2H), 1.54 - 1.74 (m, 2H), 0.95 (t, 3H) .

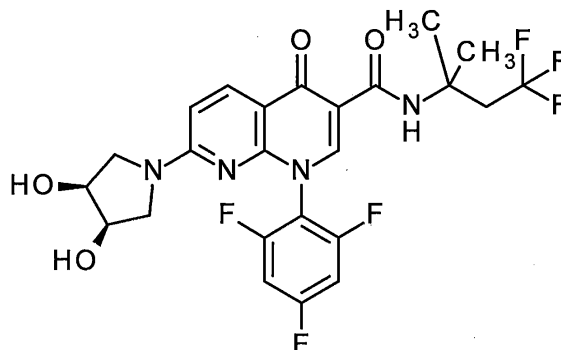
【 1 0 8 7 】

実施例612

7 - [(3R, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

20

【 化 5 5 6 】



30

GP1により、実施例156Aの化合物60.0mg (142 μ mol) を、4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - アミン塩酸塩30.3mg (171 μ mol) と、DMF1.2ml中HATU65.0mg (171 μ mol) およびDIPEA99 μ l (570 μ mol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物56.0mg (理論値の72%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.75$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 545 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 3.99 - 4.07 (m, 1H), 3.55 - 3.63 (m, 1H), 3.19 - 3.30 (m, 2H), 2.89 - 3.04 (m, 3H), 1.48 (s, 6H) .

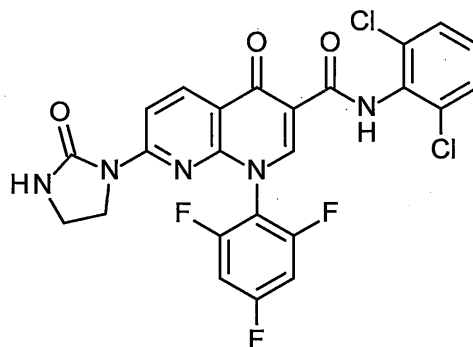
40

【 1 0 8 8 】

実施例613

N - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化557】



10

GP2により、実施例160Bの化合物60.0mg (120 μmol) を、イミダゾリジン - 2 - オン塩酸塩147mg (1.20mmol) と、1,4 - ジオキサン1.1ml中炭酸カリウム24.9mg (180 μmol)、酢酸パラジウム5.40mg (24.1 μmol) およびキサントホス13.9mg (24.1 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。物質を不純物と共に単離し、これをさらにアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、少量のアセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。標記化合物38.5mg (理論値の58%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.95$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 548 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 11.70 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 - 7.63 (m, 4H), 7.39 (t, 1H), 3.57 - 3.65 (m, 2H), 3.33 - 3.39 (m, 2H).

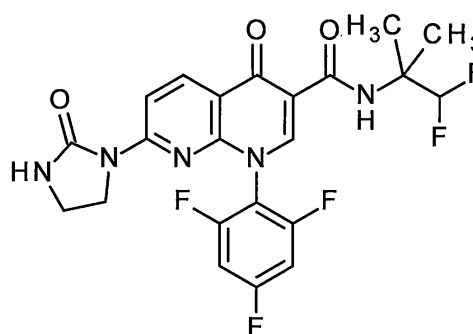
20

【1089】

実施例614

N - (1,1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 4 - オキシ - 7 - (2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化558】



30

GP1により、実施例113Aの化合物50.0mg (124 μmol) を、1,1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - アミン塩酸塩25.2mg (173 μmol) と、DMF460 μl中HATU56.4mg (148 μmol) およびDIPEA65 μl (370 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物34.9mg (理論値の57%、純度100%) が得られた。

40

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.86$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 496 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 2H), 6.43 (t, 1H), 3.53 - 3.65 (m, 2H), 3.32 - 3.38 (m, 2H), 1.45 (s, 6H).

【1090】

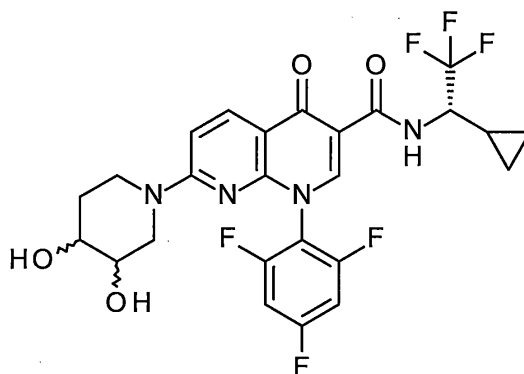
実施例615

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 7 - [トランス -

50

3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化559】



10

GP3により、実施例126Aの化合物150mg(315 μmol)を、ピペリジン-3,4-ジオール塩酸塩58.1mg(378 μmol)およびDIPEA160 μl(950 μmol)とDMF1.3ml中で反応させた。粗生成物を分取HPLC(アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。標記化合物153mg(理論値の87%、純度100%)が得られた。

LC-MS(方法4): $R_t = 2.95$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 557 [M+H]^+$

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): ppm = 10.53 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22-8.28 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.75-3.87 (m, 1H), 3.56-3.75 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.10-3.27 (m, 3H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.16-1.27 (m, 2H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.31-0.37 (m, 1H).

【1091】

標記化合物(ジアステレオマー混合物)142mgをキラルHPLC(分取SFC:カラム:Chiral pak AD 250 × 20mm; 溶離液:85%二酸化炭素、15%エタノール; 温度:40; 流量80ml/分; UV検出:210nm)によってジアステレオマーに分離した。

【1092】

30

これにより、(カラムからの溶出の順序で)実施例616のジアステレオマー-1(99%de) $R_t = 7.56$ 分63.80mg(理論値の15%、純度100%)および実施例617のジアステレオマー-2(96%de) $R_t = 9.25$ 分62.10mg(理論値の18%、純度100%)が得られた。

[分析SFC:カラム:AD; 溶離液:80%二酸化炭素、20%エタノール; 流量:3.0ml/分; UV検出:210nm]。

【1093】

実施例616

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[トランス-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-1)

40

LC-MS(方法1): $R_t = 0.96$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 557 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): ppm = 10.54 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.96-5.03 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.52-3.74 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.05-3.29 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.17-1.26 (m, 2H), 0.63-0.68 (m, 1H), 0.51-0.60 (m, 2H), 0.31-0.35 (m, 1H).

【1094】

実施例617

N-[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-7-[トランス-

50

3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-2)

LC-MS(方法1): $R_t = 0.96$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 557 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): ppm = 10.54 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 5.00 (br d, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.68 (br s, 1H), 3.38-3.48 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 1.76 (br s, 1H), 1.21-1.28 (m, 1H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.63-0.68 (m, 1H), 0.51-0.60 (m, 2H), 0.33 (br dd, 1H).

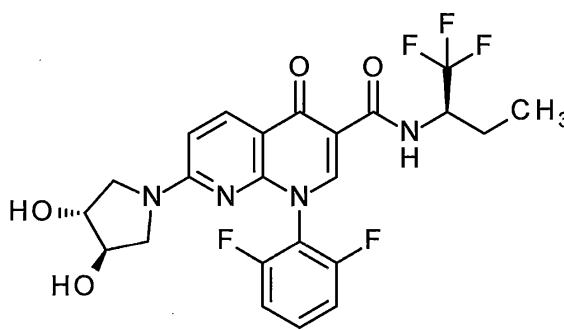
10

【1095】

実施例618

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化560】



20

実施例165Aの化合物115mg (155 μmol) のTHF1.3ml中溶液に、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド350 μl (THF中1.0M、350 μmol) を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を順相クロマトグラフィー(酢酸エチル-シクロヘキサン勾配)によって精製した。物質を不純物と単離し、分取HPLC(アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によってさらに精製した。標記化合物26mg(理論値の33%、純度100%)が得られた。

30

LC-MS(方法3): $R_t = 1.63$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 513 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): ppm = 10.45 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.67-7.75 (m, 1H), 7.42 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H), 3.02 (d, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

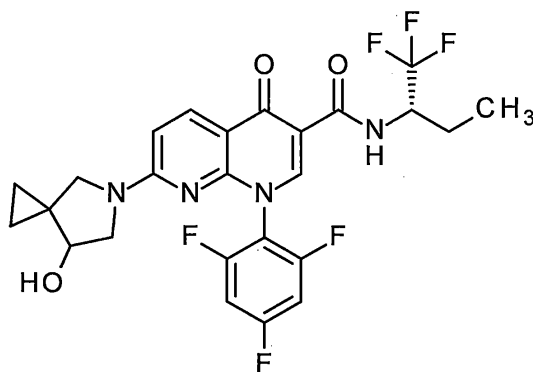
【1096】

実施例619

7-[7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

40

【化561】



10

GP1により、実施例155Aの化合物80.0mg (185 μmol) を、(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩36.4mg (223 μmol) と、DMF890 μl 中HATU84.6mg (223 μmol) およびDIPEA97 μl (560 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物90.2mg (理論値の90%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法4) : $R_t = 3.57$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 541 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.43 (d, 1H), 8.77 - 8.82 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.49 - 7.61 (m, 2H), 6.80 (br d, 0.40H), 6.69 (d, 0.60H), 5.04 - 5.11 (m, 0.40H), 4.95 - 5.02 (m, 0.60H), 4.68 - 4.78 (m, 1H), 3.61 - 3.78 (m, 2H), 3.34 - 3.49 (m, 1.60H), 3.14 - 3.26 (m, 1H), 2.84 - 2.92 (m, 0.40H), 1.83 - 1.92 (m, 1H), 1.58 - 1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 0.77 - 0.86 (m, 1H), 0.44 - 0.63 (m, 3H) .

20

【1097】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 78.7mg をキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Daicel Chiralpak IA 5 μm 250 × 20mm ; 溶離液 : 80% n-ヘプタン、20% エタノール ; 温度 : 25 ; 流量 15ml / 分 ; UV検出 : 210nm) によってジアステレオマーに分離した。

【1098】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例620のジアステレオマー-1 (99% de) $R_t = 8.04$ 分 33.4mg (理論値の33%、純度100%) および実施例621のジアステレオマー-2 (98% de) $R_t = 9.82$ 分 34.5mg (理論値の34%、純度100%) が得られた。

30

[分析HPLC : カラム : Daicel IA-3 3 μm 50 × 4.6mm ; 溶離液 : 80% イソヘキサン、20% エタノール ; UV検出 : 220nm] .

【1099】

実施例620

7-[7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-1)

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.10$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 541 [M+H]^+$

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.43 (d, 1H), 8.78 - 8.83 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.49 - 7.61 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H), 4.93 - 5.13 (m, 1H), 4.68 - 4.79 (m, 1H), 3.60 - 3.78 (m, 2H), 3.32 - 3.48 (m, 1.60H), 3.14 - 3.27 (m, 1H), 2.88 (br d, 0.40H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 1.58 - 1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 0.76 - 0.88 (m, 1H), 0.44 - 0.63 (m, 3H) .

【1100】

実施例621

7-[7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-イル]-4-オキソ-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル

50

) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー-2)

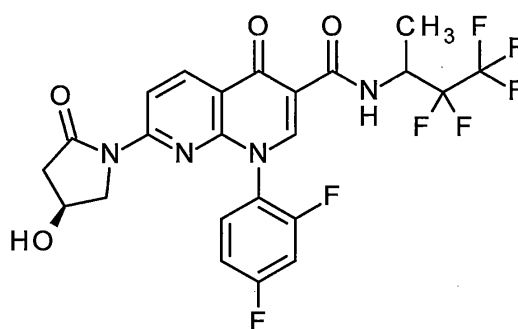
LC - MS (方法1) : $R_t = 1.10$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 541 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.43 (d, 1H), 8.78 - 8.83 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.49 - 7.61 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H), 4.92 - 5.19 (m, 1H), 4.68 - 4.79 (m, 1H), 3.59 - 3.78 (m, 2H), 3.33 - 3.48 (m, 1.60H), 3.14 - 3.27 (m, 1H), 2.88 (br d, 0.40H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 1.58 - 1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 0.76 - 0.88 (m, 1H), 0.44 - 0.63 (m, 3H) .

【 1 1 0 1 】

実施例622

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)
【化562】



GP1により、実施例63Aの化合物150mg (374 μ mol) を、3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロブタン - 2 - アミン塩酸塩89.5mg (449 μ mol) と、DMF1.5ml中HATU171mg (449 μ mol) およびDIPEA260 μ l (1.50mmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物177mg (理論値の87%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法1) : $R_t = 1.03$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 547 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.35 (br d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.81 - 7.93 (m, 1H), 7.63 (br t, 1H), 7.37 (br t, 1H), 5.28 - 5.36 (m, 1H), 4.98 - 5.11 (m, 1H), 4.26 - 4.31 (m, 1H), 3.62 - 3.71 (m, 1H), 3.42 - 3.51 (m, 1H), 2.89 - 2.99 (m, 1H), 2.32 - 2.41 (m, 1H), 1.41 (d, 3H) .

【 1 1 0 2 】

標記化合物 (ジアステレオマー混合物) 167mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : Chiralpak AD - H 5 μ m 250 x 30mm ; 溶離液 : 80% n - ヘプタン、20% イソプロパノール ; 温度 : 23 ; 流量50ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってジアステレオマーに分離した。

【 1 1 0 3 】

これにより、(カラムからの溶出の順序で) ジアステレオマー-1 (99%de) $R_t = 6.33$ 分74.1mgおよびジアステレオマー-2 (95%de) $R_t = 9.54$ 分71.3mgが得られた。

[分析HPLC : カラム : Daicel AD - 3 3 μ m 50 x 4.6mm ; 溶離液 : 80% イソヘキサン、20% イソプロパノール ; UV検出 : 220nm] .

【 1 1 0 4 】

ジアステレオマー-1を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 * 40mm、溶媒 : アセトニトリル、水、0.1%ギ酸) によってさらに精製すると、実施例623の標記化合物60.3mg (理論値の30%、純度100%) が得られた。

【 1 1 0 5 】

ジアステレオマー-2を分取HPLC (カラム : Chromatorex C18、10 μ m、125 * 40mm、溶媒 :

10

20

30

40

50

アセトニトリル、水、0.1%ギ酸)によってさらに精製すると、実施例624の標記化合物60.2mg(理論値の30%、純度100%)が得られた。

【1106】

実施例623

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー1)

LC-MS(方法3): $R_t = 1.88$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 547 [M+H]^+$

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): ppm = 10.35(d, 1H), 8.83-8.87(m, 1H), 8.70(d, 1H), 8.51(dd, 1H), 7.80-7.93(m, 1H), 7.63(br t, 1H), 7.37
10 (br t, 1H), 5.28-5.37(m, 1H), 4.98-5.11(m, 1H), 4.26-4.31(m, 1H), 3.66(td, 1H), 3.47(br t, 1H), 2.88-2.99(m, 1H), 2.32-2.42(m, 1H), 1.41(d, 3H).

【1107】

実施例624

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー2)

LC-MS(方法3): $R_t = 1.88$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 547 [M+H]^+$

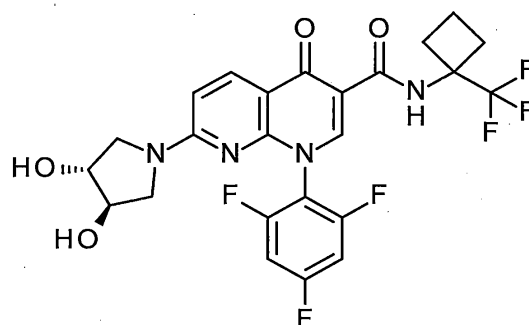
1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): ppm = 10.35(br dd, 1H), 8.85(d, 1H), 8.70
20 (d, 1H), 8.52(dd, 1H), 7.82-7.92(m, 1H), 7.62(br t, 1H), 7.37(br t, 1H), 5.27-5.36(m, 1H), 4.98-5.12(m, 1H), 4.26-4.31(m, 1H), 3.62-3.72(m, 1H), 3.46(br t, 1H), 2.89-3.00(m, 1H), 2.37(br dd, 1H), 1.41(d, 3H).

【1108】

実施例625

7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化563】



GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg(119 μ mol)を、1-(トリフルオロメチル)シクロブタンアミン塩酸塩25.0mg(142 μ mol)と、DMF460 μ l中HATU54.1mg(142 μ mol)およびDIPEA62 μ l(360 μ mol)の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC(アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。標記化合物48.7mg(理論値の76%、純度100%)が得られた。

LC-MS(方法3): $R_t = 1.73$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 543 [M+H]^+$

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): ppm = 10.54(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.27(d, 1H), 7.53-7.60(m, 2H), 6.77(d, 1H), 5.10-5.31(m, 2H), 4.05(br s, 1H), 3.93(br s, 1H), 3.57-3.64(m, 1H), 3.33-3.37(m, 2H), 3.21-3.28(m, 2H), 3.07(br d, 1H), 2.56-2.65(m, 2H), 1.90-2.06(m, 2H)
50

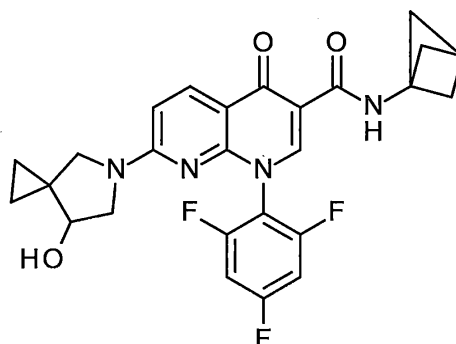
)

【 1 1 0 9 】

実施例626

N - (ピシクロ [1.1.1] ペンタ - 1 - イル) - 7 - [7 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタ - 5 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ラセミ体)

【化564】



10

GP1により、実施例155Aの化合物80.0mg (119 μmol) を、ピシクロ [1.1.1] ペンタ
ン - 1 - アミン塩酸塩26.6mg (223 μmol) と、DMF890 μl中HATU84.6mg (223 μmol) およ
びDIPEA97 μl (560 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル
/ 水 / 0.1% ギ酸) によって精製した。標記化合物57.8mg (理論値の63%、純度100%)
が得られた。

20

LC - MS (方法4) : $R_t = 3.34$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 497 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.28 (s, 1H), 8.63 - 8.68 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.49 - 7.61 (m, 2H), 6.78 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.02 - 5.11 (m, 0.40H), 4.95 - 5.02 (m, 0.60H), 3.58 - 3.78 (m, 2H), 3.33 - 3.47 (m, 2H), 3.11 - 3.25 (m, 1H), 2.87 (br d, 0.40H), 2.09 (s, 6H), 0.77 - 0.87 (m, 1H), 0.52 - 0.62 (m, 2H), 0.43 - 0.52 (m, 1H).

標記化合物 (ラセミ体) 53.4mgをキラルHPLC (分取HPLC : カラム : YMC Chiralart Amylose SA 5 μm 250 × 30mm ; 溶離液 : 85% n - ヘプタン、15% エタノール ; 温度 : 25 ; 流量30ml / 分 ; UV検出 : 220nm) によってエナンチオマーに分離した。

30

これにより、(カラムからの溶出の順序で) 実施例627のエナンチオマー1 (99% ee) $R_t = 15.56$ 分22.0mg (理論値の24%、純度100%) および実施例628のエナンチオマー2 (99% ee) $R_t = 18.15$ 分23.0mg (理論値の25%、純度100%) が得られた。

[分析HPLC : カラム : YMC Chiralart Amylose SA 5 μm 250 × 4.6mm ; 溶離液 : 80% イソヘキサン、20% エタノール ; 温度 : 25 ; 流量 : 1.0ml / 分 ; UV検出 : 220nm]

【 1 1 1 0 】

実施例627

N - (ピシクロ [1.1.1] ペンタ - 1 - イル) - 7 - [7 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタ - 5 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (エナンチオマー1)

40

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.99$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 497 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.28 (s, 1H), 8.63 - 8.68 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.49 - 7.61 (m, 2H), 6.77 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.02 - 5.09 (m, 0.40H), 4.94 - 5.02 (m, 0.60H), 3.60 - 3.77 (m, 2H), 3.31 - 3.47 (m, 1.60H), 3.14 - 3.25 (m, 1H), 2.87 (d, 0.40H), 2.09 (s, 6H), 0.77 - 0.87 (m, 1H), 0.52 - 0.62 (m, 2H), 0.43 - 0.52 (m, 1H).

【 1 1 1 1 】

実施例628

50

N - (ピシクロ [1.1.1] ペンタ - 1 - イル) - 7 - [7 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタ - 5 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (エナンチオマー2)

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.99$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 497 [M+H]^+$

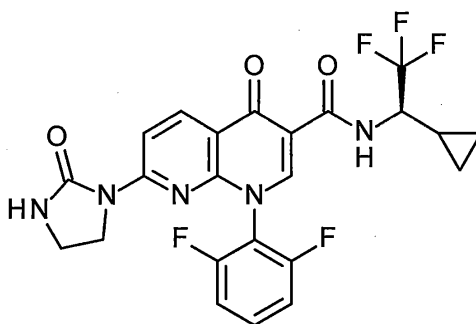
1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.28 (s, 1H), 8.63 - 8.68 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.49 - 7.61 (m, 2H), 6.78 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.02 - 5.09 (m, 0.40H), 4.97 (br d, 0.60H), 3.59 - 3.78 (m, 2H), 3.32 - 3.47 (m, 1.60H), 3.13 - 3.25 (m, 1H), 2.87 (br d, 0.40H), 2.09 (s, 6H), 0.77 - 0.87 (m, 1H), 0.44 - 0.63 (m, 3H).

【1112】

実施例629

N - [(1R) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化565】



GP2により、実施例103Aの化合物60.0mg (131 μ mol) を、イミダゾリジン - 2 - オン113 mg (1.31mmol) と、1,4 - ジオキサソ1.2ml中炭酸カリウム27.2mg (197 μ mol)、酢酸パラジウム5.88mg (26.2 μ mol) およびキサントホス15.2mg (26.2 μ mol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。物質を不純物と共に単離し、これをさらにアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、少量の冷アセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。標記化合物39.6mg (理論値の60%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.91$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 508 [M+H]^+$

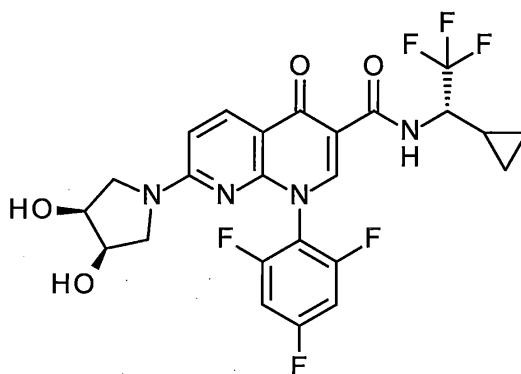
1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.36 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.43 (t, 2H), 4.35 - 4.45 (m, 1H), 3.50 - 3.58 (m, 2H), 3.32 - 3.36 (m, 2H), 1.18 - 1.27 (m, 1H), 0.51 - 0.70 (m, 3H), 0.32 - 0.39 (m, 1H).

【1113】

実施例630

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(3R,4S) - 3,4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化566】



10

GP3により、実施例126Aの化合物60.0mg (126 μ mol) を、(3R,4S) - ピロリジン - 3,4 - ジオール塩酸塩21.1mg (151 μ mol) およびDIPEA77 μ l (440 μ mol) とDMF600 μ l 中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物61.2mg (理論値の89%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.77$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 543$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : ppm = 10.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 4.10 - 4.16 (m, 1H), 3.99 - 4.05 (m, 1H), 3.60 (br dd, 1H), 3.20 - 3.30 (m, 2H), 2.97 - 3.04 (m, 1H), 1.16 - 1.25 (m, 1H), 0.49 - 0.68 (m, 3H), 0.29 - 0.37 (m, 1H) .

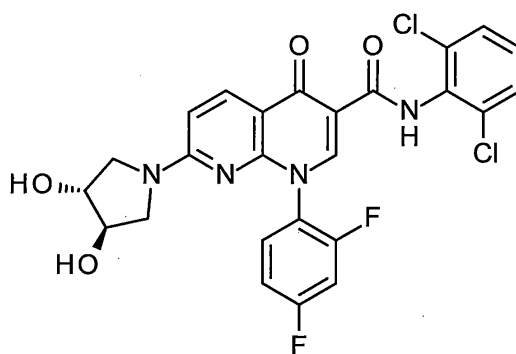
20

【1114】

実施例631

N - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3R,4R) - 3,4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化567】



30

GP3により、実施例81Aの化合物40.0mg (83.2 μ mol) を、(3R,4R) - ピロリジン - 3,4 - ジオール塩酸塩13.9mg (99.9 μ mol) およびDIPEA51 μ l (290 μ mol) とDMF400 μ l 中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物31.2mg (理論値の68%、純度100%) が得られた。

40

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.68$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 547$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : ppm = 12.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.85 (td, 1H), 7.55 - 7.61 (m, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.07 - 5.29 (m, 2H), 4.01 - 4.09 (m, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.57 - 3.66 (m, 1H), 3.16 - 3.28 (m, 2H), 3.03 - 3.14 (m, 1H) .

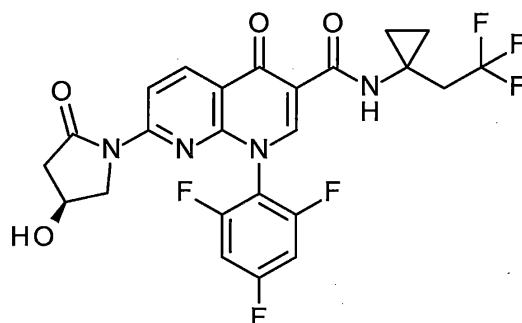
【1115】

実施例632

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1

50

- (2,2,2-トリフルオロエチル)シクロプロピル]-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド
【化568】



10

GP1により、実施例117Aの化合物23.7mg (56.4 μmol)を、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロプロパンアミン塩酸塩10.4mg (59.2 μmol)と、DMF500 μl中HATU25.7mg (67.7 μmol)およびDIPEA39 μl (500 μmol)の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。標記化合物20.1mg (理論値の66%、純度100%)が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.72$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 541 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 9.99 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 5.32 (d, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.68 (q, 2H), 2.37 (d, 1H), 0.86-0.95 (m, 4H).

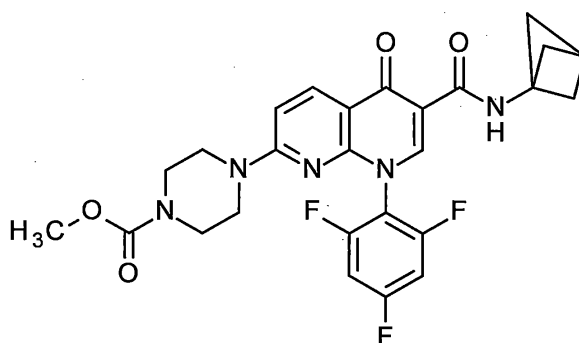
20

【1116】

実施例633

メチル4-[6-(ビスクロ[1.1.1]ペンタ-1-イルカルバモイル)-5-オキソ-8-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート

【化569】



30

GP1により、実施例157Aの化合物70.0mg (151 μmol)を、ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩21.7mg (182 μmol)と、DMF580 μl中HATU69.1mg (182 μmol)およびDIPEA79 μl (450 μmol)の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。標記化合物4.80mg (理論値の6%、純度100%)が得られた。

40

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.05$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 528 [M+H]^+$

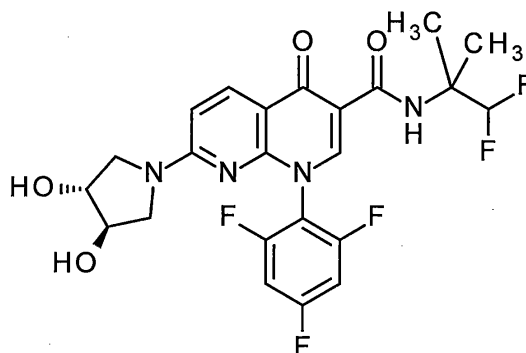
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.22 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 4H), 3.33-3.43 (m, 4H), 2.09 (s, 6H).

【1117】

実施例634

50

N - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 5 7 0】



10

GP1により、実施例121Aの化合物30.0mg (119 μmol) を、1, 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - アミン塩酸塩12.4mg (85.4 μmol) と、DMF340 μl中HATU32.5mg (85.4 μmol) およびDIPEA37 μl (210 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物10.3mg (理論値の28%、純度100%) が得られた。

20

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.61$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 513 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.32 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.88 - 3.97 (m, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32 - 3.36 (m, 1H), 3.21 - 3.27 (m, 1H), 3.06 (br d, 1H), 1.43 (s, 6H).

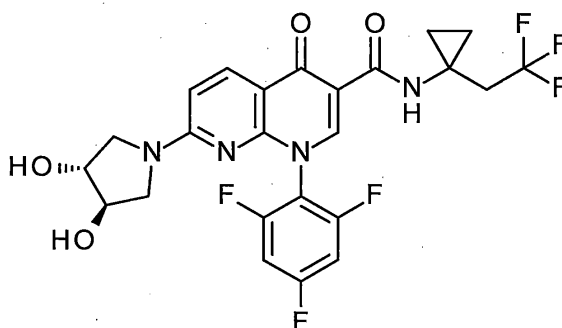
【 1 1 1 8 】

実施例635

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) シクロプロピル] - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 5 7 1】



40

GP1により、実施例121Aの化合物23.8mg (56.4 μmol) を、1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) シクロプロパンアミン塩酸塩10.4mg (59.2 μmol) と、DMF500 μl中HATU25.7mg (67.7 μmol) およびDIPEA39 μl (230 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物18.9mg (理論値の62%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.53$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 543 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.02 - 4.06 (m, 1H), 3.90 - 3.94 (m, 1H), 3.57 - 3.63 (m, 1H), 3.32 - 3.35

50

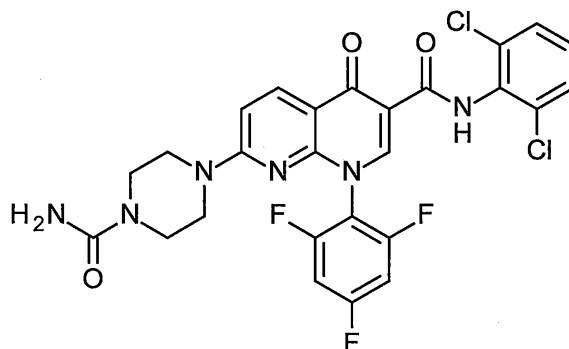
(m, 1H), 3.21 - 3.27 (m, 1H), 3.06 (br d, 1H), 2.62 - 2.71 (m, 2H), 0.84 - 0.93 (m, 4H).

【1119】

実施例636

7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - N - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化572】



10

GP3により、実施例160Bの化合物60.0mg (120 μmol) を、ピペラジン - 1 - カルボキサミド18.6mg (144 μmol) およびDIPEA73 μl (420 μmol) とDMF540 μl中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物44.1mg (理論値の62%、純度100%) が得られた。

20

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.73$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 591 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 11.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.55 - 7.62 (m, 4H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.43 - 3.54 (m, 4H), 3.32 - 3.38 (m, 4H).

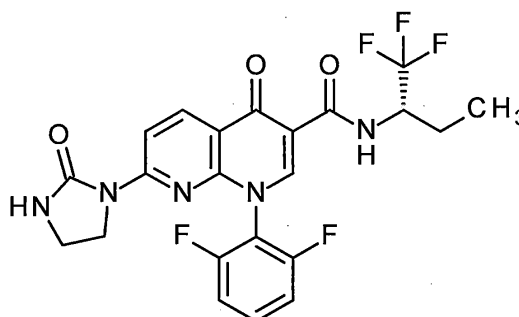
【1120】

実施例637

1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化573】



40

GP2により、実施例114Aの化合物60.0mg (135 μmol) を、イミダゾリジン - 2 - オン116 mg (1.35mmol) と、1, 4 - ジオキサン1.2ml中炭酸カリウム27.9mg (202 μmol)、酢酸パラジウム6.04mg (26.9 μmol) およびキサントホス15.6mg (26.9 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。物質を不純物と共に単離し、これをさらにアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、少量のアセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。標記化合物33.5mg (理論値の50%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.88$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 496 [M+H]^+$

50

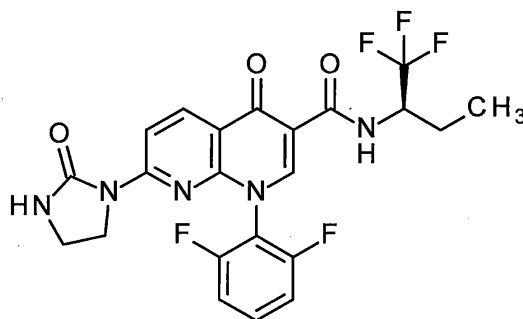
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.23 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 4.70 - 4.81 (m, 1H), 3.51 - 3.57 (m, 2H), 3.32 - 3.36 (m, 2H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 1.61 - 1.72 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

【 1 1 2 1 】

実施例638

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化574】



GP2により、実施例86Aの化合物60.0mg (135 μmol) を、イミダゾリジン-2-オン116mg (1.35mmol) と、1,4-ジオキサン1.2ml中炭酸カリウム27.9mg (202 μmol)、酢酸パラジウム6.04mg (26.9 μmol) およびキサントホス15.6mg (26.9 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。物質を不純物と共に単離し、これをさらにアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、少量の冷アセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。標記化合物27.5mg (理論値の41%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.88$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 496$ [M+H] $^+$

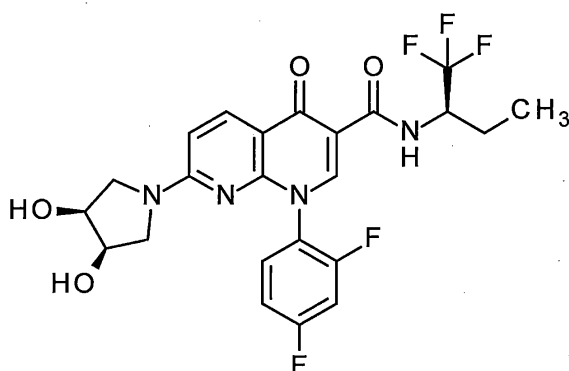
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.23 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 4.72 - 4.80 (m, 1H), 3.49 - 3.58 (m, 2H), 3.33 - 3.35 (m, 1H), 3.31 - 3.33 (m, 1H), 1.86 - 1.93 (m, 1H), 1.62 - 1.70 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

【 1 1 2 2 】

実施例639

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3R,4S)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化575】



GP3により、実施例67Aの化合物100mg (224 μmol) を、(3R,4S)-ピロリジン-3,4

- ジオール塩酸塩 37.6mg (269 μmol) および DIPEA 140 μl (790 μmol) と DMF 1.0ml 中で反応させた。粗生成物を分取 HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物 105mg (理論値の 91%、純度 100%) が得られた。

LC-MS (方法 3) : $R_t = 1.71$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 513 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.51 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 1H), 7.58 (br t, 1H), 7.33 (br t, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.02 (br dd, 1H), 4.89 - 4.96 (m, 1H), 4.67 - 4.79 (m, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.97 - 4.07 (m, 1H), 3.53 - 3.65 (m, 1H), 3.16 - 3.30 (m, 2H), 2.93 - 3.09 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 1.58 - 1.69 (m, 1H), 0.97 (t, 3H) .

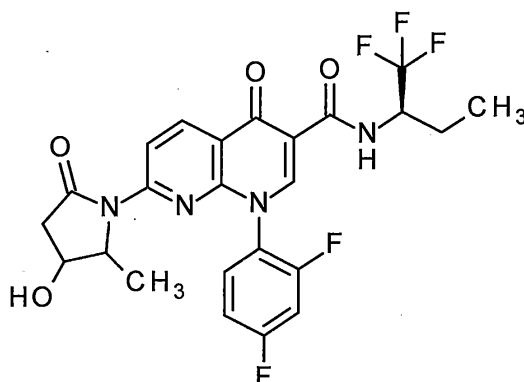
10

【 1 1 2 3 】

実施例 640

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[3-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキサピロリジン-1-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【 化 5 7 6 】



20

GP2により、実施例 67A の化合物 60.0mg (135 μmol) を、実施例 163C の化合物 18.6mg (162 μmol) と、1,4-ジオキサン 1.0ml 中炭酸カリウム 27.9mg (202 μmol)、酢酸パラジウム 6.04mg (26.9 μmol) およびキサントホス 15.6mg (26.9 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取 HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。この物質を不純物と単離し、順相クロマトグラフィー (溶出液: シクロヘキサン - 酢酸エチル 勾配) によってさらに精製した。標記化合物 21.6mg (理論値の 31%、純度 100%) が得られた。

30

LC-MS (方法 3) : $R_t = 1.90$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 525 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.17 - 10.27 (m, 1H), 8.84 - 8.90 (m, 1H), 8.67 - 8.73 (m, 1H), 8.54 (t, 0.80H), 8.44 (t, 0.20H), 7.84 - 7.94 (m, 1H), 7.59 - 7.69 (m, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 1H), 5.31 - 5.41 (m, 1H), 4.71 - 4.83 (m, 1H), 3.88 - 4.13 (m, 2H), 3.05 - 3.17 (m, 1H), 2.28 (br dd, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 1H), 1.60 - 1.73 (m, 1H), 0.93 - 1.05 (m, 5H), 0.84 - 0.90 (m, 1H) .

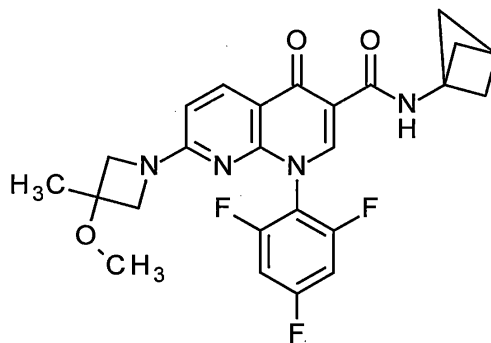
40

【 1 1 2 4 】

実施例 641

N-(ピシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)-7-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化577】



10

GP1により、実施例161Aの化合物24.1mg (57.5 μmol) を、ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 8.26mg (69.0 μmol) と、DMF 230 μl 中 HATU 26.3mg (69.0 μmol) および DIPEA 30 μl (170 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取 HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1% ギ酸) によって精製した。標記化合物 14.0mg (理論値の 50%、純度 100%) が得られた。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.17$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 485 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.24 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.51 - 7.58 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 3.53 - 4.02 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.41 (s, 3H) .

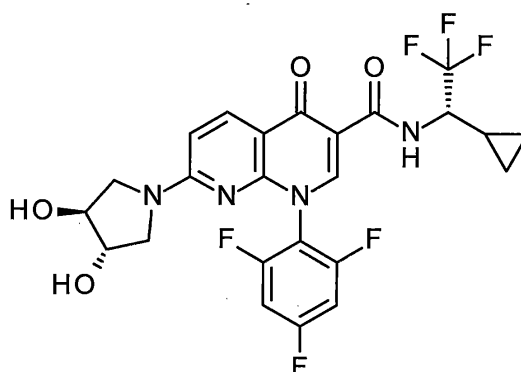
20

【1125】

実施例642

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(3S, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキシ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化578】



30

GP3により、実施例126Aの化合物60.0mg (126 μmol) を、(3S, 4S) - ピロリジン - 3, 4 - ジオール 15.6mg (151 μmol) および DIPEA 55 μl (320 μmol) と DMF 600 μl 中で反応させた。粗生成物を分取 HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1% ギ酸) によって精製した。標記化合物 60.6mg (理論値の 89%、純度 100%) が得られた。

40

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.72$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 543 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.57 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.56 (br t, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.32 - 3.38 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.16 - 1.25 (m, 1H), 0.50 - 0.69 (m, 3H), 0.31 - 0.38 (m, 1H) .

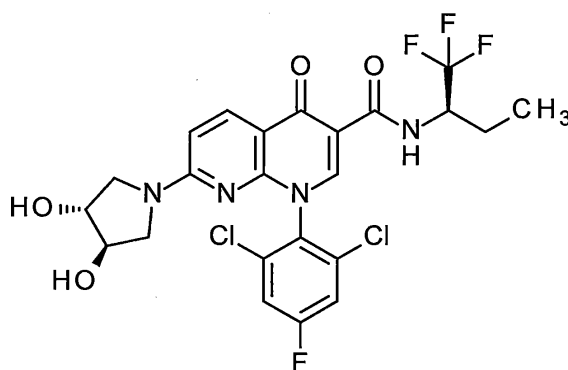
【1126】

実施例643

1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - [(3R, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキ

50

シピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 5 7 9】



10

GP3により、実施例131Aの化合物60.0mg (121 μmol) を、(3R, 4R) - ピロリジン - 3 , 4 - ジオール塩酸塩20.2mg (145 μmol) およびDIPEA74 μl (420 μmol) とDMF540 μl 中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物56.8mg (理論値の83%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.78$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 563 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.48 (d, 1H) , 8.70 (s, 1H) , 8.28 (d, 1H) , 7.88 (dq, 2H) , 6.77 (d, 1H) , 5.23 (br d, 1H) , 5.15 (br d, 1H) , 4.68 - 4.79 (m, 1H) , 4.04 (br s, 1H) , 3.91 (br s, 1H) , 3.61 (br dd, 1H) , 3.33 - 3.38 (m, 1H) , 3.18 (br dd, 1H) , 2.99 (br d, 1H) , 1.83 - 1.93 (m, 1H) , 1.59 - 1.71 (m, 1H) , 0.98 (t, 3H) .

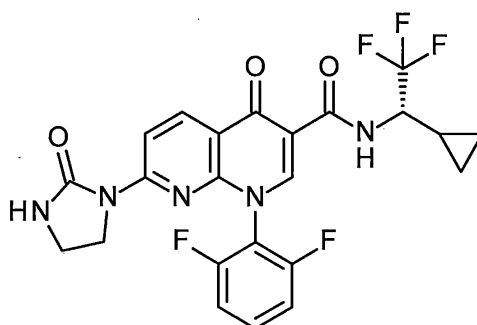
20

【 1 1 2 7 】

実施例644

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化 5 8 0】

30



40

GP2により、実施例104Aの化合物60.0mg (131 μmol) を、イミダゾリジン - 2 - オン113 mg (1.31mmol) と、1, 4 - ジオキサン1.2ml 中炭酸カリウム27.2mg (197 μmol) 、酢酸パラジウム5.88mg (26.2 μmol) およびキサントホス15.2mg (26.2 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。物質を不純物と共に単離し、これをさらにアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、少量の冷アセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。標記化合物34.7mg (理論値の52%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.91$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 508 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.36 (d, 1H) , 8.94 (s, 1H) , 8.57 (d, 1H) , 8.44 (d, 1H) , 7.68 - 7.76 (m, 1H) , 7.65 (s, 1H) , 7.43 (t, 2H) , 4

50

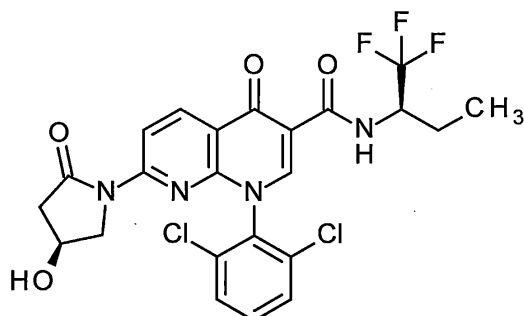
. 35 - 4 . 45 (m , 1H) , 3 . 50 - 3 . 58 (m , 2H) , 3 . 31 - 3 . 36 (m , 2H) , 1 . 18 - 1 . 27 (m , 1H) , 0 . 51 - 0 . 70 (m , 3H) , 0 . 32 - 0 . 39 (m , 1H) .

【 1 1 2 8 】

実施例645

1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 5 8 1 】



10

GP2により、実施例166Cの化合物60.0mg (125 μmol)を、(4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン15.2mg (150 μmol)と、1,4-ジオキサソ1.0ml中炭酸カリウム26.0mg (188 μmol)、酢酸パラジウム5.63mg (25.1 μmol)およびキサントホス14.5mg (25.1 μmol)の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC(アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。標記化合物5.00mg(理論値の7%、純度100%)が得られた。

20

LC-MS(方法3): $R_t = 1.94$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 543$ [M+H]⁺

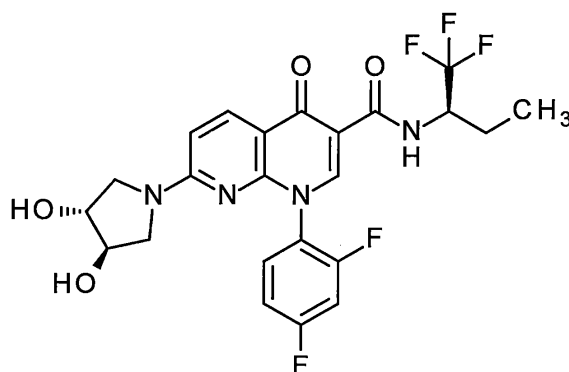
¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): ppm = 10.16(d, 1H), 8.95(s, 1H), 8.73(d, 1H), 8.54(d, 1H), 7.78-7.84(m, 2H), 7.70(t, 1H), 5.33(d, 1H), 4.73-4.82(m, 1H), 4.22-4.26(m, 1H), 3.56(dd, 1H), 3.32-3.36(m, 1H), 2.93(dd, 1H), 2.35(br d, 1H), 1.86-1.94(m, 1H), 1.63-1.73(m, 1H), 0.99(t, 3H).

【 1 1 2 9 】

実施例646

1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3R , 4R) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 5 8 2 】



40

実施例167Aの化合物170mg (229 μmol)のTHF1.9ml中溶液に、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド500 μl (THF中1.0M、500 μmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLC(アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。標記化合物42.0mg(理論値の36%、純度100%)が得られた。

50

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.65$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 513 [M+H]^+$

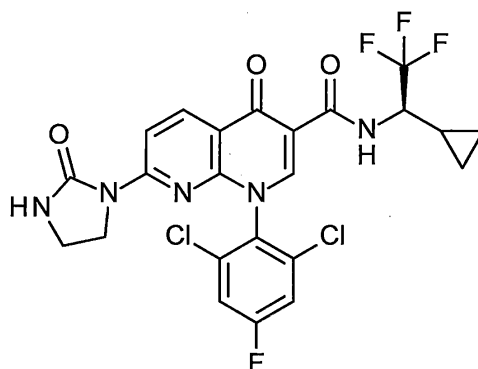
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.52 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.73 - 7.85 (m, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 1H), 7.25 - 7.37 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.08 - 5.26 (m, 2H), 4.67 - 4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.55 - 3.65 (m, 1H), 3.16 - 3.28 (m, 2H), 3.00 - 3.14 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.56 - 1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

【1130】

実施例647

N - [(1R) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化583】



GP2により、実施例130Cの化合物60.0mg (118 μmol) を、イミダゾリジン - 2 - オン102mg (1.18mmol) と、1, 4 - ジオキサン1.1ml中炭酸カリウム24.5mg (177 μmol)、酢酸パラジウム5.30mg (23.6 μmol) およびキサントホス13.6mg (23.6 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。物質を不純物と共に単離し、これをさらにアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、少量のアセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。標記化合物33.9mg (理論値の51%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.05$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 558 [M+H]^+$

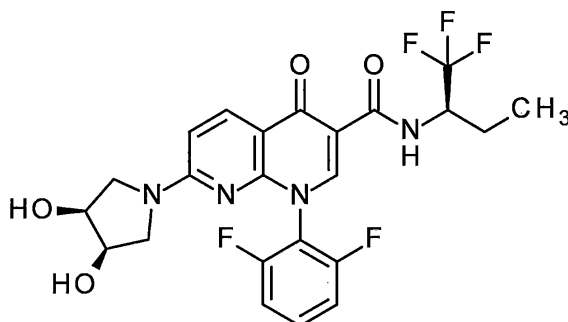
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.39 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.34 - 4.44 (m, 1H), 3.46 - 3.56 (m, 2H), 3.32 - 3.37 (m, 2H), 1.18 - 1.27 (m, 1H), 0.52 - 0.70 (m, 3H), 0.32 - 0.39 (m, 1H).

【1131】

実施例648

1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3R, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化584】



10

GP3により、実施例86Aの化合物40.0mg (89.7 μmol) を、(3R, 4S) - ピロリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩15.0mg (108 μmol) およびDIPEA55 μl (310 μmol) とDMF410 μl 中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物20.0mg (理論値の43%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.72$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 513 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.44 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.68 - 4.78 (m, 1H), 4.08 - 4.15 (m, 1H), 3.97 - 4.05 (m, 1H), 3.56 - 3.63 (m, 1H), 3.24 - 3.30 (m, 1H), 3.14 - 3.22 (m, 1H), 2.92 - 3.01 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 1.58 - 1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H) .

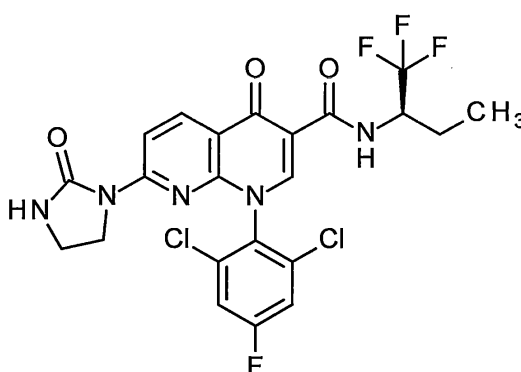
20

【1132】

実施例649

1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 7 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化585】



30

GP2により、実施例131Aの化合物60.0mg (121 μmol) を、イミダゾリジン - 2 - オン104 mg (1.21mmol) と、1, 4 - ジオキサン1.1ml中炭酸カリウム25.0mg (181 μmol)、酢酸パラジウム5.42mg (24.2 μmol) およびキサントホス14.0mg (24.2 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。物質を不純物と共に単離し、これをさらにアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、少量のアセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。標記化合物24.3mg (理論値の37%、純度100%) が得られた。

40

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.03$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 546 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.25 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.71 - 4.82 (m, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 2H), 3.32 - 3.37 (m, 2H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 1.61 - 1.73

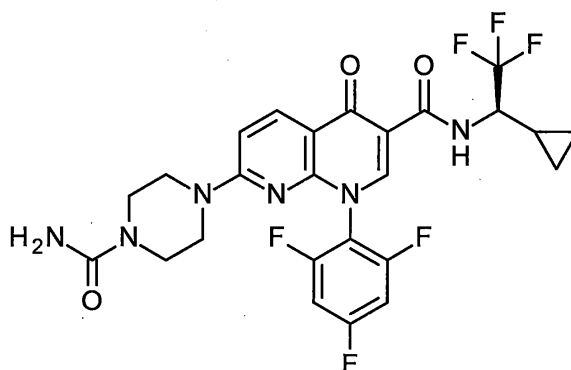
50

(m, 1H), 0.98 (t, 3H).

【1133】

実施例650

7-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル)-N-[(1R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド
【化586】



10

GP1により、実施例168Aの化合物80.0mg (179 μmol) を、(1R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩37.7mg (215 μmol) と、DMF690 μl 中HATU81.6mg (215 μmol) およびDIPEA120 μl (720 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物74.1mg (理論値の73%、純度100%) が得られた。

20

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.74$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 569 [M+H]^+$

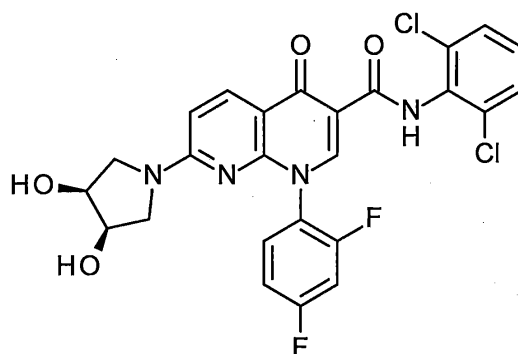
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.50 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 3.44 - 3.52 (m, 4H), 3.31 - 3.35 (m, 4H), 1.16 - 1.25 (m, 1H), 0.50 - 0.69 (m, 3H), 0.30 - 0.38 (m, 1H).

【1134】

実施例651

N-(2,6-ジクロロフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3R,4S)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド
【化587】

30



40

GP3により、実施例81Aの化合物40.0mg (83.2 μmol) を、(3R,4S)-ピロリジン-3,4-ジオール塩酸塩13.9mg (99.9 μmol) およびDIPEA51 μl (290 μmol) とDMF400 μl 中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物32.8mg (理論値の72%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.74$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 547 [M+H]^+$

50

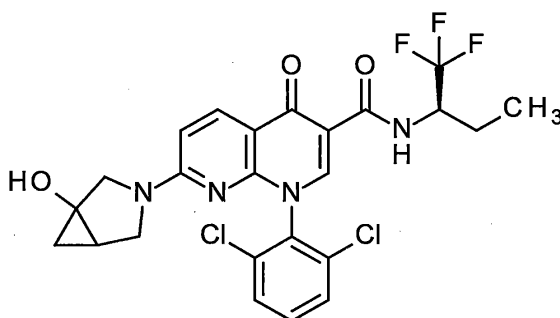
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 12.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.80 - 7.89 (m, 1H), 7.53 - 7.63 (m, 3H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.99 - 5.07 (m, 1H), 4.91 - 4.98 (m, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 1H), 3.98 - 4.09 (m, 1H), 3.55 - 3.66 (m, 1H), 3.17 - 3.29 (m, 2H), 2.95 - 3.09 (m, 1H) .

【1135】

実施例652

1-(2,6-ジクロロフェニル)-7-[1-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-4-オキソ-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)

【化588】



GP3により、実施例166Cの化合物72.7mg (152 μmol) を、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-オール27.2mg (182 μmol 、純度91%) およびDIPEA93 μl (530 μmol) とDMF640 μl 中で反応させた。粗生成物を分取HPLC(アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。標記化合物62.6mg(理論値の76%、純度100%)が得られた。

LC-MS(方法1) : $R_t = 1.09$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 541$ [M+H] $^+$

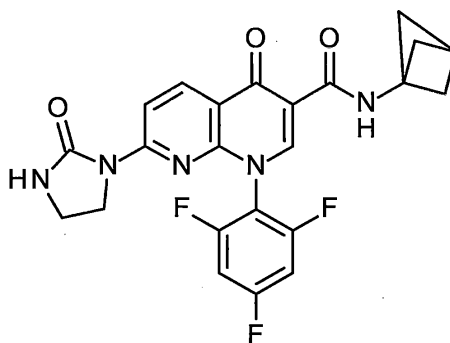
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.45 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 2H), 7.61 - 7.72 (m, 1H), 6.69 - 6.81 (m, 1H), 5.87 - 6.08 (m, 1H), 4.68 - 4.79 (m, 1H), 3.82 - 3.90 (m, 0.40H), 3.58 - 3.70 (m, 0.60H), 3.35 - 3.55 (m, 1.60H), 3.13 - 3.21 (m, 0.40H), 2.96 - 3.10 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 1.48 - 1.71 (m, 2H), 0.92 - 1.04 (m, 4H), 0.36 - 0.44 (m, 1H) .

【1136】

実施例653

N-(ピシクロ[1.1.1]ペント-1-イル)-4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化589】



10

20

30

40

50

GP1により、実施例113Aの化合物50.0mg (124 μmol) を、ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩17.7mg (148 μmol) と、DMF750 μl中HATU56.4mg (148 μmol) およびDIPEA86 μl (490 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物36.5mg (理論値の63%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.84$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 470 [M+H]^+$

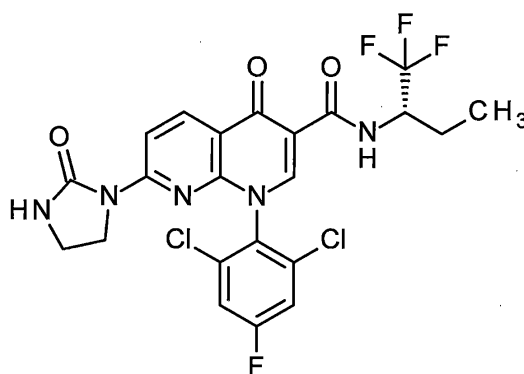
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.08 (s, 1 H) , 8.85 (s, 1 H) , 8.52 (d, 1 H) , 8.41 (d, 1 H) , 7.65 (s, 1 H) , 7.57 (t, 2 H) , 3.55 - 3.62 (m, 2 H) , 3.32 - 3.37 (m, 2 H) , 2.11 (s, 6H) .

【1137】

実施例654

1-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化590】



GP2により、実施例132Aの化合物60.0mg (121 μmol) を、イミダゾリジン-2-オン104 mg (1.21mmol) と、1,4-ジオキサソ1.1ml中炭酸カリウム25.0mg (181 μmol) 、酢酸パラジウム5.42mg (24.2 μmol) およびキサントホス14.0mg (24.2 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。物質を不純物と共に単離し、これをさらにアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、少量のアセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。標記化合物46.6mg (理論値の71%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.03$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 546 [M+H]^+$

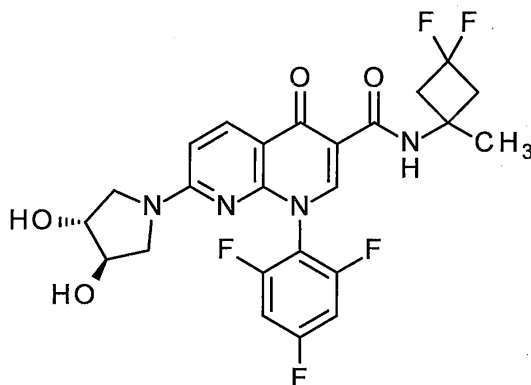
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.25 (d, 1 H) , 8.92 (s, 1 H) , 8.57 (d, 1 H) , 8.43 (d, 1 H) , 7.89 (d, 2 H) , 7.66 (s, 1 H) , 4.70 - 4.81 (m, 1 H) , 3.47 - 3.55 (m, 2 H) , 3.32 - 3.37 (m, 2 H) , 1.84 - 1.95 (m, 1 H) , 1.61 - 1.73 (m, 1 H) , 0.98 (t, 3H) .

【1138】

実施例655

N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)-7-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化591】



10

GP1により、実施例121Aの化合物50.0mg (119 μ mol) を、3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブタンアミン塩酸塩22.4mg (142 μ mol) と、DMF750 μ l中HATU54.1mg (142 μ mol) およびDIPEA83 μ l (470 μ mol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物39.6mg (理論値の64%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.59$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 525 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.28 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 6.76 (d, 1 H), 5.23 (d, 1 H), 5.14 (d, 1 H), 4.04 (br s, 1 H), 3.92 (br s, 1 H), 3.61 (br dd, 1 H), 3.32 - 3.36 (m, 1 H), 3.24 (br dd, 1 H), 2.97 - 3.10 (m, 3 H), 2.70 (td, 2 H), 1.55 (s, 3 H).

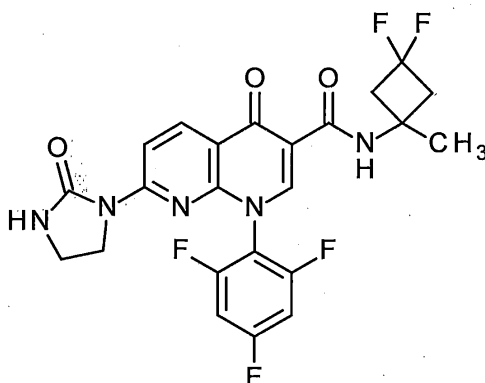
20

【1139】

実施例656

N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)-4-オキソ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化592】



30

GP1により、実施例113Aの化合物50.0mg (124 μ mol) を、3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブタンアミン塩酸塩23.4mg (148 μ mol) と、DMF750 μ l中HATU56.4mg (148 μ mol) およびDIPEA86 μ l (490 μ mol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物37.9mg (理論値の60%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.83$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 508 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.08 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.57 (t, 2 H), 3.55 - 3.62 (m, 2 H), 3.32 - 3.38 (m, 2 H), 2.98 - 3.10 (m, 2 H), 2.68 - 2.77 (m, 2 H), 1.57 (s, 3 H).

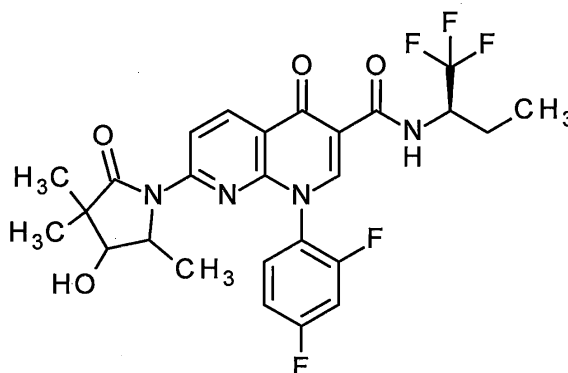
40

50

【 1 1 4 0 】

実施例657

1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - [4 - ヒドロキシ - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)
【 化 5 9 3 】



GP2により、実施例67Aの化合物31.1mg (69.8 μmol) を、実施例164Cの化合物12.0mg (83.8 μmol) と、1,4-ジオキサン620 μl中炭酸カリウム14.5mg (105 μmol)、酢酸パラジウム3.14mg (14.0 μmol) およびキサントホス8.08mg (14.0 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物20.0mg (理論値の52%、純度100%) が得られた。

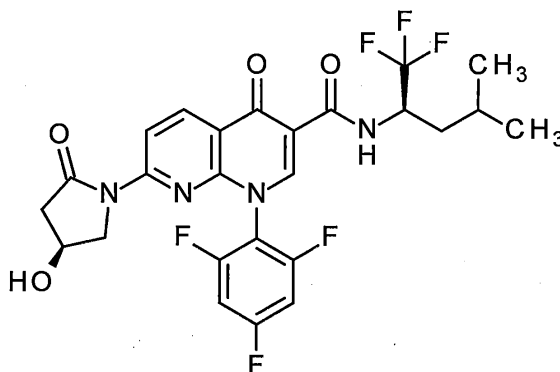
LC-MS (方法4) : $R_t = 3.72$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 553 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.21 (br d, 1 H), 8.84 - 8.89 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.49 (dd, 1 H), 7.84 - 7.93 (m, 1 H), 7.49 - 7.75 (m, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 1 H), 5.40 (d, 1 H), 4.71 - 4.83 (m, 1 H), 4.03 - 4.13 (m, 1 H), 3.93 - 4.03 (m, 1 H), 1.82 - 1.95 (m, 1 H), 1.60 - 1.73 (m, 1 H), 0.85 - 1.11 (m, 12 H) .

【 1 1 4 1 】

実施例658

7 - [(4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - N - [(2R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 5 9 4 】



GP1により、実施例117Aの化合物50.0mg (119 μmol) を、(2S)-1,1,1-トリフルオロ-4-メチルペンタン-2-アミン塩酸塩27.4mg (143 μmol) と、DMF460 μl中HATU54.4mg (143 μmol) およびDIPEA62 μl (360 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物42.5mg (理

論値の62%、純度97%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.10$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 557 [M+H]^+$

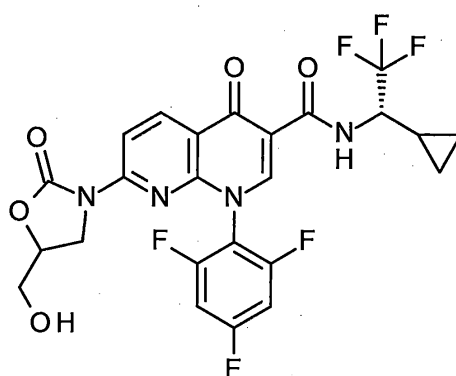
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.10 (d, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 5.34 (d, 1 H), 4.81 - 4.89 (m, 1 H), 4.27 - 4.31 (m, 1 H), 3.69 (dd, 1 H), 3.48 (d, 1 H), 2.94 (dd, 1 H), 2.38 (br d, 1 H), 1.65 - 1.74 (m, 2 H), 1.54 - 1.62 (m, 1 H), 0.95 (d, 3 H), 0.90 (d, 3 H) .

【 1 1 4 2 】

実施例659

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化 5 9 5】



GP2により、実施例126Aの化合物150.0mg (315 μmol) を、5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (ラセミ体) 44.3mg (378 μmol) と、1, 4 - ジオキサン 1.5ml 中炭酸カリウム65.4mg (473 μmol)、酢酸パラジウム14.2mg (63.1 μmol) およびキサントホス36.5mg (63.1 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1% ギ酸) によって精製した。標記化合物17.4mg (理論値の10%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.92$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 557 [M+H]^+$

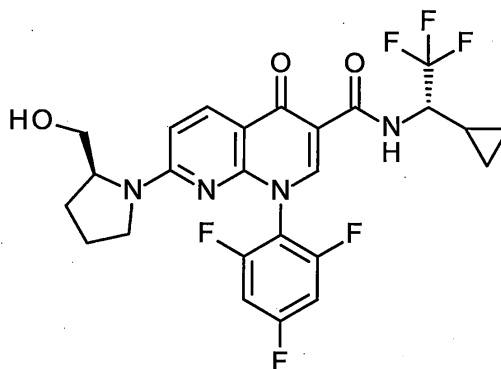
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.53 (d, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.32 - 8.44 (m, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 2 H), 6.78 (br d, 1 H), 4.67 - 4.78 (m, 1 H), 4.33 - 4.44 (m, 2 H), 4.02 (br t, 1 H), 3.32 - 3.46 (m, 2 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 0.49 - 0.69 (m, 3 H), 0.30 - 0.37 (m, 1 H) .

【 1 1 4 3 】

実施例660

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化596】



10

GP3により、実施例126Aの化合物100mg (210 μ mol) を、(2S) - ピロリジン - 2 - イルメタノール25.5mg (250 μ mol) およびDIPEA110 μ l (630 μ mol) とDMF850 μ l中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物93.6mg (理論値の82%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.05$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 541 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.57 (d, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.28 (br d, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 2 H), 6.72 - 6.97 (m, 1 H), 4.85 - 4.94 (m, 0.40 H), 4.42 - 4.50 (m, 0.60 H), 4.31 - 4.42 (m, 1 H), 3.94 - 4.04 (br d, 0.40 H), 3.66 - 3.76 (m, 0.60 H), 3.34 - 3.54 (m, 2 H), 3.05 - 3.28 (m, 2 H), 1.75 - 2.07 (m, 4 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 0.49 - 0.69 (m, 3 H), 0.30 - 0.37 (m, 1 H).

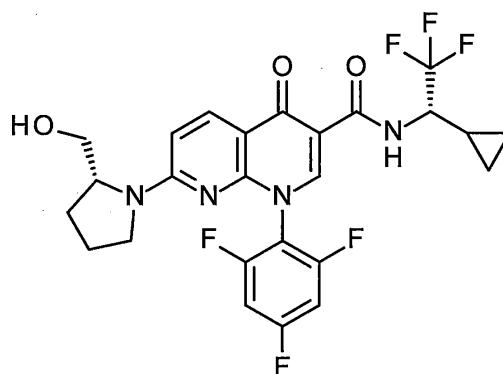
20

【1144】

実施例661

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 7 - [(2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 4 - オキシ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化597】



30

GP3により、実施例126Aの化合物100mg (210 μ mol) を、(2R) - ピロリジン - 2 - イルメタノール29.8mg (294 μ mol) およびDIPEA110 μ l (630 μ mol) とDMF850 μ l中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物109mg (理論値の96%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.06$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 541 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.57 (br d, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.28 (br d, 1 H), 7.46 - 7.58 (m, 2 H), 6.85 - 6.98 (m, 0.40 H), 6.72 - 6.85 (m, 0.60 H), 4.83 - 4.96 (m, 0.40 H), 4.43 - 4.50 (m, 0.60 H), 4.32 - 4.43 (m, 1 H), 3.94 - 4.04 (m, 0.40 H), 3.66 - 3.78 (m, 0.60 H), 3.34 - 3.55 (m, 2 H), 3.03 - 3.27 (m, 2 H), 1.76 - 2.06 (m, 4 H), 1.15 - 1.26 (m

40

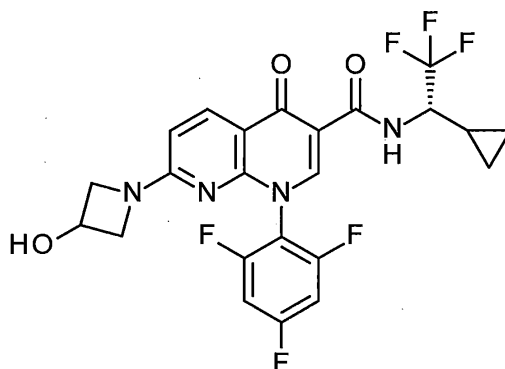
50

, 1 H), 0.50 - 0.69 (m, 3 H), 0.31 - 0.38 (m, 1 H).

【1145】

実施例662

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化598】



10

GP3により、実施例126Aの化合物200mg (420 μmol) を、アゼチジン - 3 - オール塩酸塩64.5mg (589 μmol) およびDIPEA220 μl (1.30mmol) とDMF1.7ml中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物180mg (理論値の83%、純度100%) が得られた。

20

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.91$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 513$ [M+H]⁺

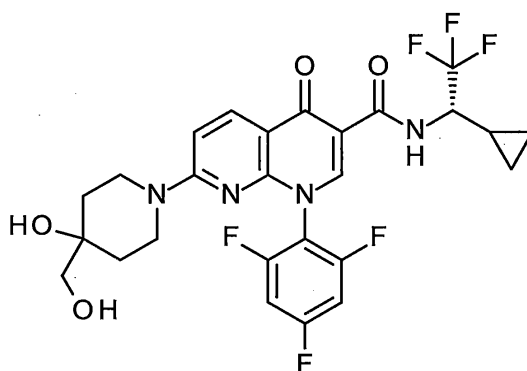
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : ppm = 10.53 (d, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H), 6.61 (d, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 4.49 - 4.57 (m, 1 H), 4.34 - 4.42 (m, 1 H), 3.89 - 4.30 (m, 2 H), 3.47 - 3.85 (m, 2 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 0.49 - 0.69 (m, 3 H), 0.30 - 0.37 (m, 1 H).

【1146】

実施例663

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド
【化599】

30



40

GP3により、実施例126Aの化合物100mg (210 μmol) を、4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 4 - オール38.6mg (294 μmol) およびDIPEA110 μl (630 μmol) とDMF850 μl中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物78.7mg (理論値の66%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.80$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 571$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : ppm = 10.54 (d, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.26 (

50

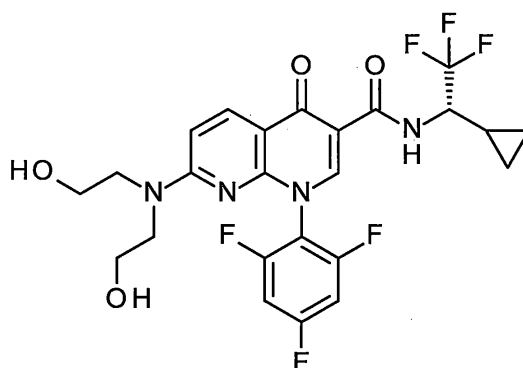
d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.56 (t, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 4.47 - 4.68 (m, 1 H), 4.23 - 4.47 (m, 2 H), 3.93 (br d, 2 H), 3.15 (s, 2 H), 1.27 - 1.52 (m, 4 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 0.49 - 0.69 (m, 3 H), 0.34 (dq, 1 H).

【 1 1 4 7 】

実施例664

7 - [ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ] - N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【化600】



10

20

GP3により、実施例126Aの化合物100mg (210 μmol) を、2, 2' - イミノジエタノール30.9mg (294 μmol) およびDIPEA110 μl (630 μmol) とDMF850 μl中で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物87.5mg (理論値の76%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.71$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 545 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) ppm 10.56 (d, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H), 7.01 (d, 1 H), 4.72 - 4.90 (m, 1 H), 4.54 - 4.72 (m, 1 H), 4.33 - 4.43 (m, 1 H), 3.52 - 3.68 (m, 4 H), 3.18 - 3.29 (m, 2 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 0.50 - 0.69 (m, 3 H), 0.30 - 0.38 (m, 1 H)

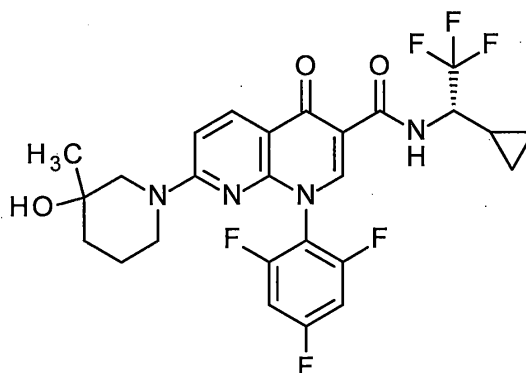
30

【 1 1 4 8 】

実施例665

N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 7 - [3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化601】



40

GP3により、実施例126Aの化合物200mg (420 μmol) を、3 - メチルピペリジン - 3 -オール67.8mg (589 μmol) およびDIPEA220 μl (1.3mmol) とDMF1.7ml中で反応させた。粗

50

生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1% ギ酸) によって精製した。標記化合物220mg (理論値の94%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.11$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 555 [M+H]^+$

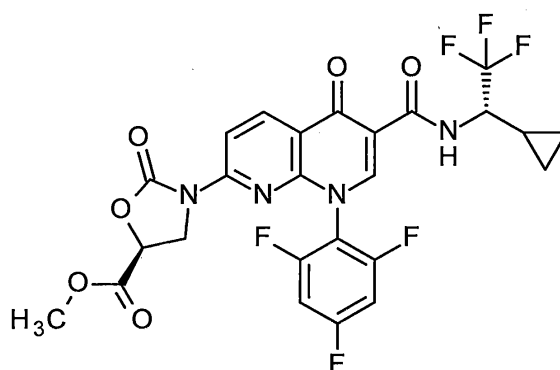
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.56 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 7.09 (d, 1 H), 4.33 - 4.44 (m, 2 H), 3.34 - 3.80 (m, 2 H), 1.45 - 1.68 (m, 3 H), 1.28 - 1.42 (m, 1 H), 1.15 - 1.25 (m, 1 H), 0.90 - 1.09 (m, 3 H), 0.49 - 0.69 (m, 3 H), 0.29 - 0.37 (m, 1 H) .

【1149】

実施例666

メチル (5S) - 3 - [6 - { [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] カルバモイル} - 5 - オキソ - 8 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 5, 8 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - カルボキシレート

【化602】



GP2により、実施例126Aの化合物1.00g (2.10mmol) を、メチル (5S) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - カルボキシレート366mg (2.52mmol) と、1, 4 - ジオキサソ 10 ml中炭酸カリウム436mg (3.15mmol)、酢酸パラジウム94.4mg (420 μmol) およびキサントホス243mg (420 μmol) の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1% ギ酸) によって精製した。物質を不純物と共に単離し、これをさらにアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、乾燥させた。標記化合物515mg (理論値の42%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 2.11$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 585 [M+H]^+$

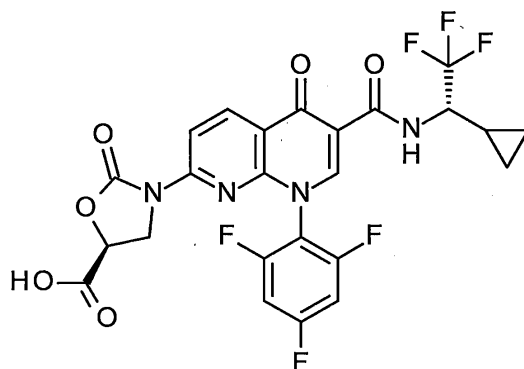
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 10.23 (d, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 2 H), 5.27 (dd, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 1.19 - 1.28 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 3 H), 0.31 - 0.39 (m, 1 H) .

【1150】

実施例667

(5S) - 3 - [6 - { [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] カルバモイル} - 5 - オキソ - 8 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 5, 8 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - カルボン酸

【化603】



10

実施例666の化合物470mg (804 μ mol) のTHFおよび水 (3:1、v/v) の混合物21.4ml中溶液に、0 で、水に溶解した水酸化リチウム一水和物33.7mg (804 μ mol) を添加した。混合物を0 で1時間攪拌した。その後、反応液を少量の1N塩酸水溶液を含有する水に添加し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、物質を少量のアセトニトリルから再結晶させ、高真空下で乾燥させた。標記化合物363mg (理論値の79%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.75$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 571 [M+H]^+$

20

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 13.73 (br s, 1 H), 10.23 (d, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.57-7.65 (m, 2 H), 5.16 (dd, 1 H), 4.35-4.45 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.77 (dd, 1 H), 1.19-1.28 (m, 1 H), 0.52-0.70 (m, 3 H), 0.31-0.38 (m, 1 H) .

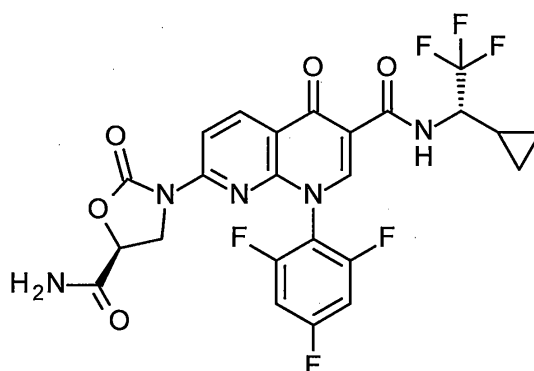
【1151】

実施例668

7 - [(5S) - 5 - カルバモイル - 2 - オキソ - 1,3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化604】



40

実施例169Aの化合物327mg (556 μ mol) のTHF12ml中溶液に、アンモニア11ml (ジオキサソ中0.50M、5.60mmol) を滴加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLC (アセトニトリル/水/0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物311mg (理論値の98%、純度100%) が得られた。

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.80$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 570 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm = 10.23 (d, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.54-7.65 (m, 3 H), 4.99 (dd, 1 H), 4.35-4.46 (m, 1 H), 3.99 (t, 1 H), 3.67 (dd, 1 H), 1.19-1.28 (m

50

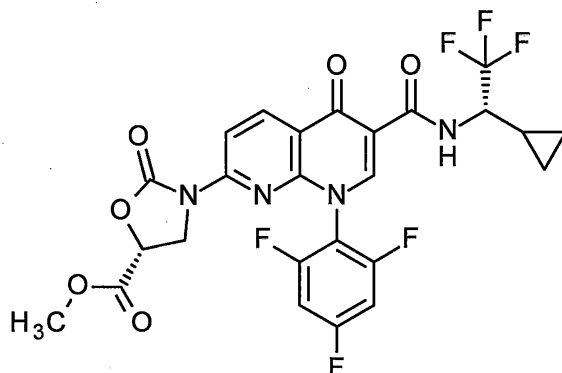
, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 3 H), 0.31 - 0.39 (m, 1 H).

【1152】

実施例669

メチル(5R)-3-[6-{[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]カルバモイル}-5-オキソ-8-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-カルボキシレート

【化605】



10

GP2により、実施例126Aの化合物1.00g(2.10mmol)を、メチル(5R)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-カルボキシレート366mg(2.52mmol)と、1,4-ジオキサソ10 ml中炭酸カリウム436mg(3.15mmol)、酢酸パラジウム94.4mg(420μmol)およびキサントホス243mg(420μmol)の存在下で反応させた。粗生成物を分取HPLC(アセトニトリル/水/0.1%ギ酸)によって精製した。物質を不純物と共に単離し、これをさらにアセトニトリルから再結晶させ、吸引濾別し、乾燥させた。標記化合物631mg(理論値の51%、純度99%)が得られた。

20

LC-MS(方法3): $R_t = 2.11$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 585 [M+H]^+$

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): ppm = 10.22 (d, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 5.27 (dd, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 1.19 - 1.28 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 3 H), 0.31 - 0.38 (m, 1 H).

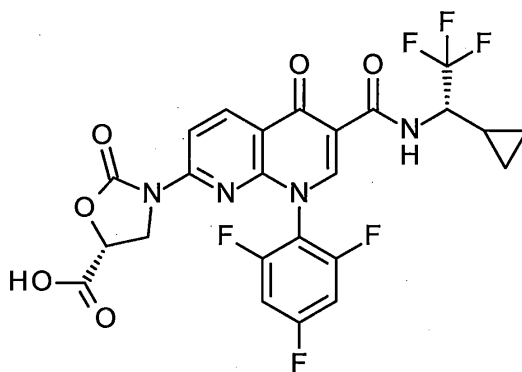
30

【1153】

実施例670

(5R)-3-[6-{[(1S)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]カルバモイル}-5-オキソ-8-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-カルボン酸

【化606】



40

実施例669の化合物589mg(1.01mmol)のTHFおよび水(3:1, v/v)の混合物26.8ml中溶液に、0 で、水に溶解した水酸化リチウム一水和物42.3mg(1.01mmol)を添加し

50

た。混合物を0 で1時間攪拌した。その後、反応液を少量の1N塩酸水溶液を含有する水に添加し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を少量の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、物質を少量のアセトニトリルから再結晶させ、高真空下で乾燥させた。標記化合物485mg (理論値の84%、純度100%) が得られた。

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.75$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 571 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : ppm = 13.73 (br s, 1 H), 10.23 (d, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 5.16 (dd, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.77 (dd, 1 H), 1.19 - 1.28 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 3 H), 0.31 - 0.38 (m, 1 H) .

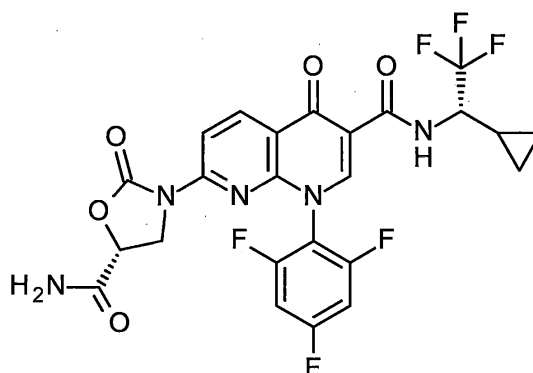
10

【 1 1 5 4 】

実施例671

7 - [(5R) - 5 - カルバモイル - 2 - オキソ - 1,3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - N - [(1S) - 1 - シクロプロピル - 2,2,2 - トリフルオロエチル] - 4 - オキソ - 1 - (2,4,6 - トリフルオロフェニル) - 1,4 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 6 0 7 】



20

実施例170Aの化合物454mg (771 μ mol) のTHF18ml中溶液に、アンモニア15ml (ジオキサソラン中0.50M、7.70mmol) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1%ギ酸) によって精製した。標記化合物421mg (理論値の96%、純度100%) が得られた。

30

LC - MS (方法3) : $R_t = 1.79$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 570 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) ppm 10.23 (d, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 3 H), 4.99 (dd, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 1 H), 3.99 (t, 1 H), 3.67 (dd, 1 H), 1.19 - 1.28 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 3 H), 0.31 - 0.38 (m, 1 H) .

【 1 1 5 5 】

B. 薬理的有効性の評価

本発明による化合物の薬理的活性を、当業者に知られているインビトロおよびインビボ試験によって証明することができる。以下の適用実施例は、本発明をこれらの実施例に制限することなく、本発明による化合物の生物学的作用を説明する。

40

【 1 1 5 6 】

略語および頭字語 :

BMax 放射性リガンドの特異的結合部位の数

CAFTY カルシウムを含まないtyrode

CHO チャイニーズハムスター卵巣

CRE cAMP応答性エレメント

DMEM ダルベッコ改変イーグル培地

DMSO ジメチルスルホキシド

50

FCS	ウシ胎児血清	
FRET	蛍光共鳴エネルギー移動	
GIRK1 / 4	Gタンパク質共役型内向き整流性カリウムチャネル、メンバー1 / 4	
HEPES	ヒドロキシエチルピペラジン - エタンスルホン酸	
HTRF	均一性時間分解蛍光法	
Kd	平衡解離定数	
Ki	平衡阻害剤定数	
koff	解離速度	
kon	会合速度	
nM	ナノモル濃度	10
MEM	最小必須培地	
μl	マイクロリットル	
μM	マイクロモル濃度	
ml	ミリリットル	
mM	ミリモル濃度	
mtClytin	ミトコンドリアクリチン (clytin)	
min	分	
NMS	N - Me - スコポラミン	
PAM	正のアロステリックモジュレーター	
PEI	ポリエチレンジアミン	20
Pen / Strep	ペニシリン / ストレプトマイシン	
sec	秒	
.		

【 1 1 5 7 】

B - 1 . 機能的M2 - GIRK1 / 4活性化試験

オルソステリックアゴニスト単独によるM2受容体の活性化と正のアロステリックモジュレーター (PAM) によってオルソステリックに誘導される活性化のアロステリックブーストの両方を、細胞ベースの機能的GIRK1 / 4活性試験によって測定することができる。オルソステリックアゴニスト (内因性リガンド : アセチルコリン) のM2受容体への結合は、受容体活性化または活性受容体コンフォメーションのための平衡のシフトの様式での受容体のコンフォメーションの変化をもたらす。オルソステリックアゴニストのM2受容体への結合およびその活性化は、アゴニストのオルソステリック結合部位ではなく、別個のアロステリック結合部位に結合する正のアロステリックモジュレーターによってブーストされる。

【 1 1 5 8 】

M2受容体のコンフォメーションのアゴニスト誘導性変化は、G_iタンパク質活性化をもたらす。今度は、G_sサブユニットの活性化が解離、よってG_sサブユニットからのG_sサブユニットの放出および別個の下流のシグナル伝達カスケードの活性化をもたらす。放出されたヘテロダイマーG_s複合体は、GIRK1 / 4カリウムチャネルに結合し、リガンド制御チャネル活性化または開口を誘導する (Reuvenyら、Nature、1994年7月、370、143 ~ 146) 。次いで、生理学的条件下では、その結果、電気化学的勾配に沿って細胞からカリウムが選択的に流出する。正電荷の排出は、膜貫通電位の低下、よって細胞の過分極につながる。そのため、過分極の程度を、M2受容体の活性化の尺度とみなすことができる。

【 1 1 5 9 】

使用した試験細胞は、ヒトM2受容体をコードするcDNAおよび両GIRK1 / 4サブユニット (CHO - DUKX - M2 - GIRK) をコードするcDNAで安定にトランスフェクトされた組換えCHO - DUKX細胞株である。膜貫通電位または物質添加もしくはM2活性化の関数としての膜貫通電位の相対的变化を、膜電位感受性色素 (FLIPR Membrane Potential Assay Kit Blue、Molecular Devices # R8034) および専用の蛍光イメージング装置を用いた細胞蛍光の測定によって決定する。

【 1 1 6 0 】

B - 1 . 1 . 試験物質のアロステリック有効性 (EC₅₀ 値) の決定

試験物質をジメチルスルホキシド (DMSO) に10mMの濃度で溶解し、10点用量 / 活性分析のために1 : 3 . 16の段階でDMSOにより段階希釈する。所望の試験濃度にしたがって、物質をローディングバッファー (組成 : 0 . 6mlのFLIPR Membrane Potential Assay Kit Blue (10mg / ml)、0 . 6mlのプリリアントブラック (10mg / ml)、2mM CaCl₂および2mM KClおよび50mlグルコン酸ナトリウムTyrode (PAA、#T21 - 155)) に予備希釈する。

【 1 1 6 1 】

MEM 培地 (10%FCS、2%Glutamax、1mg / mlゲンチシンを補足) 中で培養したレポーター細胞を、μCLEAR / schwarz Greiner細胞培養プレート (#781092) 中30 μl / 384ウェルで、2000個細胞 (48時間後測定) または4000個細胞 (24時間後測定) で蒔き、37 °Cで24時間または48時間インキュベートした。播種培地はMEM 培地 (5%FCS、2%Glutamaxを補足、ゲンチシン無し) で構成されていた。

10

【 1 1 6 2 】

特定の測定のために、培地を除去し、室温で少なくとも6分間、細胞に電圧感受性色素を負荷した (384ウェルあたり30 μlのローディングバッファー)。これに続いて、第1の測定で、5秒間の静止膜電位についての蛍光を測定した。その後、各場合でローディングバッファーに希釈した試験物質10 μlを添加し、引き続いて50秒間の膜電位を測定する第2の測定を行った。最後に、細胞をアゴニスト溶液 (ローディングバッファーに溶解したアセチルコリン) 10 μlと混和した。アセチルコリンを予備試験で決定したEC₂₀に相当する濃度で使用した。次いで、M2媒介性GIRK1 / 4活性化または過分極を60秒の期間にわたって第3の測定で監視した。EC₅₀ 値 (試験化合物のアロステリック有効性の程度) および効率 (EC₂₀アセチルコリン濃度でのアセチルコリン効果のブーストの尺度) を、4パラメータロジスティック関数 (Hill関数) を用いて決定した。

20

【 1 1 6 3 】

B - 1 . 2 . 正の協同作用 (因子) の決定

試験物質をDMSOに10mMの濃度で溶解し、10点用量 / 活性分析のために1 : 3 . 16の段階でDMSOにより段階希釈した。所望の試験濃度にしたがって、物質をローディングバッファー (上記参照) に予備希釈した。

【 1 1 6 4 】

MEM 培地 (10%FCS、2%Glutamax、1mg / mlゲンチシンを補足) 中で培養したレポーター細胞を、μCLEAR / schwarz Greiner細胞培養プレート (#781092) 中30 μl / 384ウェルで、2000個細胞 (48時間後測定) または4000個細胞 (24時間後測定) で蒔き、37 °Cで24時間または48時間インキュベートする。播種培地はMEM 培地 (5%FCS、2%Glutamaxを補足、ゲンチシン無し) で構成されていた。

30

【 1 1 6 5 】

特定の測定のために、培地を除去し、室温で少なくとも6分間、細胞に電圧感受性色素を負荷した (384ウェルあたり30 μlのローディングバッファー)。これに続いて、第1の測定で、1秒増加で5秒間の静止膜電位を測定した。その後、各場合でローディングバッファーに希釈した試験物質10 μlを添加し、引き続いて1秒の増加で50秒間の膜電位を測定する第2の測定を行う。

40

【 1 1 6 6 】

最後に、細胞をアゴニスト溶液 (ローディングバッファーに溶解したアセチルコリン) 10 μlと混和する。しかしながら、試験物質のEC₅₀測定とは対照的に (B - 1 . 1参照)、これを1つのアセチルコリン濃度を用いて行わず、代わりに、試験物質の全ての濃度をアセチルコリン8点の用量 - 反応曲線と組み合わせる。アセチルコリン希釈系列では、アゴニストを、1 : 3 . 16の段階で3 μMの最大最終濃度で始めて、所望の最終濃度にしたがって、ローディングバッファーに連続的に予備希釈する。次いで、M2媒介性GIRK1 / 4活性化または過分極を1秒の増加で60秒の期間にわたって第3の測定で監視する。増加する濃度の試験物質の存在下でのアセチルコリン用量 - 反応曲線のシフトを、GraphPad PRISM (アロステ

50

リック EC_{50} シフト)によって分析および定量する。決定される因子は、アロステリック効果の強度および方向の尺度である。値 >1 は、アロステリックの存在下での EC_{50} 値の低下またはアゴニスト(アセチルコリン)の有効性の増加を反映し、オルソステリック(アセチルコリン)とアロステリック(試験物質)との間の正の協同作用を意味する。正の協同作用は、正のアロステリックモジュレーターの特徴である。逆に、値 <1 は、オルソステリックとアロステリックとの間の負の協同作用を示すので、負のアロステリックモジュレーターを特徴付ける。値 $=1$ は、オルソステリックとアロステリックとの間の協同作用がないことを意味し、これは、オルソステリックおよびアロステリックの受容体に対する結合親和性が互いに影響しないことを意味する。値の大きさが大きければ大きいほど、オルソステリックとアロステリックとの間の協同作用の程度は大きくなる。

10

【1167】

以下の表1は、個々の実施例について、こうして決定された EC_{50} および効率値、ならびにこのアッセイからの値(場合によっては、2つ以上の独立した個々の測定からの平均値として)を列挙する。

【1168】

【表 27A】

表1

実施例番号	受容体活性 EC ₅₀ [μ m ol/l]	効率[%]	協同作用 (α 因子)
1	0.014	97.5	11
2	0.017	100.0	24
3	0.017	99.8	30
4	0.024	99.8	30
5	0.031	98.7	
6	0.034	98.8	15
7	0.034	100.0	34
8	0.038	98.0	
9	0.040	96.5	11
10	0.060	98.5	12
11	0.061	99.3	10
12	0.064	95.0	
13	0.071	95.8	6
14	0.082	97.7	
15	0.085	90.5	8
16	0.090	97.3	
17	0.159	97.3	
18	0.117	97.3	
19	0.058	95.0	12
20	0.042	98.4	34
21	0.145	100.0	
22	0.131	97.7	
23	0.096	99.3	20
24	0.063	100.0	25
25	0.084	100.0	20
26	0.164	97.0	
27	0.089	97.7	20
28	0.023	100.0	25
29	0.112	95.3	4
30	0.095	93.3	11
31	0.040	97.0	13
32	0.173	93.5	
33	0.091	96.7	20

実施例番号	受容体活性 EC ₅₀ [μ m ol/l]	効率[%]	協同作用 (α 因子)
34	0.095	99.7	
35	0.062	98.8	24
36	0.019	96.1	16
37	0.023	96.3	
38	0.041	100.0	14
39	0.088	92.1	14
40	0.106	94.2	
41	0.039	99.4	
42	0.017	94.5	
43	0.141	96.6	
44	0.111	98.3	12
45	0.028	99.7	
46	0.127	98.7	
47	0.043	100.0	
48	0.110	94.8	
49	0.089	86.0	
50	0.158	95.0	
51	0.100	95.0	
52	0.104	98.5	
53	0.058	100.0	
54	0.085	98.3	
55	0.036	99.8	25
56	0.056	100.0	15
57	0.082	93.8	7
58	0.077	100.0	9
59	0.094	97.0	11
60	0.155	100.0	8
61	0.016	98.2	
62	0.017	95.5	
63	0.040	88.0	
64	0.012	89.7	28
65	0.007	93.7	36
66	0.010	92.0	

10

20

30

40

【表 27B】

67	0.138	78.0	
68	0.058	97.5	
69	0.013	99.5	
70	0.076	97.4	29
71	0.039	95.0	30
72	0.053	94.0	
73	0.073	91.9	
74	0.058	87.0	
75	0.073	87.0	
76	0.069	96.0	
77	0.666	100.0	
78	0.079	94.3	
79	0.144	92.2	
80	0.073	94.0	
81	0.102	89.7	
82	0.060	100.0	
83	0.110	88.9	
84	0.077	100.0	
85	0.118	98.5	26
86	0.108	94.5	
87	0.129	94.0	26
88	0.042	95.0	
89	0.413	96.6	20
90	0.298	94.7	11
91	0.058	90.5	
92	0.174	95.5	
93	0.213	85.7	8
94	0.164	98.7	
95	0.144	90.0	
96	0.134	92.3	
97	0.209	95.0	9
98	0.061	97.4	14
99	0.182	92.7	
100	0.143	96.3	
101	0.026	76.8	
102	0.031	94.0	
103	0.050	95.7	
104	0.028	96.0	15

105	0.146	97.7	
106	0.032	100.0	
107	0.057	91.8	14
108	0.024	95.0	
109	0.187	95.0	
110	0.062	98.0	
111	0.035	100.0	26
112	0.029	85.5	
113	0.141	91.0	
114	0.098	93.3	
115	0.073	91.0	
116	0.059	93.7	
117	0.089	90.5	
118	0.091	91.0	
119	0.090	94.3	
120	0.062	86.5	
121	0.295	88.3	8
122	0.094	87.7	
123	0.115	97.7	14
124	0.155	88.5	
125	0.116	93.0	
126	0.180	81.0	
127	0.077	86.5	
128	0.057	91.7	18
129	0.045	88.1	
130	0.113	90.0	
131	0.157	89.8	
132	0.010	98.0	7
133	0.019	94.0	
134	0.032	92.5	
135	0.017	91.0	8
136	0.024	81.5	
137	0.016	97.0	
138	0.068	100.0	
139	0.065	100.0	
140	0.068	99.0	
141	0.083	99.4	
142	0.110	100.0	

10

20

30

40

【表 27C】

143	0.037	95.5	
144	0.032	92.7	
145	0.030	100.0	
146	0.026	95.8	
147	0.082	94.9	
148	0.041	94.9	
149	0.085	100.0	
150	0.072	90.5	
151	0.023	86.4	
152	0.010	97.0	
153	0.104	100.0	
154	0.158	97.6	
155	0.173	97.7	
156	0.086	84.7	
157	0.067	100.0	
158	0.184	100.0	
159	0.117	88.9	
160	0.085	92.5	
161	0.137	99.5	
162	0.038	93.2	
163	0.173	92.8	13
164	0.031	97.3	21
165	0.011	40.5	
166	0.014	99.0	
167	0.047	95.0	
168	0.060	95.0	13
169	0.101	79.5	
170	0.019	96.5	
171	0.030	90.5	
172	0.083	87.3	
173	0.088	100.0	
174	0.113	98.6	25
175	0.069	97.3	33
176	0.095	94.1	28
177	0.138	82.4	5
178	0.197	81.3	
179	0.169	63.3	
180	0.115	96.6	

181	0.059	94.5	36
182	0.182	94.8	
183	0.166	98.0	
184	0.129	99.0	
185	0.156	97.6	
186	0.030	94.0	
187	0.098	93.5	10
188	0.113	98.5	9
189	0.023	90.5	24
190	0.046	93.7	12
191	0.060	85.3	7
192	0.054	91.7	9
193	0.036	100.0	50
194	0.140	96.0	16
195	0.343	96.3	
196	0.137	98.0	
197	0.120	92.0	10
198	0.113	96.0	13
199	0.263	96.0	15
200	0.293	83.3	
201	0.039	94.8	39
202	0.089	93.3	18
203	0.062	92.5	8
204	0.034	92.5	8
205	0.105	85.0	4
206	0.107	95.8	14
207	0.035	100.0	18
208	0.115	97.5	23
209	0.163	94.7	
210	0.285	93.5	
211	0.021	94.8	35
212	0.041	99.4	54
213	0.019	99.6	55
214	0.107	97.0	43
215	0.178	100.0	
216	0.089	100.0	35
217	0.036	96.3	18
218	0.153	93.5	33

10

20

30

40

【表 27D】

219	0.106	97.0	33
220	0.116	93.0	29
221	0.106	97.5	24
222	0.200	100.0	
223	0.084	99.0	30
224	0.157	97.5	31
225	0.363	99.7	33
226	0.083	100.0	35
227	0.073	89.5	14
228	0.051	98.7	12
229	0.052	100.0	13
230	0.203	66.3	
231	0.120	95.4	12
232	0.097	91.8	8
233	0.057	100.0	41
234	0.075	89.8	28
235	0.207	98.3	
236	0.860	100.0	
237	0.751	100.0	
238	1.640	92.3	
239	0.112	99.3	30
240	0.110	90.7	10
241	0.021	95.8	18
242	0.090	96.7	10
243	0.015	98.0	33
244	0.022	93.7	58
245	0.112	98.0	42
246	0.023	100.0	53
247	0.160	93.0	
248	0.330	91.7	
249	0.505	89.0	
250	0.101	95.5	27
251	0.163	100.0	
252	0.109	95.5	
253	0.483	100.0	
254	0.337	94.0	
255	0.083	96.7	31
256	0.147	95.0	

257	0.138	100.0	
258	0.147	99.3	30
259	0.560	94.5	14
260	0.280	96.5	
261	0.075	95.7	13
262	0.072	89.0	27
263	0.440	68.5	
264	0.530	76.3	
265	23.700	100.0	
266	0.743	100.0	
267	0.024	100.0	28
269	0.210	98.0	
270	1.600	94.0	
271	0.040	91.0	43
272	0.033	98.0	55
273	0.044	100.0	
274	0.049	99.8	
275	0.018	92.8	38
276	0.080	100.0	28
277	0.078	98.5	
278	0.077	97.5	
279	0.066	92.5	34
280	0.044	96.5	24
281	0.034	100.0	44
282	0.021	99.5	32
283	0.040	97.0	
284	0.061	97.8	41
285	0.598	79.9	23
286	0.094	40.0	3
287	0.145	94.8	24
288	0.040	84.0	12
289	0.061	94.3	
290	0.312	100.0	
291	0.673	99.5	
292	0.059	90.5	
293	0.073	88.5	
294	0.065	92.5	31
295	0.021	100.0	71

10

20

30

40

【表 27E】

296	0.028	97.4	49
297	0.037	97.3	47
298	0.074	94.0	
299	0.056	92.0	
300	0.054	95.0	
301	0.030	95.5	12
302	0.017	96.0	
303	0.060	95.0	
304	0.009	93.0	24
305	0.012	98.5	23
306	0.052	98.5	21
307	0.014	99.5	36
308	0.030	100.0	
309	0.040	96.0	
310	0.014	94.5	21
311	0.025	95.0	20
312	0.072	97.0	
313	0.071	80.0	
314	0.027	100.0	24
315	0.038	96.3	25
316	0.028	97.0	
317	0.026	88.0	
318	0.014	86.0	
319	0.025	95.5	
320	0.130	90.0	6
321	0.043	58.5	
322	0.040	96.0	
323	0.014	94.6	16
324	0.034	97.3	
325	0.007	93.0	56
326	0.047	100.0	
327	0.069	95.5	
328	0.079	100.0	
329	0.076	95.0	16
330	0.041	93.3	29
331	0.033	96.0	7
332	0.020	99.2	37
333	0.031	94.5	28

334	0.007	84.0	
335	0.023	94.5	7
336	0.012	92.0	13
337	0.036	68.0	
338	0.007	99.0	24
339	0.044	94.0	26
340	0.010	100.0	22
341	0.056	86.0	
342	0.011	93.7	13
343	0.025	90.5	
344	0.054	95.5	
345	0.059	100.0	
346	0.050	96.0	
347	0.034	92.5	
348	0.061	100.0	
349	0.004	100.0	52
350	0.006	98.5	42
351	0.017	100.0	
352	0.017	100.0	
353	0.050	99.0	
354	0.038	93.0	
355	0.085	99.5	
356	0.094	92.5	
357	0.004	100.0	63
358	0.024	95.0	31
359	0.013	98.5	
360	0.006	100.0	36
361	0.017	100.0	
362	0.077	97.0	27
363	0.045	95.0	28
364	0.016	93.0	25
365	0.021	97.0	20
366	0.035	100.0	36
367	0.100	93.0	
368	0.091	100.0	
369	0.008	95.0	39
370	0.014	97.2	32
371	0.018	97.5	36

10

20

30

40

【表 27F】

372	0.020	100.0	34
373	0.089	100.0	
374	0.049	60.0	
375	0.040	96.0	
376	0.016	93.0	
377	0.048	99.0	34
378	0.081	76.8	
379	0.035	95.5	
380	0.046	88.0	
381	0.023	87.0	
382	0.072	91.0	
383	0.018	85.5	
384	0.028	88.0	22
385	0.068	72.5	11
386	0.009	97.8	39
387	0.042	95.5	
388	0.052	89.0	
389	0.038	85.5	
390	0.014	88.0	
391	0.008	97.0	
392	0.006	100.0	
393	0.125	100.0	
394	0.007	100.0	
395	0.007	100.0	
396	0.017	92.0	29
397	0.032	90.0	
398	0.010	100.0	26
399	0.040	96.5	11
400	0.005	100.0	32
401	0.041	95.5	
402	0.025	97.5	18
403	0.032	100.0	
404	0.007	98.3	35
405	0.008	95.5	
406	0.009	88.0	
407	0.007	98.5	32
408	0.009	94.0	
409	0.019	99.5	22

410	0.009	87.0	36
411	0.021	100.0	
412	0.016	98.0	34
413	0.010	100.0	
414	0.009	100.0	40
415	0.006	96.0	
416	0.008	92.0	
417	0.024	100.0	
418	0.017	89.0	7
419	0.046	91.5	
420	0.016	97.5	
421	0.048	100.0	
422	0.006	79.0	16
423	3.150	53.5	
424	0.007	99.0	15
425	0.005	90.5	9
426	0.048	92.0	
427	0.019	91.5	
428	0.072	86.0	
429	0.016	99.0	
430	0.061	90.0	
431	0.092	98.0	
432	0.040	94.0	26
433	0.170	100.0	
434	0.061	92.0	
435	0.084	100.0	
436	0.081	94.0	
437	0.009	98.4	29
438	0.037	99.5	
439	0.020	100.0	35
440	0.023	98.5	
441	0.015	100.0	
442	0.010	100.0	
443	0.009	100.0	
444	0.051	100.0	
445	0.096	97.5	
446	0.050	85.0	21
447	0.024	93.0	

10

20

30

40

【表 27G】

448	0.019	97.0	22
449	0.015	91.0	34
450	0.019	78.5	
451	0.008	91.0	21
452	0.013	100.0	25
453	0.011	98.5	
454	0.007	100.0	28
455	0.010	100.0	17
456	0.009	92.0	32
457	0.004	82.0	36
458	0.003	100.0	
459	0.004	95.0	
460	0.005	98.0	
461	0.039	89.0	
462	0.018	88.0	17
463	0.054	89.0	
464	0.128	82.5	
465	0.076	89.0	
466	0.026	100.0	
467	0.042	97.5	
468	0.023	98.5	
469	0.020	100.0	
470	0.104	98.5	
471	0.010	89.0	
472	0.029	90.0	
473	0.031	100.0	
474	0.005	100.0	44
475	0.002	100.0	68
476	0.018	98.0	
477	0.073	89.0	
478	0.024	100.0	
479	0.038	100.0	
480	0.046	100.0	
481	0.010	100.0	
482	0.013	98.5	
483	0.054	92.5	
484	0.006	99.5	44
485	0.006	100.0	

486	0.004	100.0	
487	0.012	96.5	
488	0.024	96.0	53
489	0.027	100.0	23
490	0.103	91.5	
491	0.106	85.5	
492	0.044	97.5	
493	0.016	94.5	14
494	0.028	78.0	20
495	0.031	99.5	
496	0.067	89.0	
497	0.029	92.0	
498	0.060	83.5	
499	0.063	96.0	
500	0.076	100.0	
501	0.058	98.0	
502	0.030	91.0	
503	0.028	88.5	24
504	0.004	100.0	47
505	0.006	100.0	
506	0.007	100.0	57
507	0.006	98.0	37
508	0.007	93.5	
509	0.007	88.0	
510	0.006	94.0	46
511	0.009	100.0	30
512	0.010	100.0	
513	0.010	91.0	
514	0.010	99.0	30
515	0.012	99.3	37
516	0.020	100.0	35
517	0.085	88.5	
518	0.470	99.5	
519	0.003	96.7	
520	0.002	100.0	36
521	0.002	100.0	72
522	0.004	92.8	
523	0.001	100.0	41

10

20

30

40

【表 27H】

524	0.002	100.0	60
525	0.005	100.0	
526	0.009	100.0	
527	0.005	100.0	61
528	0.006	100.0	66
529	0.006	96.0	
530	0.006	98.7	44
531	0.009	97.0	
532	0.018	92.0	
533	0.024	100.0	
534	0.006	100.0	
535	0.007	100.0	27
536	0.016	99.5	
537	0.010	92.0	31
538	0.007	100.0	40
539	0.007	86.5	21
540	0.009	90.0	
541	0.007	92.2	31
542	0.019	98.5	36
543	0.008	100.0	28
544	0.008	98.0	
545	0.008	99.0	
546	0.010	100.0	
547	0.120	90.0	
548	0.009	100.0	37
549	0.009	100.0	
550	0.009	100.0	34
551	0.018	100.0	
552	0.014	96.0	
553	0.013	97.5	49
554	0.010	94.5	54
555	0.010	100.0	
556	0.010	100.0	
557	0.011	100.0	44
558	0.022	100.0	
559	0.010	99.0	
560	0.017	100.0	
561	0.004	95.0	62

562	0.010	100.0	40
563	0.020	100.0	
564	0.042	89.0	
565	0.010	99.5	
566	0.016	96.5	
567	0.140	80.0	
568	0.011	100.0	
569	0.049	100.0	
570	0.056	100.0	
571	0.012	94.0	33
572	0.012	100.0	
573	0.012	100.0	57
574	0.012	100.0	36
575	0.013	96.0	
576	0.013	99.5	
577	0.020	100.0	
578	0.017	100.0	29
579	0.014	97.5	
580	0.014	100.0	
581	0.014	98.0	
582	0.014	100.0	
583	0.019	100.0	
584	0.016	98.0	
585	0.014	95.5	
586	0.015	100.0	
587	0.014	93.5	
588	0.009	100.0	
589	0.015	100.0	34
590	0.015	100.0	43
591	0.016	100.0	
592	0.016	99.5	
593	0.017	89.5	29
594	0.018	100.0	
595	0.019	94.0	36
596	0.021	98.5	19
597	0.021	95.5	
598	0.021	100.0	
599	0.023	90.0	

10

20

30

40

【表 27 I】

600	0.028	96.9		636	0.060	98.1	
601	0.073	100.0		637	0.060	93.0	
602	0.023	91.5		638	0.063	100.0	
603	0.025	89.5		639	0.068	96.5	25
604	0.025	93.5		640	0.069	91.3	
605	0.025	98.0		641	0.071	100.0	
606	0.027	98.0		642	0.072	100.0	
607	0.005	100.0	32	643	0.073	92.0	
608	0.022	100.0		644	0.074	85.0	
609	0.028	99.0		645	0.074	83.0	
610	0.011	100.0		646	0.074	100.0	30
611	0.017	90.0		647	0.077	92.0	
612	0.029	100.0		648	0.081	96.5	49
613	0.033	95.5		649	0.083	94.0	
614	0.036	94.5		650	0.083	100.0	
615	0.053	99.3		651	0.086	95.0	
616	0.037	90.5		652	0.089	80.0	
617	0.096	98.0		653	0.089	86.5	
618	0.039	99.0	30	654	0.093	84.0	
619	0.040	88.6		655	0.097	98.0	
620	0.047	100.0		656	0.100	91.5	
621	0.010	100.0	44	657	0.100	85.3	
622	0.043	93.0		658	0.006	100.0	
623	0.067	97.0		659	0.081	98.0	
624	0.140	96.5		660	0.102	84.5	
625	0.043	100.0		661	0.048	95.5	
626	0.044	93.5		662	0.038	100.0	
627	0.140	83.5		663	0.030	90.5	
628	0.032	89.5		664	0.100	98.0	
629	0.044	100.0		665	0.073	92.5	
630	0.048	100.0		666	0.022	100.0	60
631	0.049	86.0	23	667	3.850	100.0	
632	0.049	100.0		668	0.089	100.0	
633	0.052	93.8		669	0.106	84.9	
634	0.054	100.0	48	670	1.450	66.5	
635	0.059	100.0		671	0.100	94.0	

【1169】

B-2. M2-G 16レポーター細胞による機能的Ca²⁺放出試験

M2受容体に対する試験物質の任意の潜在的にアゴニスト的または潜在的にアロステリックな効果を、機能的Ca²⁺放出試験によって決定することができる。オルソステリックアゴニスト（アセチルコリン）またはアゴニスト効果を有する他の物質の結合によるM2受

10

20

30

40

50

容体の活性化は、内因性状態で、G β タンパク質活性化をもたらす受容体のコンフォメーションの変化をもたらす。しかしながら、M2受容体と外因的に発現する無差別G α タンパク質G β 16のカップリングは、下流シグナル伝達カスケードを介して細胞内Ca $^{2+}$ 放出を引き起こす、M2受容体の活性化後のG β 16タンパク質活性化をもたらす。そのため、細胞内Ca $^{2+}$ 動員の程度を、M2受容体の活性化の尺度とみなすことができる。

【 1 1 7 0 】

使用した試験細胞は、ヒトM2受容体およびG β 16タンパク質をコードするcDNAならびにミトコンドリア発現した発光タンパク質クリチン (mtClytin) (CHO mtClytin G β 16M2) をコードするcDNAで安定にトランスフェクトされた組換えCHO細胞株である。物質添加またはM2活性化の関数としての細胞内Ca $^{2+}$ 放出の測定を、Ca $^{2+}$ 感受性色素 (Fluo-8) およびFLIPR TETRA 装置 (Molecular Devices) を用いた細胞蛍光の測定によって行う。

10

【 1 1 7 1 】

B-2.1. アゴニズムアッセイ

試験物質をDMSOに10mMの濃度で溶解し、10点用量 / 活性分析のために1 : 3.16の段階でDMSOにより段階希釈する。所望の試験濃度にしたがって、物質をFluo-8緩衝液 (100ml当たりの組成 : 500 μ lのプロベネシド、2mlのプリリアントブラック (20mg/ml)、440 μ lのFluo-8、2mM CaCl $_2$ および100ml CAFTY Tyrode (130mM NaCl、5mM KCl、20mM HEPES、1mM MgCl $_2$ 、5mM NaHCO $_3$ 、pH7.4)) に予備希釈する。

【 1 1 7 2 】

MEM 培地 (10%FCS、2%Glutamaxを補足) 中で培養したレポーター細胞を、 μ CLEAR / schwarz Greiner細胞培養プレート (#781092) 中384ウェルあたり30 μ lの播種培地で、3000個細胞で蒔き、37 $^{\circ}$ Cで24時間インキュベートした。播種培地はMEM 培地 (5%FCS、2%Glutamaxを補足) で構成されている。それぞれの測定のために、培地を除去し、細胞を、各場合で384ウェルあたり20 μ lのFluo-8緩衝液を添加した後、37 $^{\circ}$ Cのインキュベーター内で1時間インキュベートした。各場合で384ウェルあたり10 μ lの予備希釈した試験物質を添加した後、細胞蛍光を1秒増加で5秒間測定した。それぞれの試験物質によるM2受容体の最大活性化の相対的な程度を、試験シグナルをアセチルコリンのE $_{Max}$ 濃度 (3 μ M) に対応するシグナルに正規化することによって計算する。

20

【 1 1 7 3 】

B-2.2. 正のアロステリックモジュレーター効果の測定

アセチルコリン媒介性M2受容体活性化に関する試験物質の正の協同作用を測定することができるようにするために、基準アゴニスト (アセチルコリン) を全用量 - 反応分析について添加する。この目的のために、アセチルコリンを1 μ Mの最大最終濃度から始めて1 : 3.16の段階でFluo-8緩衝液に連続希釈する。各場合で384ウェルあたり10 μ lのアゴニスト溶液を添加した後、細胞蛍光を再び1秒増加で5秒間測定する。同じアッセイプレートを、M2アゴニズムアッセイの直前として使用する。増加する濃度の試験物質の存在下でのアセチルコリン用量 - 反応曲線のシフトを、GraphPad PRISM (アロステリックEC $_{50}$ シフト) によって分析および定量する (上記参照)。

30

【 1 1 7 4 】

B-3. ヒトムスカリン性アセチルコリン受容体に対する選択性試験

他のヒトムスカリン性アセチルコリン受容体に対する試験物質の潜在的アゴニスト効果、または正のアロステリック効果を、機能的Ca $^{2+}$ 放出試験 (Eurofins ; GPCRProfiler (登録商標) Services in agonistic and allosteric mode for Mx Receptors ; カタログ番号 : HTS600GPCR) で測定することができる。

40

【 1 1 7 5 】

使用した試験細胞は、特定の受容体でトランスフェクトされたChem-1またはChem-4細胞株であった (ChemiScreen (商標) M1カルシウム最適化FLIPR細胞株、Eurofins ; M1 : HTS044C ; ChemiScreen (商標) カルシウム最適化安定細胞株ヒト組換えM2ムスカリン性アセチルコリン受容体、Eurofins ; M2 : HTS115C ; ChemiScreen (商標) ヒト組換えM3ムスカリン性アセチルコリン受容体カルシウム最適化安定細胞株、Eurofins ; M3 : HTS116C ; Chemi

50

Screen (商標) ヒト組換えM4ムスカリン性アセチルコリン受容体カルシウム最適化安定細胞株、Eurofins ; M4 : HTS117C ; ChemiScreen (商標) M5カルシウム最適化FLIPR細胞株、Eurofins ; M5 : HTS075C)。FLIPR^{TE}装置 (Molecular Devices) を用いて物質試験を行う。

【 1 1 7 6 】

B - 3 . 1 . アゴニズムアッセイ

試験物質の任意の潜在的なアゴニスト効果を測定するために、それぞれの試験物質を最終試験濃度10 μ Mまたは1 μ Mで添加した。Ca²⁺ 放出または細胞蛍光を180秒の期間にわたって測定する。受容体活性化に対する物質効果の正規化に使用される陽性対照は、E_{Max}値に対応するアセチルコリンの濃度である。

【 1 1 7 7 】

アゴニズムアッセイが終了した後、アッセイプレートに25 μ Mで7分間インキュベートする。インキュベーション期間の後、正のアロステリックモジュレーターアッセイを初期化する。

【 1 1 7 8 】

B - 3 . 2 . アロステリックモジュレーターアッセイ

他のヒトムスカリン性アセチルコリン受容体およびM2受容体自体に対する試験物質の正のまたは負のアロステリック効果を調べるために、全ての物質濃度をアセチルコリン8点の用量 - 反応曲線と組み合わせる。今度はアゴニスト溶液の添加に続いて、再び180秒間の細胞蛍光を測定する。アセチルコリンの用量 - 反応曲線のシフト (アセチルコリンのEC₅₀の最大シフト) を、GraphPad PRISM (シグモイド用量 - 反応 (可変勾配) - EC₅₀) によって分析および定量する。最後に、それぞれの選択性の尺度として機能する、M2受容体およびM4受容体についてのアロステリックシフトの割合を形成する。

【 1 1 7 9 】

以下の表2および表3は、個々の実施例について、このアッセイから選択された分子を用いてこうして決定された割合を列挙するものである：

【 1 1 8 0 】

【表 2 8】

表2

実施例番号	EC ₅₀ A Ch M2 [nM]	EC ₅₀ A Ch M4 [nM]	濃度 [μ M]	シフトE C ₅₀ M2	シフトE C ₅₀ M4	選択性 (シフトEC ₅₀ M2/シフト EC ₅₀ M4)
参照 (LY2119 620)	440	100	10	46	56	0.8
参照 (LY2119 620)	440	100	1	24	83	0.3
175	440	100	10	76	0.9	83
175	440	100	1	21	0.7	29
323	323	110	10	40	0.9	44
323	350	110	1	48	0.9	52
590	350	110	10	39	1.2	33
590	350	110	1	7	1.1	7

【 1 1 8 1 】

より具体的には、上で指定される分子LY2119620の選択性はM4に有利な傾向を有する一方、本発明による分子の選択性は釣り合っているまたはM2に偏っていることが表2から明らかである。

【 1 1 8 2 】

【表 2 9】

表3

実施例番号	EC ₅₀ A Ch M2 [nM]	EC ₅₀ A Ch M4 [nM]	濃度 [μM]	シフトE C ₅₀ M2	シフトE C ₅₀ M1	選択性 (シフトEC ₅₀ M2/シフト EC ₅₀ M1)
参照 (LY2119 620)	18	100	10	46	11	4
175	18	100	10	76	0.3	287
323	18	100	10	40	1.3	31
590	18	100	10	39	1.3	30

10

【 1 1 8 3 】

本発明による分子が、上で指定される分子LY2119620よりも、M1と比べてM2に対する選択性が非常に高いことが表3から明らかである。

【 1 1 8 4 】

B - 4 . インピトロM2 PAM Giアッセイ

ヒトM2受容体の正のアロステリック調節に対する試験物質の特徴付けのために、組換えM2受容体発現CHO細胞におけるフォルスコリンに起因するcAMP上昇のカルバコール誘導阻害を測定し、25 μlの完全培地 (DMEM F12 PAN培地、10% FCS、1.35mMピルビン酸Na、20mM HEPES、4mM Glutamax、2% 重炭酸ナトリウム、1% Pen / Strep、1% 100x非必須アミノ酸) 中cAMP - 応答配列 (CRE) : 3000個細胞の制御下でルシフェラーゼ遺伝子をさらに発現しているこれらを、384マイクロタイタープレート (Greiner、TC Platte、透明な底部を有する黒色) の1ウェルあたりに蒔き、37 °C、5% CO₂で24時間インキュベートする。測定の前に、培地を30 μlの試験培地 (Optimem) と交換し、37 °C、5% CO₂で10分間インキュベートする。試験物質を、用量 - 反応曲線として種々の濃度 (開始濃度10mM、希釈係数3.16) でDMSO中に調製し、カルシウムを含まないTyrode、2mM CaCl₂、0.01% BSAで1:50に予備希釈する。予備希釈した物質溶液10 μlを細胞に添加し、37 °C、5% CO₂で10分間インキュベートする。M2受容体を、カルシウムを含まないTyrode、2mM CaCl₂中種々の濃度のカルバコール10 μlを添加することによって活性化し、37 °C、5% CO₂で5分間インキュベートする。アデニリルシクラーゼを、カルシウムを含まないTyrode、2mM CaCl₂中1 μM (最終濃度) のフォルスコリン10 μlを添加することによって活性化し、37 °C、5% CO₂で5時間インキュベートする。細胞上清を取り出し、Luci / Triton緩衝液 (1:1) 20 μlを添加した後、ルミノメーターで60秒間発光を測定する。

20

30

40

【 1 1 8 5 】

カルシウムを含まないTyrode : 130mM NaCl、5mM KCl、20mM HEPES、1mM MgCl₂、4.8mM NaHCO₃、pH 7.4

【 1 1 8 6 】

Luci / Triton緩衝液 (1:1) : triton緩衝液 (25mM Tris塩酸水溶液、pH7.8、25mM Na₂HPO₄、2mMジチオトレイトール、3% Triton X - 100、10% グリセリン) と1:1混合したLuci緩衝液 (20mMトリシン、pH7.8、2.67mM硫酸マグネシウム、0.1mM EDTA、4mM DTT、270 μM補酵素A、470 μM D - ルシフェリン、530 μM ATP) 。

【 1 1 8 7 】

50

EC₅₀ 値を4パラメータロジスティック関数 (Hill関数) を用いて決定した。

【 1 1 8 8 】

B - 5 . ヒトM2およびM4受容体に対する競合的結合試験

試験物質のM2受容体への直接結合、および試験物質の存在下での天然アゴニストアセチルコリンのM2受容体への結合のブースト (親和性増加) (正のアロステリック効果) を、FRETベース結合アッセイ (HTRF Tag - lite (登録商標) 結合アッセイ、Cisbio) によって測定する。選択性の対照のために、構造的に関連するM4受容体への試験物質の結合を同様に調べる。HTRF Tag - lite (登録商標) アッセイは、均質系結合アッセイであり、生細胞内で発現される、蛍光リガンド (プローブ) および非標識試験物質の受容体への競合的結合に基づく。今度は、ドナー色素の励起によって、プローブが受容体に結合したときに受容体とプローブ (アクセプター) との間でFRETシグナルを生じるように、受容体を蛍光ドナー色素 (テルビウムクリプテート) で誘導体化する。使用したアクセプタープローブは、HTRF蛍光色素 (赤色リガンド; L0040RED) とコンジュゲートしたテレンゼピン誘導体であった。そのため、プローブは、M2受容体とM4受容体の両方の保存されたオルソステリック結合部位に結合する。M2受容体のアロステリック結合部位は、X線結晶学によって特徴付けられており、オルソステリック結合ポケットのすぐ上にあると仮定される (Kruseら、Nature、2013、504、101~106)。そのため、非標識オルソステリックアゴニスト (アセチルコリン) のオルソステリック結合部位への結合と、アロステリックモジュレーター (試験物質) のアロステリック結合部位への結合の両方が、プローブの濃度依存性競合的置換、よってFRETベース蛍光シグナルの低下をもたらす。

10

20

【 1 1 8 9 】

全ての結合試験を、白色384マイクロタイタープレート (小容量) 上で、総体積20 μ l で実施する。HTRF測定を、PHERAstar機器 (BMG Labtech) を用いて行う。ムスカリン性M2またはM4受容体結合試験のために、ドナー発蛍光団 (Lumi4Tb; CELLCUST) で標識されたSNA Ped - M2発現細胞 (C1TT1M2) またはSNAPed - M4発現細胞 (C1TT1M4) を使用する。細胞を、試験物質またはアセチルコリンの存在下、Tag - lite結合緩衝液 (LABMED) 中でアクセプタープローブと共にインキュベートする。その後、蛍光シグナルを665nmおよび620nmの波長で測定し、HTRF商 (665nmでのシグナル / 620nmでのシグナル) を決定する。陰性対照のHTRF商 (プローブなしのTag - Lite緩衝液のみ) を差し引くことによって相対特異的シグナルを決定する。

30

【 1 1 9 0 】

B - 5 . 1 . 試験物質の結合

オルソステリックアゴニストの非存在下での試験物質のM2受容体またはM4受容体への結合を決定するために、試験物質の用量 - 反応分析を、M2 - Tag - lite (登録商標) またはM4 - Tag - lite (登録商標) 結合アッセイの競合フォーマットで行う。試験物質をDMSOに10 mMの濃度で溶解し、用量 - 反応分析のために1 : 3 . 16の段階でDMSOにより段階希釈する。最大試験濃度は10 μ Mに相当する。最高物質濃度 (結合のEC₅₀) における最大および残りのHTRFシグナルに関してHTRFシグナルの最大半分低下をもたらした試験物質のモル濃度を、GraphPad PRISM (シグモイド用量反応) によって決定する。同時に、最高物質濃度 (競合最大%) における特定のHTRFシグナルの最大減少を計算することによって競合効果の強度を決定する。

40

【 1 1 9 1 】

B - 5 . 2 . アロステリックモードでの試験物質の結合

試験化合物によるM2受容体のアロステリック調節を調べるために、まず、EC₂₀ 値に相当するアセチルコリンの濃度の存在下、M2 - Tag - lite (登録商標) またはM4 - Tag - lite (登録商標) 結合アッセイの競合フォーマットでの試験物質の用量 - 反応分析を行い、後者を別個の11点アセチルコリン用量 - 反応分析 (3 μ M) で測定する。試験物質をDMSOに10 mMの濃度で溶解し、10点用量 / 活性分析のために1 : 3 . 16の段階でDMSOにより段階希釈する。最大試験濃度は10 μ Mに相当する。EC₂₀ 値に相当するアセチルコリン濃度の存在下、最高物質濃度 (結合のEC₅₀) における最大および残りのHTRFシグナルに関してHTRFシグナル

50

の最大半分低下をもたらした試験物質のモル濃度を、GraphPad PRISM (シグモイド用量反応) によって決定する。同時に、最高物質濃度 (競合最大%) における特定のHTRFシグナルの最大減少を計算することによって競合効果の強度を決定する。

【 1 1 9 2 】

さらに、アセチルコリンのM2受容体またはM4受容体への結合のブーストを調べるために、第2に、M2 - Tag - lite (登録商標) またはM4 - Tag - lite (登録商標) 結合アッセイの競合フォーマットでのアセチルコリンの11点用量 - 反応分析を、1 μ M または10 μ M の試験物質の非存在下または存在下で行う。アセチルコリンの用量 - 反応曲線のシフト (アセチルコリンのEC50値の最大シフト) を、GraphPad PRISM (シグモイド用量 - 反応) によって分析および定量した。

10

【 1 1 9 3 】

B - 6 . ヒトM2受容体に対する放射性リガンド結合アッセイ

試験物質のアロステリック作用機序を種々の放射性リガンド結合アッセイによってさらに詳細に調査し、定量化することができる。M2受容体のアロステリック結合部位へのアロステア (allostere) の結合は、正の協同作用の場合にM2受容体に対するオルソステリックリガンドの結合親和性の増加をもたらす。オルソステア (orthostere)、アロステアおよびM2受容体からなる三元複合体中のアロステアによるオルソステリックリガンドの結合親和性の増加は、オルソステアの結合速度論の調節による。アロステアは、M2受容体におけるオルソステアの会合速度および / または解離速度を変えることができる。解離速度の低下は、この場合、三元複合体の安定化を反映し、そのため、平衡状態下でのオルソステリックリガンドの解離定数の低下を伴う (Lazareno、Determination of Allosteric Interactions Using Radioligand - Binding Techniques in Methods in Molecular Biology、第259巻、Receptor Signal Transduction Protocols、第2版 ; KostenisおよびMohr、Trends Pharmacol . Sci . 1996、17 (8)、280 ~ 283) 。

20

【 1 1 9 4 】

B - 6 . 1 . 平衡条件下での放射性リガンド結合アッセイ

オルソステリックアゴニストのM2受容体に対する結合親和性に対する試験物質の影響を確認および定量化するために、平衡条件下での放射性リガンド結合アッセイを行うことができる。この場合、放射性標識されたM2受容体アゴニストである³H - オキソトレモリンMのM2受容体への結合を、結合平衡において様々な濃度の³H - オキソトレモリンMで調べる (Croyら、Mol . Pharmacol . 2014、86、106 ~ 115) 。アゴニスト濃度の関数としてのM2受容体に特異的に結合した放射性アゴニストの量 (いわゆるラングミュア等温線として図式的に表される) に基づいて、第1に、アゴニストの平衡解離定数 K_d を、M2受容体に対するその結合親和性の定量的尺度として計算することができ、第2に、様々な濃度の試験物質 (正のアロステリックモジュレーター) の非存在下または存在下での放射性リガンド (アゴニスト) の濃度または特異的結合部位の数 B_{max} を計算することができる (HulmeおよびTrevethick、Brit . J . Pharmacol . 2010、161、1219 ~ 1237) 。

30

【 1 1 9 5 】

M2受容体 (Euroscreen、FAST - 0261B) についての放射性リガンド結合アッセイを、アゴニストとして³H標識オキソトレモリンM (NET671) を用いて実施する。M2受容体へのアゴニスト結合を、結合緩衝液 (リン酸ナトリウム / リン酸カリウム緩衝液、pH7 . 4) 中、96ウェルマイクロタイタープレート (Master Block、Greiner、786201) で三連で実施する。この目的のために、M2膜抽出物 (20 μ g のタンパク質 / 96ウェル) の各アッセイを、単独であるいは1 μ M もしくは10 μ M の試験物質または結合緩衝液単独の存在下、種々の濃度の放射性標識アゴニスト (0 . 2 ~ 100nM) と共に37 °C で60分間、0 . 1mLの総体積でインキュベートする。膜への³H標識オキソトレモリンMの非特異的結合を、200倍過剰のM2受容体のオルソステリックアンタゴニストであるN - メチルスコポラミン (NMS) と同時インキュベートすることによって測定する。次いで、結合反応を停止させるために、試料を室温で2時間、0 . 5% ポリエチレンイミン (PEI) 溶液で予め濡らしたGF / Cフィルタ (Perkin Elmer、6005174) を介して濾過する。フィルタをそれぞれ氷冷洗浄緩衝液 (10mMリン酸ナ

40

50

トリウム/リン酸カリウム緩衝液、pH7.4) 0.5mLで6回洗浄し、Microscint20シンチレーション溶液 (Packard) 50 μ Lをアッセイごとに添加する。次いで、試料をオービタルシェーカーで15分間インキュベートした後、放射能をTopCount (商標) 装置 (1分/ウェル) によって測定する。

【1196】

結合緩衝液に使用されるDMSO溶液の100倍希釈を得るために、試験物質を、10mMの濃度でDMSOに溶解し、最終試験濃度に相当するDMSOでさらに希釈する。

【1197】

M2受容体についての³H-オキソトレモリンMの K_d および B_{max} を、「一部位」特異的結合モデル (Croyら、Mol. Pharmacol. 2014、86、106~115) の助けを借りて決定する。

10

【1198】

B-6.2. 平衡条件下での競合的放射性リガンド結合アッセイ

オルソステリックアゴニストのM2受容体に対する結合親和性に対する試験物質の影響をさらに確認および定量化するために、平衡条件下での競合的放射性リガンド結合アッセイも行う。この場合、拮抗的放射性リガンド³H-N-メチルスコポラミン (³H-NMS) のM2受容体への結合を、種々の濃度の非放射性標識アゴニストオキソトレモリンMの非存在下または存在下で測定する (Croyら、Mol. Pharmacol. 2014、86、106~115; Schoberら、Mol. Pharmacol. 2014、86、116~123)。放射性標識プローブ (アンタゴニスト) と非標識アゴニストは、M2受容体のオルソステリック結合部位への結合について競合する。そのため、放射性標識プローブを置換する能力は、受容体に対するアゴニストの結合親和性の尺度として働き、平衡阻害定数 (K_i) としてCheng-Prusoff方程式にしたがって定量することができる (ChengおよびPrusoff、Biochem. Pharmacol. 1973、22 (23)、3099~3108)。試験物質のアロステリック効果をさらに調べるために、オキソトレモリンMの K_i に対する試験物質の影響を決定する。

20

【1199】

M2受容体 (Euroscreen、FAST-0261B) についてのアンタゴニスト阻害結合アッセイを、M2受容体アンタゴニストとして³H-NMSを用いて、結合緩衝液 (50mM Tris緩衝液pH7.4、1mM EDTA、10 μ g/mlのサポニン) 中96ウェルマイクロタイタープレート (Master Block、Greiner、786201) で行う。結合平衡を調節するために、M2膜抽出物 (20 μ gのタンパク質/96ウェル) の各アッセイを、単独であるいは1 μ Mもしくは10 μ Mの試験物質または結合緩衝液単独を用いたまたは用いない種々の濃度の非標識アゴニスト (オキソトレモリンM; 0.001nM~1mM) の存在下で、規定の濃度の放射性標識アゴニスト (0.5nM) と共に25 $^{\circ}$ Cで2時間、0.1mLの総体積でインキュベートする。膜への³H標識NMSの非特異的結合を、200倍過剰の非放射性標識アセチルコリンと同時にインキュベートすることによって決定する。次いで、結合反応を停止させるために、試料を室温で2時間、0.5% PEI溶液で予め濡らしたGF/Cフィルタ (Perkin Elmer、6005174) で濾過する。フィルタをそれぞれ氷冷洗浄緩衝液 (10mMリン酸ナトリウム/リン酸カリウム緩衝液、pH7.4) 0.5mLで6回洗浄し、Microscint20シンチレーション溶液 (Packard) 50 μ Lをアッセイごとに添加する。次いで、試料をオービタルシェーカーで15分間インキュベートした後、放射能をTopCount (商標) 装置 (1分/ウェル) によって測定した。

30

40

【1200】

結合緩衝液に使用されるDMSO溶液の100倍希釈を得るために、試験物質を、10mMの濃度でDMSOに溶解し、最終試験濃度に相当するDMSOでさらに希釈する。

【1201】

試験物質の存在下または非存在下における K_i 値を、Cheng-Prusoff方程式 (ChengおよびPrusoff、Biochem. Pharmacol. 1973、22 (23)、3099~3108) を用いて定量する。この場合、物質の IC_{50} 値を、4パラメータロジスティック方程式にしたがって決定し、NMSの K_d を、平衡条件下で放射性リガンド結合アッセイで決定する (Schoberら、Mol. Pharmacol. 2014、86、116~123)。

【1202】

50

B-6.3. 動力学放射性リガンド結合アッセイ

動力学放射性リガンド結合アッセイによって、試験物質の存在下または非存在下でのM2受容体に対する放射性標識アゴニスト³H-オキソトレモリンMの解離の動力学を調べることができる。これらの手段によって、M2アゴニストの解離定数(k_{off} 率)に対する試験物質のアロステリック活性の影響を決定することができ、したがって試験物質のアロステリックメカニズムをさらに特徴付けることができる(Lazareno、Determination of Allosteric Interactions Using Radioligand - Binding Techniques in Methods in Molecular Biology、第259巻、Receptor Signal Transduction Protocols、第2版; Schrageら)。

【1203】

M2受容体(Euroscreen、FAST-0261B)についての放射性リガンド解離結合アッセイを、アゴニストとして³H標識オキソトレモリンM(NET671)を用いて実施する。結合反応を、96ウェルマイクロタイタープレート(Master Block、Greiner、786201)で、結合緩衝液(リン酸ナトリウム/カリウム緩衝液、pH7.4)中で実施する。この目的のために、M2膜抽出物(20 μ gのタンパク質/96ウェル)の各アッセイを、単独であるいは1 μ Mもしくは10 μ Mの試験物質または結合緩衝液単独の存在下、規定の濃度の放射性標識アゴニスト(9.65nM)と共に37 $^{\circ}$ Cで60分間プレインキュベートする。次いで、NMSを種々の時点(1アッセイ当たり1時点)で200倍過剰で添加し、混合物を37 $^{\circ}$ Cで総体積0.1mLでインキュベートする。次いで、結合反応を停止させるために、試料を室温で2時間、0.5%PEI溶液で予め濡らしたGF/Cフィルタ(Perkin Elmer、6005174)で濾過する。フィルタをそれぞれ氷冷洗浄緩衝液(10mMリン酸ナトリウム/リン酸カリウム緩衝液、pH7.4)0.5mLで6回

10

20

洗浄し、Microscint20シンチレーション溶液(Packard)50 μ Lをアッセイごとに添加する。次いで、試料をオービタルシェーカーで15分間インキュベートした後、放射能をTopCount(商標)装置(1分/ウェル)によって測定する。

【1204】

結合緩衝液に使用されるDMSO溶液の100倍希釈を得るために、試験物質を、10mMの濃度でDMSOに溶解し、最終試験濃度に相当するDMSOでさらに希釈する。

【1205】

k_{off} を、解離の「一相」指数関数的減衰モデルの助けを借りて決定した(HulmeおよびTrevethick、Brit. J. Pharmacol. 2010、161、1219~1237; KostenisおよびMohr、Trends Pharmacol. Sci. 1996、17(8)、280~283)。

30

【1206】

B-7. 初代心房ラット心筋細胞におけるアセチルコリン媒介性GIRK1/4チャンネル電流に対する試験物質の効果

物質試験を、天然ラット心房筋細胞におけるアセチルコリン誘導性GIRK1/4膜電流の電気生理学的測定について文献に記載されたパッチクランププロトコルにしたがって行う(例えば、BeckmannおよびRinneら、G Protein - Activated (GIRK) Current in Rat Ventricular Myocytes is Masked by Constitutive Inward Rectifier Current (IK1)、Cell Physiol Biochem 2008; 21: 259~268参照)。

【1207】

GIRK1/4活性についてのアセチルコリン用量-反応曲線を、増加するアセチルコリン濃度で試験溶液を灌流し、得られた膜電流を測定することによって、試験物質(DMSO対照)の非存在下で最初に測定する。膜電流または膜電流の変化を、約10~20秒間、所与のACh濃度について測定する。DRCシリーズ内の最大ACh濃度を適用した後、アトロピン(10 μ M)の溶液を灌流し、引き続いてM2選択性およびM2活性化の可逆性を確実にするために物質溶液を洗い流す。膜電流の変化を適切に記録する。ここで、測定された膜電流の各アセチルコリン濃度を、各場合で、最大アセチルコリン誘導膜電流(I/I_{max})に対して正規化する。アセチルコリン用量-反応曲線は、この場合、5つの異なる濃度(1nM、10nM、100nM、1 μ M、10 μ M)を含む。EC50値を4パラメータロジスティック関数(Hill関数)を用いて決定する。

40

【1208】

50

M2受容体に対する試験物質のアロステリック効果を測定するために、一定濃度のそれぞれの試験物質（例えば、1 μ M）の存在下でGIRK1/4膜電流についてアセチルコリン用量 - 反応曲線を測定する。この目的のために、細胞を試験物質と約20秒間ブレインキュベートし、膜電流を測定した後、同じ物質濃度および規定のACh濃度を含む試験溶液を約10~20秒間灌流し、膜電流を測定する。測定シリーズ内の最大アセチルコリン濃度を適用した後、物質効果のM2選択性を確認するために、今度は、アトロピン（10 μ M）を含む溶液の灌流を行う。試験物質の存在下でのEC50値を4パラメータロジスティック関数（Hill関数）（上記参照）を用いて同様に決定する。

【1209】

アセチルコリン用量 - 反応曲線のシフトを、試験物質の非存在下または存在下でのアセチルコリンのEC50値の変化によって決定および定量する。

【1210】

B-8. 単離された灌流ラット心臓に対する試験物質の効果

体重200~250gの雄Wistarラット（系統：（HsdCpb：WU））をナルコレン（100mg/kg）で麻酔する。胸郭を開き、次いで、心臓を露出させ、切除し、カニューレを大動脈内に配置することによってLangendorff装置に接続する。Krebs-Henseleit緩衝溶液（95%O₂および5%CO₂で通気、pH7.4、35℃；以下の組成を有する（mmol/l）：NaCl 118；KCl 3；NaHCO₃ 22；KH₂PO₄ 1.2；硫酸マグネシウム1.2；CaCl₂ 1.8；グルコース10；ピルピン酸Na 2）により一定流量で9ml/分で逆行性に心臓を灌流する。

心臓の収縮性を測定するために、PEチューブに取り付けられ、水で満たされた薄いプラスチックフィルム製のバルーンを、心臓の左心耳の開口を介して左心室に導入する。バルーンを圧力トランスデューサに接続する。拡張末期圧を、バルーン容量を介して5~10mmHgに調節する。データをブリッジ増幅器によって増強し、LabChartソフトウェア（ADInstruments）を使用してコンピュータに登録する。

【1211】

試験物質のアロステリック効果を調べるために、300nmol/lの試験物質を添加して心臓を灌流する。15分後、カルバコールを増加する濃度で灌流溶液に累積的に添加する。そこから生じる心拍数の低下を、用量 - 反応曲線として、試験物質の代わりに溶媒で処理した心臓に対する効果と比較する。カルバコールの用量 - 反応曲線のシフトを、GraphPad PRISM（シグモイド用量 - 反応）によって分析および定量する。

【1212】

B-9. 麻酔したラットの心拍数に対する試験物質の効果

ブリーダーCharles Riverからの系統（WI）WU Brの雄ラットを、最初に約4~5%イソフルラン吸入で約3分間麻酔する。その後、1.5%イソフルラン吸入を用いて麻酔を維持する。この目的のために、麻酔した動物を、加熱手術用プレート上に固定する。目視検査および足指間反射によって、麻酔の深さをチェックする。

【1213】

試験物質を適用するために、頸静脈への静脈内経路を使用する。次いで、尾側から頭側への皮膚切開を縦方向に行い、頸部筋系と唾液腺の両方を切断する。右総頸動脈を露出し、血液供給を近位と遠位の両方で停止する。微小計装（microinstrumentation）を使用して、動脈圧および心拍数を測定するためにTIPカテーテル（1.2F）を血管に導入する。

【1214】

最初に、両パラメータを、物質を添加しないで基底状態で10分間監視する。調査する物質を、適切な溶媒混合物に溶解し、その後、各場合で、5分間にわたり注入ポンプによって、頸静脈を介して種々の投与量で動物群に投与する。溶媒処理群を同じ実験条件下で対照として使用する。物質添加による動脈血圧および心拍数を20分間測定する。データをPowerLabシステム（AD instruments）で登録し、LabChartプログラム（AD instruments）を使用して評価する。

【1215】

個々の実施例について心拍数の減少率についてこのようにして測定された値を、以下の

10

20

30

40

50

表4に示す（いくつかの場合、複数の独立した個々の測定の平均として）。

【 1 2 1 6 】

【表 3 0 】

表4

実施例番号	心拍数の低下 (%)
28	9
174	7
175	6
189	7
201	6
212	11
213	14
271	8
275	9
284	11
296	11
297	10
323	13
325	13
330	9
332	11
342	10
349	14
370	12
386	13
400	11
404	9
407	13
414	16
511	10
520	15
523	15
530	13
541	14
550	13
590	13

10

20

30

40

【 1 2 1 7 】

B - 10 . 意識のあるラットの血圧および心拍数の放射遠隔測定

Data Sciences International DSI、米国から商業的に入手可能なテレメトリシステムを、下記の意識のあるラットでの測定に使用する。システムは3つの主要部品からなる：

(1) 埋め込み型送信機 (Physiotel (登録商標) テレメトリ送信機)、(3) データ取得

50

コンピュータに多重化装置 (DSI Data Exchange Matrix) を介して接続している (2) 受信機 (Physiotel (登録商標) 受信機)。テレメトリシステムによって、その通常の生育環境にいる意識のある動物の血圧、心拍数および体動を連続的に記録することが可能になる。

【1218】

試験は、体重200g超の成体雌ラット (Wistar Unilever / WUまたは自然発症高血圧ラット / SHR) で行う。送信機埋め込み後、実験動物を別々にMakrolon (登録商標) ケージIII型に収容する。これらの動物は標準的な飼料および水を自由に入手できる。試験実験室の昼/夜のリズムは、部屋の照明を変えることによって設定する。

【1219】

送信機埋め込み：

使用するテレメトリ送信機 (例えば、PA - C40 HD - S10、DSI) を、最初の実験使用の少なくとも14日前に無菌状態で実験動物に外科的に埋め込む。埋込みのために、絶食動物にイソフルラン (IsoFlo (登録商標)、Abbott、開始5%、維持2%) で麻酔をかけ、腹部の広域にわたって剪毛および消毒する。白線に沿って腹腔を開いた後、システムの液体充填測定カテーテルを、下行大動脈に頭蓋方向に分岐より上に挿入し、組織接着剤 (Vetbond (商標)、3M) で固定する。送信機ハウジングを腹壁筋に腹腔内固定し、創傷を一層ずつ閉じる。術後、感染予防のための抗生物質 (Ursocyclin (登録商標) 10%、60mg / kg皮下、0.06ml / 100g体重、Serumwerk Bernburg AG、ドイツ) および鎮痛薬 (Rimadyl (登録商標)、4mg / kg皮下、Pfizer、ドイツ) を投与する。

【1220】

物質および溶液：

特に明言しない限り、試験する物質を、それぞれ動物の群 (M=6) に経口投与する。2ml / kg体重の投与量によると、試験物質を適切な溶媒混合物に溶解する。溶媒で処理した動物群を対照として使用する。

【1221】

実験概要：

テレメトリ測定システムを24匹の動物に設定する。システムで生きている計装ラットの各々に別個の受信アンテナ (RPC - 1 Receiver、DSI) を割り当てる。埋め込まれた送信機は、設置された磁気スイッチを介して外部から起動することができ、実験の予備実行中に送信に切り替えることができる。発信シグナルは、データ取得システム (Windows (登録商標) 用のDataquest (商標) A . R . T .、DSIまたはPonemah、DSI) によってオンラインで検出し、適宜処理することができる。標準的な手順では、それぞれ10秒間、以下を測定する：(1) 収縮期血圧 (SBP)、(2) 拡張期血圧 (DBP)、(3) 平均動脈圧 (MAP)、(4) 心拍数 (HR) および (5) 活動 (ACT)。これらのパラメータを、投与後24時間にわたって測定する。測定値の取得を5分間隔でコンピュータ制御下で繰り返す。絶対値として得たソースデータを、現在測定されている大気圧 (Ambient Pressure Reference Monitor、APR - 1、DSI) を用いた図表で補正する。

【1222】

評価：

実験終了後、取得した個々のデータを分析ソフトウェア (Dataquest (商標) A . R . T . 4.1 AnalysisまたはPonemah、DSI) を用いてソーティングする。物質適用前2時間の時点をブランク値と仮定する。データを、平均 (30分平均) の決定によって予め設定可能な期間にわたって平滑化する。

【1223】

B - 11 . 麻酔したイヌの心拍数に対する試験物質の効果

体重20 ~ 30kgの雄または雌の雑種 (Mongrels、Marshall BioResources、米国) をペントバルビタール (30mg / kg静脈内、Narcoren (登録商標)、Merial、ドイツ) で麻酔する。ここでは、塩化パンクロニウム (Pancuronium - Actavis (登録商標)、Actavis、ドイツ、1 mg / 動物静脈内) がさらに筋弛緩薬として働く。イヌに挿管し、酸素 - 空気混合物

10

20

30

40

50

(40/60%) (約5~6L/分)で換気する。換気は、GE Healthcare (Avance) の換気装置を使用して行い、これは麻酔モニタ (CO2アナライザー) としても働く。麻酔を、ペントバルビタール (50 µg/kg/分) の一定の注入によって維持する; フェンタニル (10 µg/kg/時間) が鎮痛薬として働く。ペントバルビタールの代替品、イソフルラン (1~2体積%) を使用することからなる。

【1224】

イヌに以下を提供する:

- ・排尿または尿流量の測定のための膀胱カテーテル
- ・ECGが四肢につながる (ECG測定用)
- ・大腿動脈へのNaCl充填Fluidmedic - PE - 300ループの挿入。これは、全身血圧を測定するための圧力センサ (Braun Melsungen、Melsungen、ドイツ) とつながっている。 10
- ・試験物質を注入するため、または血液を採取するための、大腿静脈へのNaCl充填静脈カテーテル (Vygon、ドイツ) の挿入。
- ・左心房を介したまたは頸動脈に組み込まれた心臓の血行動態を測定するためのひ門を介したMillar Tipカテーテル (Typ 350 PC、Millar Instruments、Houston、米国) の挿入。
- ・心拍出量、酸素飽和度、肺動脈圧および中心静脈圧を測定するための肺動脈への頸静脈を介したSwan - Ganzカテーテル (CCOmbio 7.5F、Edwards、Irvine、米国) の挿入。
- ・大動脈流を測定するための下行大動脈への超音波流量計プローブ (Transsonic Systems、Ithaca、米国) の提供。 20
- ・冠動脈流を測定するための左大動脈冠動脈への超音波流量計プローブ (Transsonic Systems、Ithaca、米国) の提供。
- ・ペントバルビタール注入、液体置換および血液採取 (血漿レベルまたは他の臨床的血液値の測定) のための橈側皮静脈へのBraunule (登録商標) の配置。
- ・フェンタニル注入および物質適用のための伏在静脈へのBraunuleの配置。

【1225】

一次シグナルをおそらく増幅し (Gould Amplifier、Gould Instrument Systems、Valley View、米国) またはEdwards Vigilance Monitor (Edwards、Irvine、米国)、その後、評価のためにPonemahシステム (DataSciences Inc、Minneapolis、米国) に供給する。シグナルを実験時間経過全体にわたって連続的に記録し、さらにこのソフトウェアによってデジタル処理し、30秒にわたって平均する。 30

【1226】

B - 12 . 健康な意識のイヌの心拍数および心拍数変動に対する試験物質の効果

心拍数、心拍数変動 (HRV) および血圧に対する効果に関して試験物質を特徴付けるために、健康な雄ビーグル犬で遠隔測定を実施する。イソフルラン麻酔下で、テレメトリ送信機 (モデルL21、Data Sciences International、USA製) を最初に動物に埋め込む。左側開胸術後、圧力センサを大動脈および左心室に配置する。心電図 (ECG) を記録するために、さらなる電極を心臓に配置する。次いで、創傷治癒のために、抗生物質 (クリンダマイシン、Zoetis、ドイツ) および鎮痛薬 (フェンタニル、Janssen、ドイツ) のアフターケアの下で動物を檻に戻す。動物の檻に取り付けられたアンテナによって、血圧およびECGシグナルをデータ取得コンピュータに転送し、分析ソフトウェア (Ponemah、Data Sciences International、米国) によって評価する。テレメトリシステムによって、意識のある動物の血圧およびECGシグナルを連続的に監視することが可能になる。技術的な詳細は、製造会社 (Data Sciences International、米国) の文書に見出すことができる。 40

【1227】

調査する物質を、ゼラチンカプセルによって適切な溶媒混合物で健康なイヌに経口投与する。ピヒクルで処理した動物群を対照として使用する。テレメトリ測定を物質投与前に開始し、数時間の期間にわたって記録する。時間経過を、GraphPadPrismソフトウェア (GraphPad、米国) の助けを借りて平均の決定によって平滑化されたデータによって図表で示す。HRVを分析するために、ECGデータを周波数領域心拍数変動性分析に供する。この目 50

的のために、記録されたECGのR-R間隔を使用する。0.2秒~1.5秒の前に定義された範囲外のデータは、分析から除外する。除外されたデータを、線形補間によって得られた値に置き換える。これらのデータを、スプライン補間によって等間隔の支持点に変換する。心拍数変動を分析するために、データを、30秒間のステップに300秒の長さの packets まで細分する。各データ packets について、フーリエ変換を計算する。力を、3つの周波帯 ($vlf = 0.0033 \sim 0.04 \text{ 1/s}$; $lf = 0.04 \sim 0.15 \text{ 1/s}$; $hf = 0.15 \sim 0.5 \text{ 1/s}$) でさらに計算する。試験物質を特徴付けるために、HRV分析の総合力(3つの周波全ての合計)を使用する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/4375 (2006.01)	A 6 1 K	31/4375
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/513 (2006.01)	A 6 1 K	31/513
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
		A 6 1 P	43/00 1 2 1

- (72)発明者 アレクサンダー・シュトラウブ
ドイツ・4 2 1 1 3・ヴッパータール・カウルバッハシュトラーセ・2 0
- (72)発明者 マルクス・ブレヒマン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 4 1 1 4・サン・フランシスコ・エイティーンズ・ストリート・3 8 3 3
- (72)発明者 トーマス・ミュラー
ドイツ・4 0 7 6 4・ランゲンフェルト・パークシュトラーセ・2 4
- (72)発明者 マルク・マイニングハウス
ドイツ・4 2 1 0 5・ヴッパータール・マーラーシュトラーセ・2 0
- (72)発明者 カトリン・ノヴァック - レッベル
ドイツ・1 3 1 8 7・ベルリン・フローラシュトラーセ・7
- (72)発明者 ハンナ・ティネル
ドイツ・4 2 1 1 3・ヴッパータール・イン・デア・ベーク・1 6
- (72)発明者 クラウス・ミュンター
ドイツ・4 2 4 8 9・ヴェルフラート・メメラー・シュトラーセ・5 4
- (72)発明者 ダニエラ・フリーグナー
ドイツ・1 3 5 0 7・ベルリン・エルンテブリュッカー・ヴェーク・5
- (72)発明者 トーマス・モントリッキー
ドイツ・4 2 5 4 9・フェルバート・フォン・フンボルト - シュトラーセ・3 4 アー
- (72)発明者 メリッサ・ブルタダキス・アラピニ
ドイツ・4 0 2 1 5・デュッセルドルフ・フルステンヴァル・1 3 5
- (72)発明者 トビアス・マルクヴァルト
ドイツ・4 2 1 1 5・ヴッパータール・ヴィクトリアシュトラーセ・8 1
- (72)発明者 アレクサンドロス・ファカロポウロス
ドイツ・4 0 7 2 1・ヒルデン・ハインリヒ - ハイネ - シュトラーセ・7 9 アー
- (72)発明者 アンヌ - ソフィー・レブストック
フランス・6 9 4 1 0・シャンパーニュ・オー・モン・ドール・リュ・デュ・パブ・1 1
- (72)発明者 マティアス・ビート・ウィットワー
スイス・4 1 2 5・リーエン・リュッヒリヒヴェーク・4 9

審査官 池上 佳菜子

- (56)参考文献 特開2005 - 053903 (JP, A)
国際公開第2005 / 028451 (WO, A1)
中国特許出願公開第103183676 (CN, A)
特表2009 - 507920 (JP, A)

特表2009-518309(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61P

CAPLUS/REGISTRY(STN)