

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7523450号
(P7523450)

(45)発行日 令和6年7月26日(2024.7.26)

(24)登録日 令和6年7月18日(2024.7.18)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 1 2

A 6 1 K 31/4375(2006.01)

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

請求項の数 29 (全375頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-544112(P2021-544112)	(73)特許権者	520130225
(86)(22)出願日	令和1年10月8日(2019.10.8)		プライアント・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2022-508657(P2022-508657 A)		P l i a n t T h e r a p e u t i c s , I n c .
(43)公表日	令和4年1月19日(2022.1.19)		アメリカ合衆国94080カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、リトルフィールド・アベニュー260番
(86)国際出願番号	PCT/US2019/055252	(74)代理人	100145403
(87)国際公開番号	WO2020/076862		弁理士 山尾 憲人
(87)国際公開日	令和2年4月16日(2020.4.16)	(74)代理人	100156144
審査請求日	令和4年10月7日(2022.10.7)		弁理士 落合 康
(31)優先権主張番号	62/742,901	(72)発明者	ジェイコブ・チャ
(32)優先日	平成30年10月8日(2018.10.8)		アメリカ合衆国94080カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、リトル
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		最終頁に続く

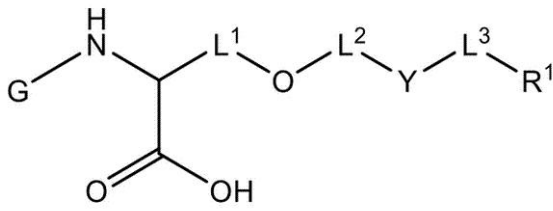
(54)【発明の名称】 アミノ酸化合物およびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】

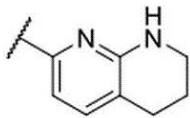


10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体であって、式中、

R¹が、

【化2】



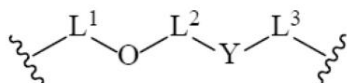
20

であり、

Gが、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ であり、

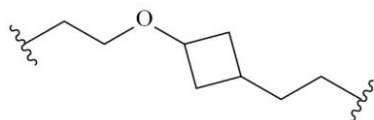
(i)

【化3】



が、

【化4】



10

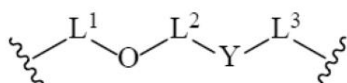
であり、

R^2 が、ピリジルであり、前記ピリジルが、0～5つの独立して選択される R^{2e} 置換基によって置換されており、

各 R^{2e} が、独立して、 R^4 であるか；または

(ii)

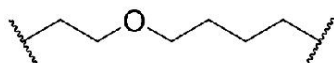
【化5】



20

が、

【化6】



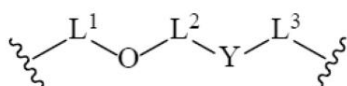
であり、

R^2 が、フェニルであり、前記フェニルが、0～5つの独立して選択される R^{2d} 置換基によって置換されており、

各 R^{2d} が、独立して、 R^4 であるか；または

(iii)

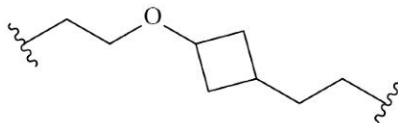
【化7】



30

が、

【化8】



40

であり、

R^2 が、テトラヒドロピラニルであり、前記テトラヒドロピラニルが、0～5つの独立して選択される R^{2c} 置換基によって置換されており、

各 R^{2c} が、独立して、 R^4 またはオキソであり；

R^4 が、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロ

50

シクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、または $-S(O)_2R^5$ であり、 R^4 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、および5～10員ヘテロアリールが、独立して、 R^{4a} によって置換されていてもよく、

R^{4a} が、ハロゲン、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)OR^{10}$ 、 $-CN$ 、5～10員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^8 が、水素、またはハロゲンによって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^9 が、水素であり、

R^{10} が、ハロゲンによって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^5 が、独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、または3～10員ヘテロシクリルであり、 R^5 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および3～10員ヘテロシクリルが、各々独立して、 R^{5a} によって置換されていてもよく、

各 R^{5a} が、独立して、ハロゲン、重水素、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ 、3～12員ヘテロシクリル、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(^2H)$ 、もしくはオキソ/ $(=O)$ によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^6 が、独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、 R^6 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが、独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(^2H)$ 、もしくはオキソ/ $(=O)$ によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルによって置換されていてもよく、

各 R^7 が、独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、 R^7 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが、独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(^2H)$ 、もしくはオキソ/ $(=O)$ によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルによって置換されていてもよく、

各 R^{11} が、独立して、水素；重水素；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル；または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

各 R^{12} が、独立して、水素；重水素；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル；または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

10

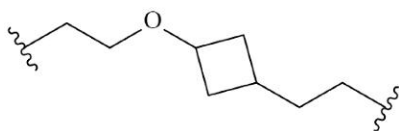
20

30

40

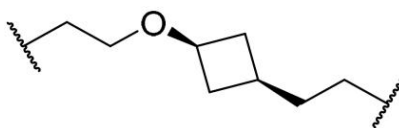
50

【化 9】



が、

【化 10】



10

である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項 2】

R^2 が、テトラヒドロピラニルであり、前記テトラヒドロピラニルが、1～3つの独立して選択される R^{2c} 基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項 3】

R^2 が、1～5つの R^{2c} 基によって置換されたテトラヒドロピラニルであり、各 R^{2c} 基が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2c} の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0～5つの R^{4a} 基によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

20

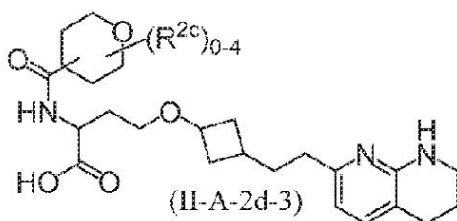
【請求項 4】

R^{2c} が、1～5つの R^{4a} 基によって置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、各 R^{4a} 基が、独立して、F、Cl、Br または I である、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項 5】

式 (I) の化合物が、式 (II-A-2d-3) :

【化 11】



30

の化合物であって、

式中、

R^{2c} 置換基が、1 個である、

請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

40

【請求項 6】

R^2 が、2つの R^{2d} 基によって置換されたフェニルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項 7】

R^2 が、1～5つの R^{2e} 基によって置換されたピリジルであり、各 R^{2e} が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-OR^5$ からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項 8】

a) R^{2e} 基の少なくとも 1 つが、ハロゲンであるか、または b) R^{2e} 基の少なくとも

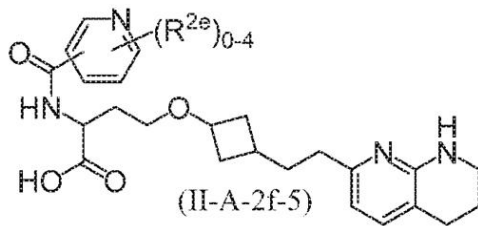
50

2つが、ハロゲンである、請求項7に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項9】

式(I)の化合物が、式(II-A-2f-5)：

【化12】



10

の化合物であって、2または3つの R^{2e} 基によって置換されている、

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項10】

R^{2e} が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される、請求項9に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項11】

Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

20

30

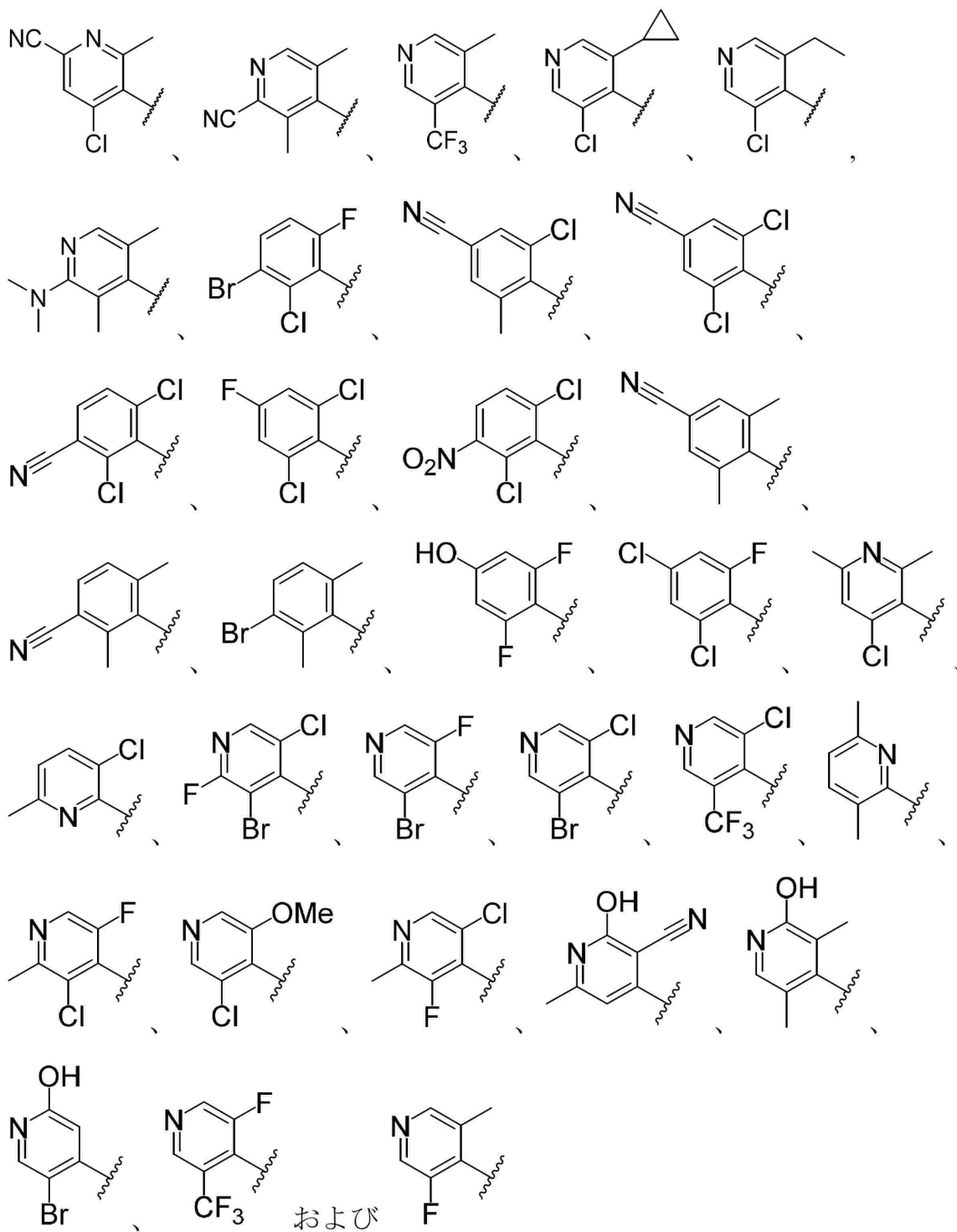
40

50

[illegible]

40

【化 1 4】

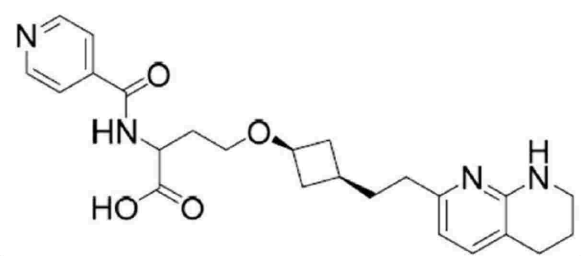
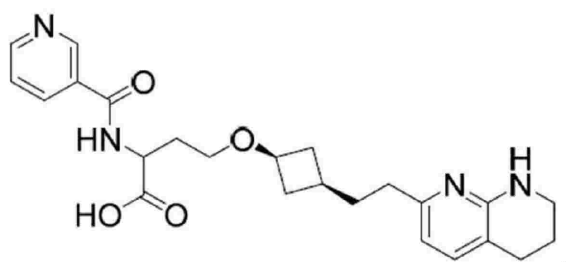
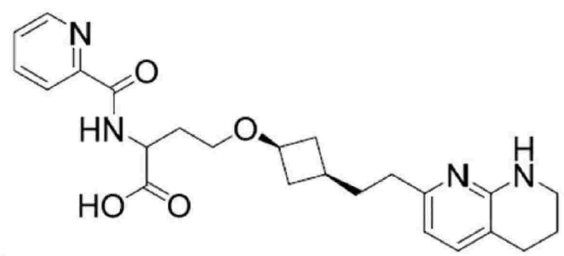
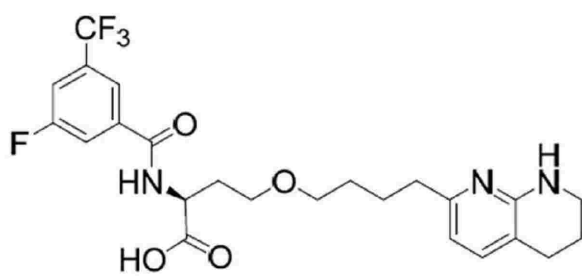
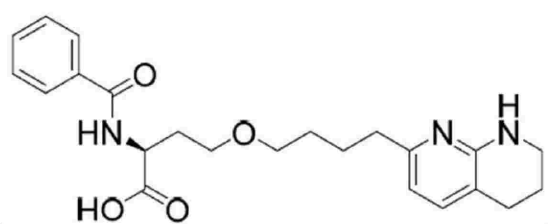
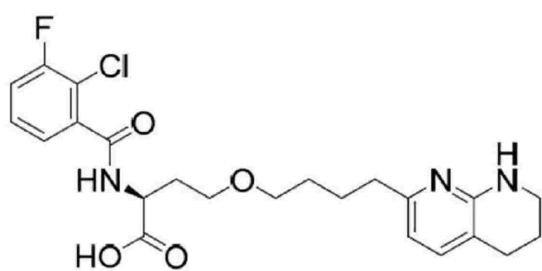


からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項 1 2】

前記化合物が、

【化 15】



10

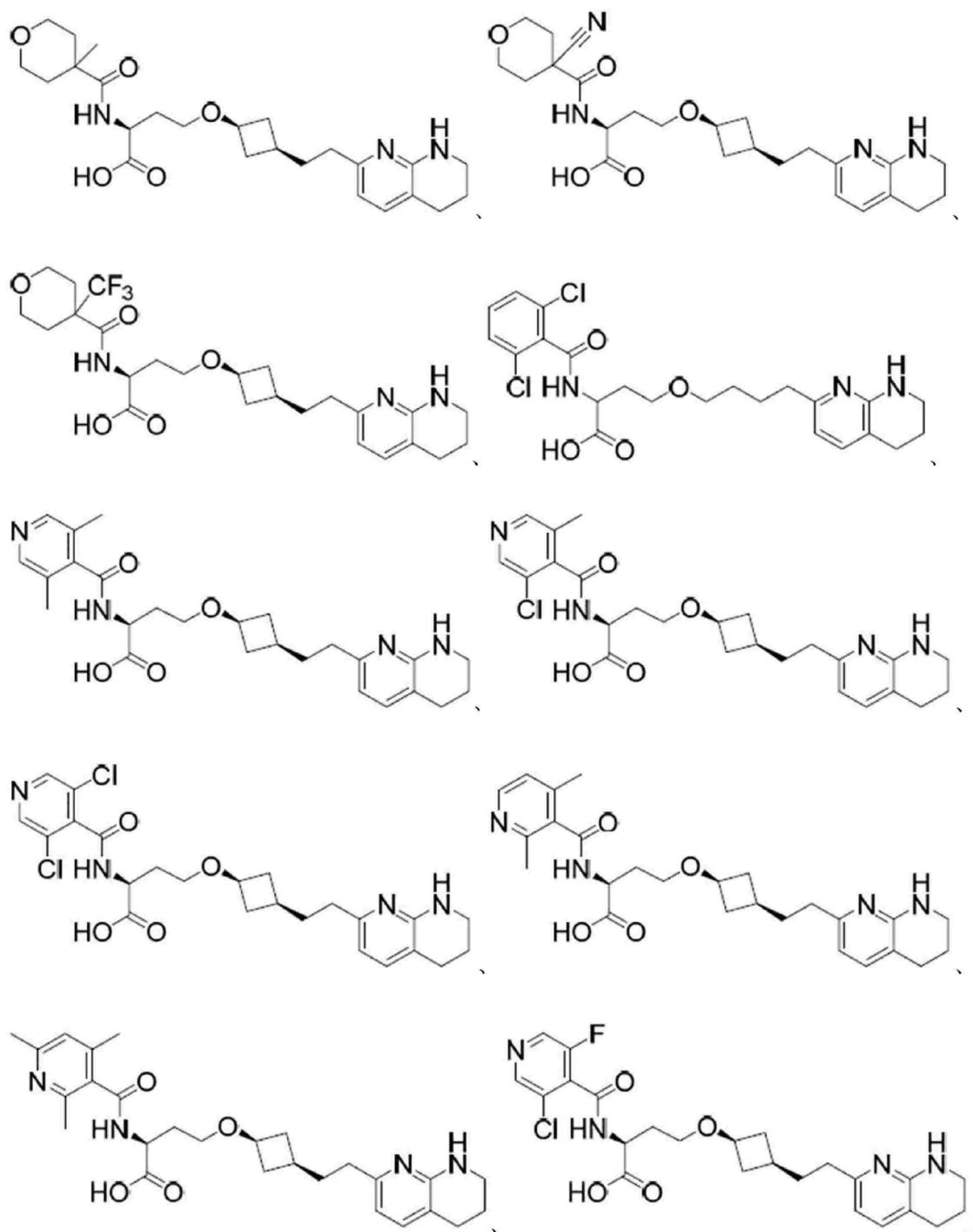
20

30

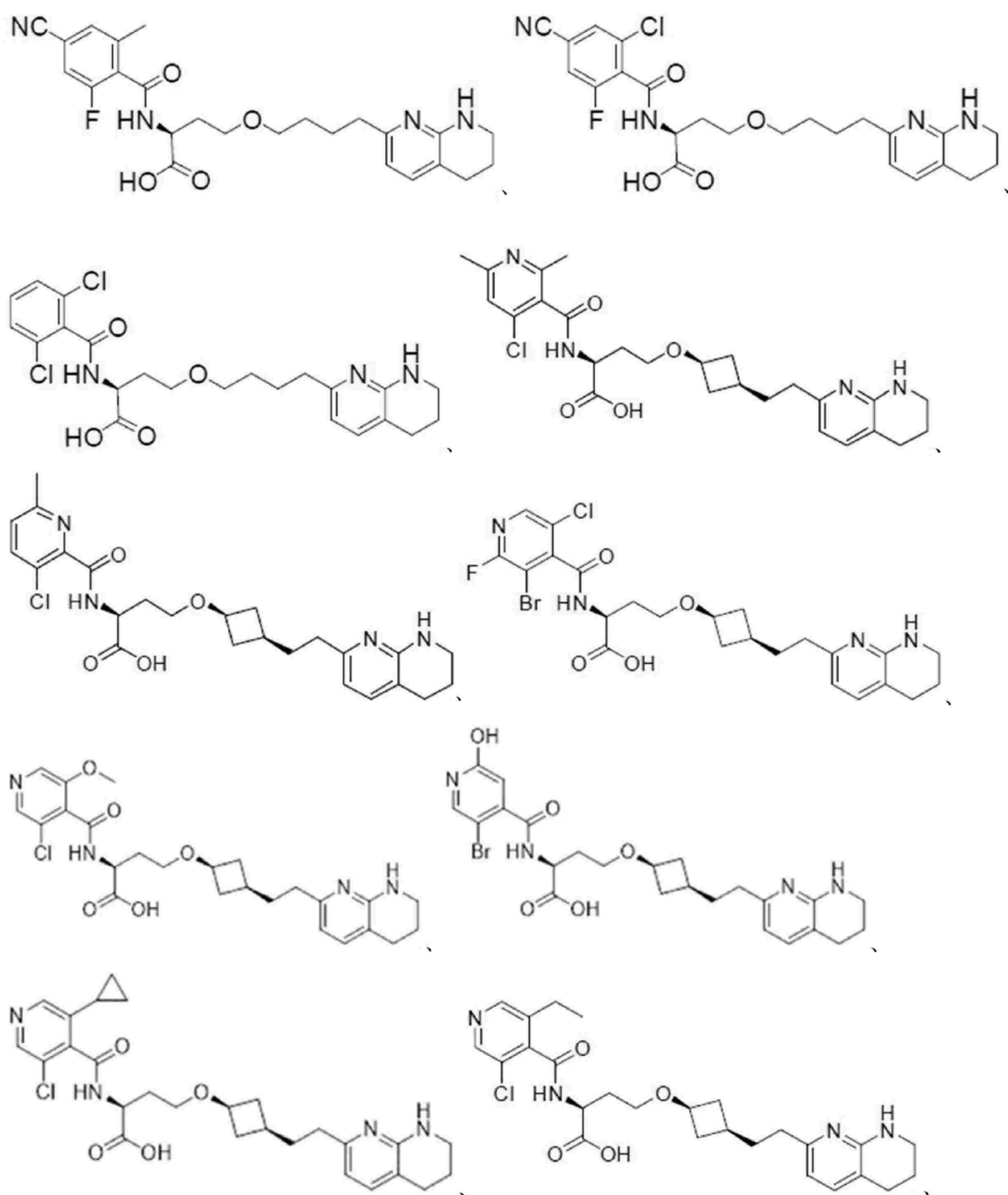
40

50

【化 1 6】



【化 17】



10

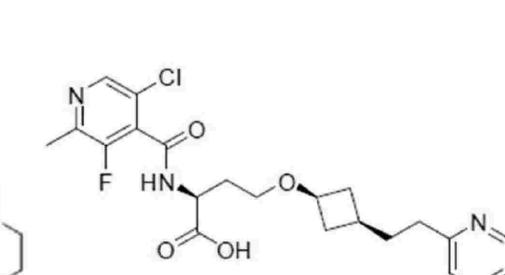
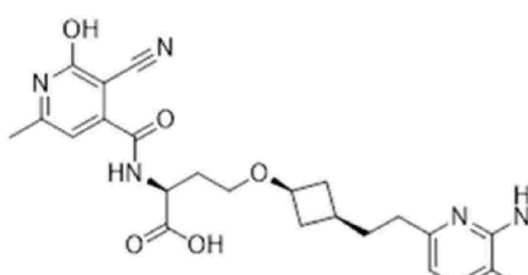
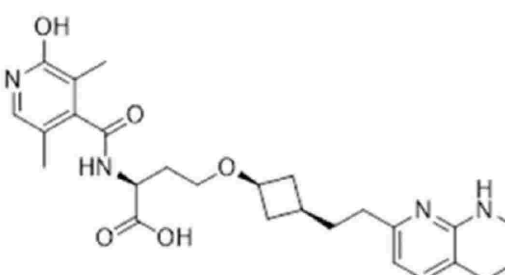
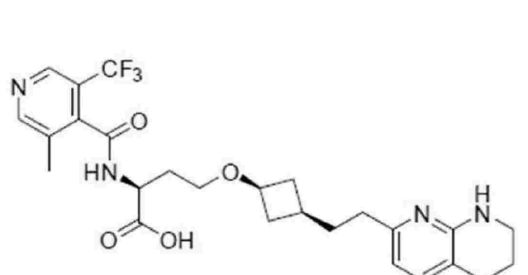
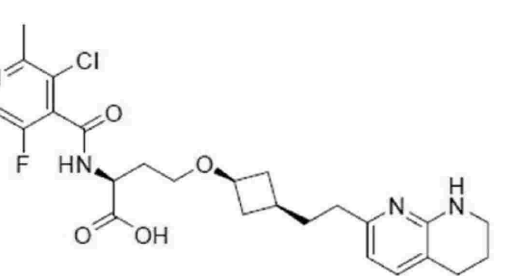
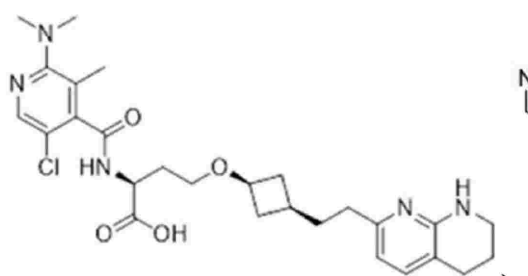
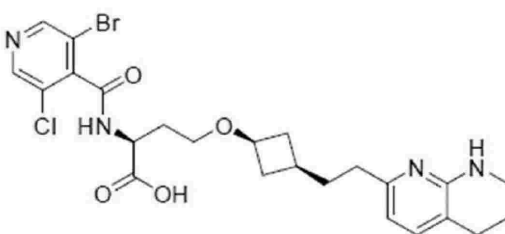
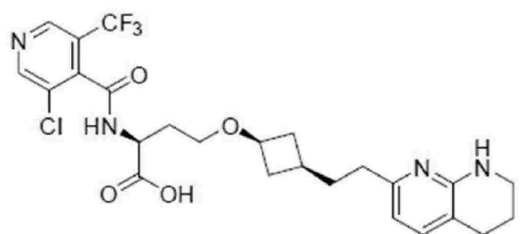
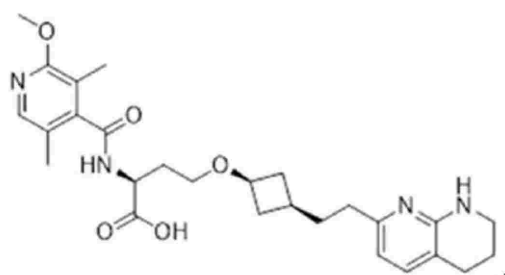
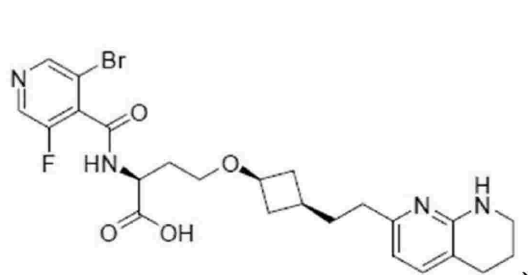
20

30

40

50

【化 18】



10

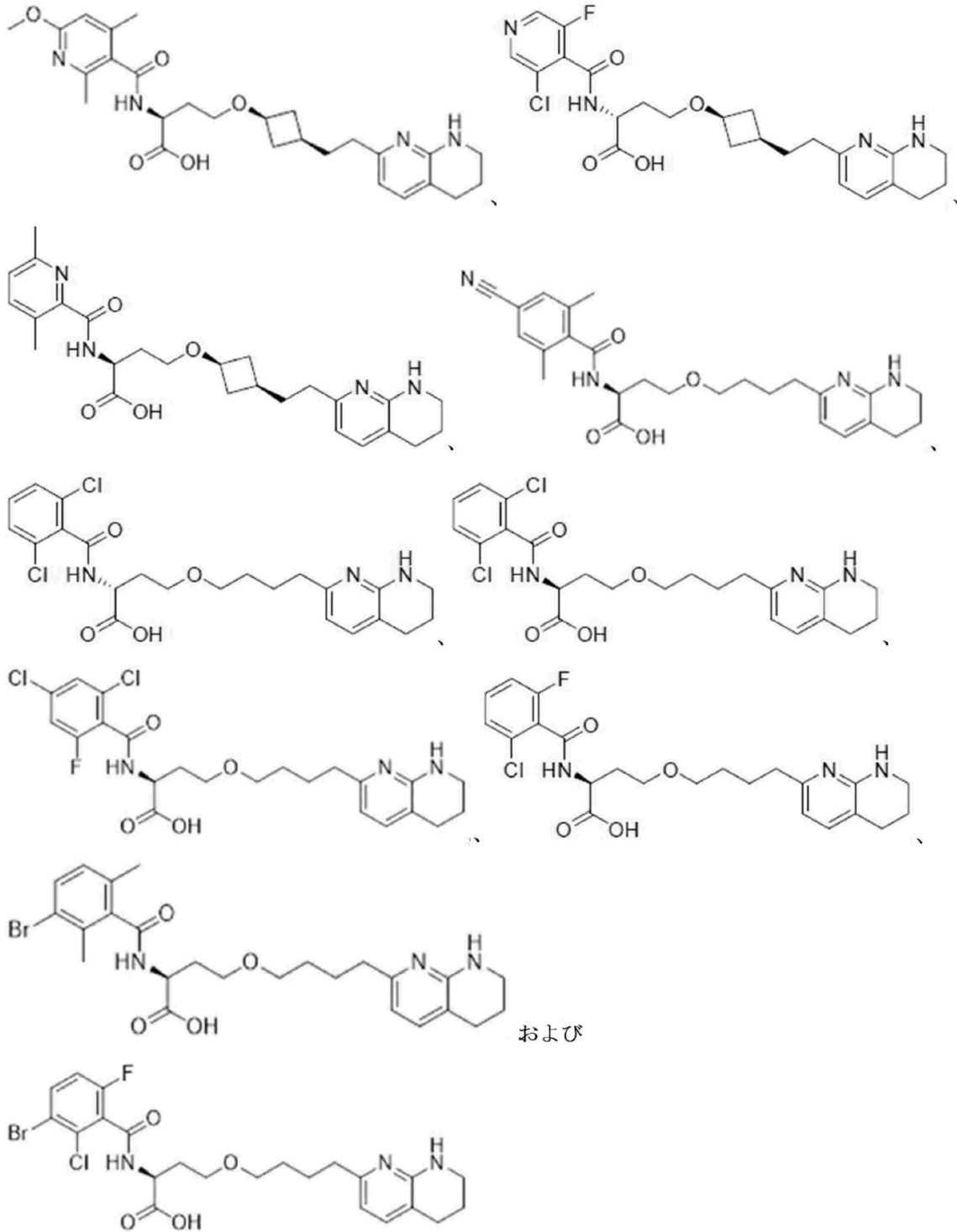
20

30

40

50

【化 19】



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項 13】

化合物が、

N- (2-クロロ-3-フルオロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) プチル) ホモセリン、

N- (2-クロロ-3-フルオロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) プチル) -L-ホモセリン、

N- (2-クロロ-3-フルオロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラ

ヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -D-ホモセリン、
 N-ベンゾイル-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン
 -2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-ベンゾイル-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン
 -2-イル) ブチル) -L-ホモセリン、
 N-ベンゾイル-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン
 -2-イル) ブチル) -D-ホモセリン、
 N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンゾイル) -O-(4-(5, 6
 , 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンゾイル) -O-(4-(5, 6
 , 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -L-ホモセリン、
 N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンゾイル) -O-(4-(5, 6
 , 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -D-ホモセリン、
 N-ピコリノイル-O-(シス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8
 -ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-ピコリノイル-O-(シス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8
 -ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリン、
 N-ピコリノイル-O-(シス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8
 -ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -D-ホモセリン、
 N-ニコチノイル-O-(シス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8
 -ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-ニコチノイル-O-(シス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8
 -ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリン、
 N-ニコチノイル-O-(シス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8
 -ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -D-ホモセリン、
 N-イソニコチノイル-O-(シス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1
 , 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-イソニコチノイル-O-(シス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1
 , 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリン、
 N-イソニコチノイル-O-(シス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1
 , 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -D-ホモセリン、
 N-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル) -O-(シス-3-
 (2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シ
 クロブチル) ホモセリン、
 N-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル) -O-(シス-3-
 (2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シ
 クロブチル) -L-ホモセリン、
 N-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル) -O-(シス-3-
 (2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シ
 クロブチル) -D-ホモセリン、
 N-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル) -O-(シス-3-
 (2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シ
 クロブチル) ホモセリン、
 N-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル) -O-(シス-3-
 (2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シ
 クロブチル) -L-ホモセリン、
 N-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル) -O-(シス-3-
 (2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シ
 クロブチル) -D-ホモセリン、
 O-(シス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2

10

20

30

40

50

－イル) エチル) シクロブチル) －N－ (4－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロ－2
H－ピラン－4－カルボニル) ホモセリン、

O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2
－イル) エチル) シクロブチル) －N－ (4－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロ－2
H－ピラン－4－カルボニル) －L－ホモセリン、

O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2
－イル) エチル) シクロブチル) －N－ (4－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロ－2
H－ピラン－4－カルボニル) －D－ホモセリン、

N－ (2, 6－ジクロロベンゾイル) －O－ (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－
1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) ホモセリン、

10

N－ (2, 6－ジクロロベンゾイル) －O－ (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－
1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) －L－ホモセリン、

N－ (2, 6－ジクロロベンゾイル) －O－ (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－
1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) －D－ホモセリン、

N－ (3, 5－ジメチルイソニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7,
8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) ホモセリ
ン、

N－ (3, 5－ジメチルイソニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7,
8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －L－ホ
モセリン、

20

N－ (3, 5－ジメチルイソニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7,
8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －D－ホ
モセリン、

N－ (3－クロロ－5－メチルイソニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6
, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) ホ
モセリン、

N－ (3－クロロ－5－メチルイソニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6
, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －
L－ホモセリン、

N－ (3－クロロ－5－メチルイソニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6
, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －
D－ホモセリン、

30

N－ (3, 5－ジクロロイソニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7,
8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) ホモセリ
ン、

N－ (3, 5－ジクロロイソニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7,
8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －L－ホ
モセリン、

N－ (3, 5－ジクロロイソニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7,
8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －D－ホ
モセリン、

40

N－ (2, 4－ジメチルニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－
テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N－ (2, 4－ジメチルニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－
テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －L－ホモセ
リン、

N－ (2, 4－ジメチルニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－
テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －D－ホモセ
リン、

O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2

50

－イル) エチル) シクロブチル) －N－ (2, 4, 6－トリメチルニコチノイル) ホモセリン、

O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －N－ (2, 4, 6－トリメチルニコチノイル) －L－ホモセリン、

O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －N－ (2, 4, 6－トリメチルニコチノイル) －D－ホモセリン、

N－ (3－クロロ－5－フルオロイソニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

10

N－ (3－クロロ－5－フルオロイソニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －L－ホモセリン、

N－ (3－クロロ－5－フルオロイソニコチノイル) －O－ (シス－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －D－ホモセリン、

N－ (2－フルオロ－4－シアノ－6－メチルベンゾイル) －O－ (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) ホモセリン、

N－ (2－フルオロ－4－シアノ－6－メチルベンゾイル) －O－ (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) －L－ホモセリン、

20

N－ (2－フルオロ－4－シアノ－6－メチルベンゾイル) －O－ (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) －D－ホモセリン、

N－ (2－クロロ－6－フルオロ－4－シアノベンゾイル) －O－ (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) ホモセリン、

N－ (2－クロロ－6－フルオロ－4－シアノベンゾイル) －O－ (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) －L－ホモセリン、

N－ (2－クロロ－6－フルオロ－4－シアノベンゾイル) －O－ (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) －D－ホモセリン、

N－ (2, 6－ジクロロベンゾイル) －O－ (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) ホモセリン、

30

N－ (2, 6－ジクロロベンゾイル) －O－ (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) －L－ホモセリン、

N－ (2, 6－ジクロロベンゾイル) －O－ (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) －D－ホモセリン、

N－ (4－クロロ－2, 6－ジメチルニコチノイル) －O－ ((1R, 3R)－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N－ (4－クロロ－2, 6－ジメチルニコチノイル) －O－ ((1R, 3R)－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －L－ホモセリン、

40

N－ (4－クロロ－2, 6－ジメチルニコチノイル) －O－ ((1R, 3R)－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －D－ホモセリン、

N－ (3－クロロ－6－メチルピコリノイル) －O－ ((1R, 3R)－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N－ (3－クロロ－6－メチルピコリノイル) －O－ ((1R, 3R)－3－ (2－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) エチル) シクロブチル) －L－ホモセリン、

50

N-(3-クロロ-6-メチルピコリノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン、

N-(3-ブromo-5-クロロ-2-フルオロイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(3-ブromo-5-クロロ-2-フルオロイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン、

N-(3-ブromo-5-クロロ-2-フルオロイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン、

10

N-(3-クロロ-5-メトキシイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-メトキシイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-メトキシイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン、

20

N-(5-ブromo-2-ヒドロキシイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(5-ブromo-2-ヒドロキシイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン、

N-(5-ブromo-2-ヒドロキシイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン、

30

N-(3-クロロ-5-シクロプロピルイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-シクロプロピルイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-シクロプロピルイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-エチルイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

40

N-(3-クロロ-5-エチルイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-エチルイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン、

N-(3-ブromo-5-フルオロイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シク

50

ロブチル) ホモセリン、

N-(3-ブロモ-5-フルオロイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン、

N-(3-ブロモ-5-フルオロイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン、

N-(2-メトキシ-3, 5-ジメチルイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル) ホモセリン、

N-(2-メトキシ-3, 5-ジメチルイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン、

N-(2-メトキシ-3, 5-ジメチルイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル) ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン、

N-(3-ブロモ-5-クロロイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル) ホモセリン、

N-(3-ブロモ-5-クロロイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン、

N-(3-ブロモ-5-クロロイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-フルオロ-2-メチルイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル) ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-フルオロ-2-メチルイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-フルオロ-2-メチルイソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン、

N-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル) ホモセリン、

N-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン、

N-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル)-O-((1R,

10

20

30

40

50

N-(3,6-ジメチルピコリノイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

40

N- (3, 6-ジメチルピコリノイル) -O- ((1R, 3R) -3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリン、

N- (3, 6-ジメチルピコリノイル) -O- ((1R, 3R) -3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -D-ホモセリン、

N- (4-シアノ-2, 6-ジメチルベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、

N- (4-シアノ-2, 6-ジメチルベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -L-ホモセリン、

N- (4-シアノ-2, 6-ジメチルベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -D-ホモセリン、

N- (2, 6-ジクロロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、

N- (2, 6-ジクロロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -L-ホモセリン、

N- (2, 6-ジクロロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -D-ホモセリン、

N- (2, 4-ジクロロ-6-フルオロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、

N- (2, 4-ジクロロ-6-フルオロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -L-ホモセリン、

N- (2, 4-ジクロロ-6-フルオロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -D-ホモセリン、

N- (2-クロロ-6-フルオロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、

N- (2-クロロ-6-フルオロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -L-ホモセリン、

N- (2-クロロ-6-フルオロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -D-ホモセリン、

N- (3-プロモ-2, 6-ジメチルベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、

N- (3-プロモ-2, 6-ジメチルベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -L-ホモセリン、

N- (3-プロモ-2, 6-ジメチルベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -D-ホモセリン、

N- (3-プロモ-2-クロロ-6-フルオロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、

N- (3-プロモ-2-クロロ-6-フルオロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -L-ホモセリン、及び

N- (3-プロモ-2-クロロ-6-フルオロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -D-ホモセリン

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項14】

化合物が、

N- (4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル) -O- (シス-3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリン；

O- ((1R, 3R) -3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチ

10

20

30

40

50

リジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -N-(4-(トリフルオロメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル) -L-ホモセリン;

N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル) -O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリン;

N-(4-クロロ-2, 6-ジメチルニコチノイル) -O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリン;

N-(3-ブロモ-5-クロロイソニコチノイル) -O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリン;

N-(2-ヒドロキシ-3, 5-ジメチルイソニコチノイル) -O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリン;

N-(5-クロロ-3-フルオロ-2-メチルイソニコチノイル) -O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリン;

N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル) -O-((1R, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -D-ホモセリン;

N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル) -O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -L-ホモセリン; 及び

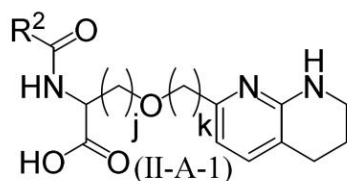
N-(3-ブロモ-2, 6-ジメチルベンゾイル) -O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -L-ホモセリン

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項15】

前記化合物が、式:

【化20】



[式中、R²はフェニルであり; j および k がそれぞれ、2 および 4である]

によって表される、

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項16】

N-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル) -O-(シス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -N-(4-(トリフルオロメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル) -L-ホモセリンである化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

【請求項18】

N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル) -O-((1R, 3R)-3-(

2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

N-（4-クロロ-2，6-ジメチルニコチノイル）-O-（（1R，3R）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

N-（3-ブromo-5-クロロイソニコチノイル）-O-（（1R，3R）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

N-（2-ヒドロキシ-3，5-ジメチルイソニコチノイル）-O-（（1R，3R）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項22】

N-（5-クロロ-3-フルオロ-2-メチルイソニコチノイル）-O-（（1R，3R）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項23】

N-（3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル）-O-（（1R，3S）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-D-ホモセリンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項24】

N-（2-クロロ-6-フルオロベンゾイル）-O-（4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）-L-ホモセリンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

N-（3-ブromo-2，6-ジメチルベンゾイル）-O-（4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）-L-ホモセリンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項26】

請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体と、薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項27】

線維性疾患の治療において用いるためのものであって、前記線維性疾患が、肺線維症、肝線維症、皮膚線維症、心臓線維症、腎臓線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、および胆管線維症からなる群から選択される、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項28】

特発性肺線維症（IPF）、間質性肺疾患、放射線誘発性肺線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性肝疾患誘発性線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆汁性胆管炎、胆汁閉鎖症、全身性硬化症関連の間質性肺疾患、強皮症、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、限局性分節性糸球体硬化症、慢性腎臓病、またはクローン病の治療において用いるためのものである、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項29】

請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年10月8日に出願された米国仮特許出願第62／742,901号に対する優先権の利益を主張し、その内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は一般に、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン阻害剤として有用であり得る治療薬に関する。治療薬は、特発性肺線維症（IPF）および非特異的間質性肺炎（NSIP）などの線維症の治療または予防的治療に使用することができる。

【背景技術】

【0003】

多くの疾患の病理学的特徴である線維症は、損傷した組織を修復する身体の自然な能力の機能不全によって引き起こされる。治療せずに放置すると、線維症は、重要臓器の瘢痕化を引き起こし、修復不可能な損傷および最終的な臓器不全を引き起こす可能性がある。

【0004】

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の患者は、単純な脂肪症から非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、そして線維症に進行する場合がある。肝線維症は、その初期段階では可逆的であるが、進行性の肝線維症は、肝硬変につながる可能性がある。

【0005】

糸球体硬化症および尿細管間質性線維症を特徴とする腎臓の線維症は、多種多様な慢性腎臓病（CKD）の最終的なよく見られる症状である。初期の原因に関係なく、進行性のCKDは、しばしば広範囲の組織の瘢痕化を引き起こし、それは、透析または腎代替療法を必要とする壊滅的な状態である、腎実質の破壊および末期腎不全につながる。

【0006】

強皮症は、主に線維症、血管の変化、および自己免疫を特徴とする複雑で変動する状態のスペクトルを包含する。強皮症の障害のスペクトルは、線維症の共通の特徴を共有し、皮膚の硬化または肥厚をもたらす。一部の患者では、この硬化は、限られた領域でのみ発生するが、他の患者では、他の主要な臓器に広がる可能性がある。

【0007】

心筋梗塞に続いて、心臓の構造再形成は、炎症反応と関連しており、梗塞部位に瘢痕が形成される。この瘢痕成は、線維性組織の沈着の結果であり、それは、心臓機能の低下および心臓内の電気的活動の混乱につながる場合がある。

【0008】

クローン病は、病因が不明な慢性疾患であり、医学的または外科的治療の設定でも進行する傾向がある。腸の線維症は、クローン病の最も一般的な合併症の1つであり、小腸および結腸に狭窄が形成される。

【0009】

特発性肺線維症（IPF）は、病因が不明な慢性の進行性線維性疾患であり、成人に発生し、肺に限定される。IPFでは、肺組織が厚くなり、硬くなり、傷が付く。肺線維症が進行すると、肺が酸素を血流に伝達することがより困難になり、臓器は、適切に機能するために必要な酸素を受け取らない。IPFは、現在、米国で約20万人に影響を及ぼしており、年間4万人が死亡している。IPFと診断された患者は、進行性の息切れを経験し、最終的には完全な呼吸不全を経験する。

【0010】

原発性胆汁性肝硬変としても知られる原発性胆汁性胆管炎（PBC）は、肝臓における損傷や線維化を引き起こす肝臓の慢性疾患である。それは、肝臓の小さな胆管の緩徐な進行性破壊から生じ、胆汁うっ滞と呼ばれる状態である、胆汁や他の毒素の肝臓での蓄積を引き起こす。時間が経つにつれて、これは、肝臓と胆道の両方に瘢痕化および線維症につながる。

【0011】

10

20

30

40

50

非特異的間質性肺炎（NSIP）は、肺の小さな気嚢を取り囲み、分離する組織に影響を与えるまれな障害である。肺胞と呼ばれるこれらの気嚢は、肺と血流との間で酸素と二酸化炭素の交換が行われる場所である。間質性肺炎は、肺胞の網目状の壁が炎症を起こす疾患である。胸膜（肺および肺の個々の葉を保護し、衝撃を和らげる薄い被膜）も、炎症を起こす場合がある。NSIPには、細胞性および線維性の2つの主要な形態がある。細胞性の形態は、主に間質の細胞の炎症によって定義される。線維性の形態は、肺組織の肥厚および瘢痕によって定義される。この瘢痕化は、線維症として知られており、不可逆的である。肺組織が肥厚したり、傷付いたりすると、効果的に機能しなくなる。呼吸の効率が低下し、血中の酸素レベルが低下する。（Kim et al., Proc. Am. Thorac. Soc. (2006) 3:285-292; Lynch, D., Radiology (2001) 221:583-584; Kinder et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2007) 176:691-697)

10

【0012】

現在、患者の長期生存または症候学に影響を与えることが証明された選択肢が市場にないため、利用可能な治療過程はほとんどない。線維性疾患の治療の必要性が残っている。

【0013】

$\alpha_v\beta_6$ インテグリンは、上皮細胞内で発現し、トランスフォーミング増殖因子 β_1 （TGF β_1 ）の潜伏関連ペプチドに結合し、TGF β_1 の活性化を仲介する。その発現レベルは、肺および胆管上皮細胞への損傷後に大幅に増加し、組織の線維化において重要なインビボでの役割を果たす。レベルの上昇は、IPFおよびNSIP患者の死亡率の上昇にも関連している。

20

【0014】

原発性硬化性胆管炎（PSC）は、胆管の炎症、および胆管を減弱させる線維症を伴う。結果として生じる胆汁の腸への流れの障害は、肝硬変、ならびにその後の肝不全および肝癌などの合併症を引き起こす可能性がある。 $\alpha_v\beta_6$ の発現は、PSC患者の肝臓および胆管内で上昇する。

【0015】

本発明は、線維症の治療のために有用であり得る $\alpha_v\beta_6$ インテグリン阻害剤を提供する。

【発明の概要】

30

【0016】

$\alpha_v\beta_6$ インテグリン阻害剤であるアミノ酸化合物、これらの化合物を含有する組成物、および線維性疾患などの、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンによって仲介される疾患を治療するための方法が開示される。

【0017】

一態様では、本明細書に詳述される、式（I）の化合物、またはその任意の変形、またはその塩（例えば、その薬学的に許容される塩）が提供される。

【0018】

式（I）の化合物、または本明細書に詳述されるその任意の変形、またはその塩（例えば、その薬学的に許容される塩）と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物がさらに提供される。

40

【0019】

別の態様では、線維性疾患または状態の治療を必要とする個体（ヒトなど）において線維性疾患を治療する方法であって、治療有効量の式（I）の化合物、または本明細書に詳述されるその任意の変形、またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、線維性疾患または状態は、肺、肝臓、腎臓、心臓、皮膚、または胃腸の線維症である。他の実施形態では、線維性疾患または状態は、特発性肺線維症、間質性肺疾患、放射線誘発性肺線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性肝疾患誘発性線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎（原発性胆汁性肝

50

硬変としても知られる)、全身性硬化症関連の間質性肺疾患、強皮症(全身性硬化症としても知られる)、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、限局性分節性糸球体硬化症、慢性腎臓病、およびクローン病である。

【0020】

別の態様では、線維性疾患または状態を発症するリスクのある個体(ヒトなど)において線維性疾患または状態の発病および/または発症を遅らせる方法であって、治療有効量の式(I)の化合物、または本明細書に詳述されるその任意の変形、またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、疾患または状態は、肺、肝臓、腎臓、心臓、皮膚、または胃腸の線維症である。他の実施形態では、線維性疾患または状態は、特発性肺線維症、間質性肺疾患、放射線誘発性肺線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NAFLD)、アルコール性肝疾患誘発性線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎(原発性胆汁性肝硬変としても知られる)、全身性硬化症関連の間質性肺疾患、強皮症(全身性硬化症としても知られる)、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、限局性分節性糸球体硬化症、慢性腎臓病、およびクローン病である。

10

【0021】

線維性疾患の治療のための、式(I)の化合物、または本明細書に詳述されるその任意の変形、またはその医薬組成物も提供される。

【0022】

線維性疾患の治療のための薬剤の製造における、式(I)の化合物、または本明細書に詳述されるその任意の変形、またはその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

20

【0023】

式(I)の化合物、または本明細書に詳述されるその任意の変形、またはその薬学的に許容される塩を含むキットがさらに提供される。いくつかの実施形態では、キットは、個体の線維性疾患を治療する方法など、本明細書に記載の方法に従って使用するための説明書を含む。

【0024】

別の態様では、式(I)の化合物またはその任意の変形を作製する方法が提供される。式(I)の化合物またはその任意の変形の合成に有用な化合物中間体も提供される。

【0025】

本明細書に記載の態様および変形には、態様および変形「からなる」および/または「から本質的になる」が含まれることが理解される。

30

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】表2は、本明細書に開示される様々な化合物の化学構造を示す。場合によっては、表中の化合物番号への参照は、示される化学構造から明らかなように、化合物番号の特定の立体異性形態を示す。

【図2】表B-2は、本明細書に開示される様々な化合物の生物学的データを示す。

【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明は、とりわけ、式(I)の化合物、およびその変形、式(I)の化合物を含む医薬組成物、ならびに線維性疾患の治療においてそのような化合物および組成物を使用する方法を提供する。式(I)の化合物の塩を含む化合物および医薬組成物も提供される。

40

【0028】

定義

本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、「a」、「an」などの用語の使用は、1つ以上を指す。

【0029】

本明細書における「約」値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象にする実施形態を含む(および説明する)。例えば、「約X」に言及する説明は、

50

「X」の説明を含む。同様に、値「X」への言及は、「約X」の説明も含む。

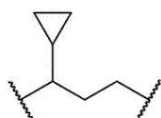
【0030】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、特に明記しない限り、指定された炭素原子の数を有する（すなわち、 $C_1 \sim C_{10}$ は、1～10個の炭素原子を意味する）飽和線形（すなわち、非分岐）もしくは分岐一価炭化水素鎖、またはそれらの組み合わせを指し、かつこれを含む。特定のアルキル基は、1～20個の炭素原子を有するもの（「 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル」）、1～10個の炭素原子を有するもの（「 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル」）、6～10個の炭素原子を有するもの（「 $C_6 \sim C_{10}$ アルキル」）、1～6個の炭素原子を有するもの（「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」）、2～6個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_6$ アルキル」）、または1～4個の炭素原子を有するもの（「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」）である。アルキル基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシルなどの基が含まれるが、これらに限定されない。

【0031】

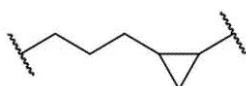
本明細書で使用される場合、「アルキレン」は、アルキルと同じであるが二価性を有する残基を指す。特定のアルキレン基は、1～20個の炭素原子を有するもの（「 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン」）、1～10個の炭素原子を有するもの（「 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン」）、6～10個の炭素原子を有するもの（「 $C_6 \sim C_{10}$ アルキレン」）、1～6個の炭素原子を有するもの（「 $C_1 \sim C_6$ アルキレン」）、1～5個の炭素原子を有するもの（「 $C_1 \sim C_5$ アルキレン」）、1～4個の炭素原子を有するもの（「 $C_1 \sim C_4$ アルキレン」）、または1～3個の炭素原子を有するもの（「 $C_1 \sim C_3$ アルキレン」）である。アルキレンの例には、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、イソプロピレン（ $-CH_2CH(CH_3)-$ ）、ブチレン（ $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$ ）、イソブチレン（ $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ）、ペンチレン（ $-CH_2(CH_2)_3CH_2-$ ）、ヘキシレン（ $-CH_2(CH_2)_4CH_2-$ ）、ヘプチレン（ $-CH_2(CH_2)_5CH_2-$ ）、オクチレン（ $-CH_2(CH_2)_6CH_2-$ ）などの基が含まれるが、これらに限定されない。アルキレンが（例えば、シクロアルキル基で）置換される場合、置換基は、二価性の部位のうちの1つではないことが理解される。例えば、シクロプロピルによるプロピレン置換は、

【化1】



を提供することができるが、

【化2】



は提供せず、波線は、二価性の部位を示す。

【0032】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、特に明記しない限り、オレフィン不飽和の少なくとも1つの部位を有し（すなわち、式 $C=C$ の少なくとも1つの部分を有する）、指定された炭素原子の数を有する（すなわち、 $C_2 \sim C_{10}$ は、2～10個の炭素原子を意味する）不飽和線形（すなわち、非分岐）もしくは分岐一価炭化水素鎖、またはそれらの組み合わせを指し、かつこれを含む。アルケニル基は、「シス」または「トランス」配置を有し得るか、あるいは「E」または「Z」配置を有し得る。特定のアルケニル基は、2～20個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル」）、6～10個の炭素

原子を有するもの（「 $C_6 \sim C_{10}$ アルケニル」）、2～8個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_8$ アルケニル」）、2～6個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」）、または2～4個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_4$ アルケニル」）である。アルケニル基の例には、エテニル（またはビニル）、プロプ-1-エニル、プロプ-2-エニル（またはアリル）、2-メチルプロプ-1-エニル、ブト-1-エニル、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、ブタ-1, 3-ジエニル、2-メチルブタ-1, 3-ジエニル、ペント-1-エニル、ペント-2-エニル、ヘクス-1-エニル、ヘクス-2-エニル、ヘクス-3-エニルなどの基が含まれるが、これらに限定されない。

【0033】

本明細書で使用される場合、「アルケニレン」は、アルケニルと同じであるが二価性を有する残基を指す。特定のアルケニレン基は、2～20個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニレン」）、2～10個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレン」）、6～10個の炭素原子を有するもの（「 $C_6 \sim C_{10}$ アルケニレン」）、2～6個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン」）、2～4個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン」）、または2～3個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン」）である。アルケニレンの例には、エテニレン（またはビニレン）（ $-CH=CH-$ ）、プロペニレン（ $-CH=CHCH_2-$ ）、1, 4-ブト-1-エニレン（ $-CH=CH-CH_2CH_2-$ ）、1, 4-ブト-2-エニレン（ $-CH_2CH=CHCH_2-$ ）、1, 6-ヘクス-1-エニレン（ $-CH=CH-(CH_2)_3CH_2-$ ）などの基が含まれるが、これらに限定されない。

【0034】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、特に明記しない限り、アセチレン不飽和の少なくとも1つの部位を有し（すなわち、式 $C \equiv C$ の少なくとも1つの部分を有する）、指定された炭素原子の数を有する（すなわち、 $C_2 \sim C_{10}$ は、2～10個の炭素原子を意味する）不飽和線形（すなわち、非分岐）もしくは分岐一価炭化水素鎖、またはそれらの組み合わせを指し、かつこれを含む。特定のアルキニル基は、2～20個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル」）、6～10個の炭素原子を有するもの（「 $C_6 \sim C_{10}$ アルキニル」）、2～8個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_8$ アルキニル」）、2～6個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」）、または2～4個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_4$ アルキニル」）である。アルキニル基の例には、エチニル（またはアセチレニル）、プロプ-1-イニル、プロプ-2-イニル（またはプロパルギル）、ブト-1-イニル、ブト-2-イニル-3-イニルなどの基が含まれるが、これらに限定されない。

【0035】

本明細書で使用される場合、「アルキニレン」は、アルキニルと同じであるが二価性を有する残基を指す。特定のアルキニレン基は、2～20個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニレン」）、2～10個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレン」）、6～10個の炭素原子を有するもの（「 $C_6 \sim C_{10}$ アルキニレン」）、2～6個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_6$ アルキニレン」）、2～4個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_4$ アルキニレン」）、または2～3個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_3$ アルキニレン」）である。アルキニレンの例には、エチニレン（またはアセチレニレン）（ $-C \equiv C-$ ）、プロピニレン（ $-C \equiv CCH_2-$ ）などの基が含まれるが、これらに限定されない。

【0036】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、特に明記しない限り、指定された炭素原子の数を有する（すなわち、 $C_3 \sim C_{10}$ は、3～10個の炭素原子を意味する）飽和環状一価炭化水素構造を指し、かつこれを含む。シクロアルキルは、シクロヘキシルなどの1つの環、またはアダマンチルなどの複数の環からなり得る。2つ以上の環を含むシクロアルキルは、融合され得、スピロであり得、もしくは架橋され得るか、またはそれらの組み合わせであり得る。特定のシクロアルキル基は、3～12個の環状炭素原子を有す

るものである。好ましいシクロアルキルは、3～8個の環状炭素原子を有するか（「C₃～C₈シクロアルキル」）、3～6個の炭素原子を有するか（「C₃～C₆シクロアルキル」）、または3～4個の環状炭素原子を有する（「C₃～C₄シクロアルキル」）環状炭化水素である。シクロアルキルの例には、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、ノルボルニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0037】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキレン」は、シクロアルキルと同じであるが二価性を有する残基を指す。シクロアルキレンは、融合され得、スピロであり得、もしくは架橋され得るか、またはそれらの組み合わせであり得る1つの環または複数の環からなり得る。特定のシクロアルキレン基は、3～12個の環状炭素原子を有するものである。好ましいシクロアルキレンは、3～8個の環状炭素原子を有する（「C₃～C₈シクロアルキレン」）、3～6個の炭素原子を有する（「C₃～C₆シクロアルキレン」）、または3～4個の環状炭素原子を有する（「C₃～C₄シクロアルキレン」）環状炭化水素である。シクロアルキレンの例には、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、ノルボルネンなどが含まれるが、これらに限定されない。シクロアルキレンは、同じ環炭素原子（例えば、1,1-シクロプロピレン）または異なる環炭素原子（例えば、1,2-シクロプロピレン）を介して残りの構造に付着し得る。シクロアルキレンが2個の異なる環炭素原子を介して残りの構造に付着するとき、接続結合は、互いにシスまたはトランスであり得る（例えば、シス-1,2-シクロプロピレンまたはトランス-1,2-シクロプロピレン）。結合点が指定されていない場合、部分には、任意の化学的に可能な付着が含まれ得る。例えば、シクロプロピレンは、1,1-シクロプロピレンもしくは1,2-シクロプロピレン（例えば、シス-1,2-シクロプロピレン、トランス-1,2-シクロプロペン、もしくはそれらの混合物）、またはそれらの混合物を示し得る。

【0038】

「シクロアルケニル」は、特に明記しない限り、オレフィン不飽和の少なくとも1つの部位を有し（すなわち、式C=Cの少なくとも1つの部分を有する）、指定された炭素原子の数を有する（すなわち、C₃～10は、3～10個の炭素原子を意味する）不飽和環状非芳香族一価炭化水素構造を指し、かつこれを含む。シクロアルケニルは、シクロヘキセニルなどの1つの環、またはノルボルネニルなどの複数の環からなり得る。好ましいシクロアルケニルは、3～8個の環状炭素原子を有する不飽和環状炭化水素（「C₃～C₈シクロアルケニル」）である。シクロアルケニル基の例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ノルボルネニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0039】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニレン」は、シクロアルケニルと同じであるが二価性を有する残基を指す。

【0040】

本明細書で使用される場合、「アリール」または「Ar」は、単一の環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフタリルもしくはアンスリル）を有する不飽和芳香族炭素環基を指し、これらの縮合環は、芳香族であってもなくてもよいが、但し、複数の縮合環構造内の少なくとも1つの環が芳香族であることを条件とする。特定のアリール基は、6～14個の環状炭素原子を有するもの（「C₆～C₁₄アリール」）である。少なくとも1つの環が非芳香族である2つ以上の環を有するアリール基は、芳香環位置または非芳香環位置のいずれかで親構造に接続され得る。一変形態態では、少なくとも1つの環が非芳香族である2つ以上の環を有するアリール基は、芳香環位置で親構造に接続されている。

【0041】

本明細書で使用される場合、「アリーレン」は、アリールと同じであるが二価性を有す

10

20

30

40

50

る残基を指す。特定のアリーレン基は、6～14個の環状炭素原子（「C₆～C₁₄アリーレン」）を有するものである。

【0042】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、1～14個の環状炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄などのヘテロ原子を含むがこれらに限定されない、少なくとも1個の環状ヘテロ原子とを有する、不飽和芳香族環状基を指す。ヘテロアリール基は、単一の環（例えば、ピリジル、フリル）または複数の縮合環（例えば、インドリジニル、ベンゾチエニル）を有し得、これらの縮合環は、炭素環式であり得るか、または1個以上の環状ヘテロ原子を含有し得、芳香族であってもなくてもよいが、但し、複数の縮合環構造内の少なくとも1つの環が芳香族であること、および少なくとも1個の環状ヘテロ原子を含有することの両方を条件とする。特定のヘテロアリール基は、1～12個の環状炭素原子、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～6個の環状ヘテロ原子を有する5～14員環、1～8個の環状炭素原子、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する5～10員環、または1～5個の環状炭素原子、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する5、6、もしくは7員環である。一変形形態では、特定のヘテロアリール基は、1～6個の環状炭素原子、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する単環式芳香族5、6、または7員環である。別の変形形態では、特定のヘテロアリール基は、1～12個の環状炭素原子、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～6個の環状ヘテロ原子を有する多環芳香環である。少なくとも1つの環が非芳香族である2つ以上の環を有するヘテロアリール基は、芳香環位置または非芳香環位置のいずれかで親構造に接続され得る。一変形形態では、少なくとも1つの環が非芳香族である2つ以上の環を有するヘテロアリール基は、芳香環位置で親構造に接続されている。ヘテロアリール基は、環炭素原子または環ヘテロ原子で親構造に接続され得る。

【0043】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリーレン」は、ヘテロアリールと同じであるが二価性を有する残基を指す。

【0044】

本明細書で使用される場合、「複素環」、「複素環式」、または「ヘテロシクリル」は、1～14個の環状炭素原子、ならびに窒素、硫黄、または酸素などの1～6個の環状ヘテロ原子を有する飽和または不飽和非芳香族環状基を指す。複素環基は、単一の環（例えば、ピロリジニル）または複数の縮合環（例えば、デカヒドロイソキノリン-1-イル）を有し得、これらの縮合環は、芳香族であってもなくてもよく、炭素環式であり得るか、または1個以上の環状ヘテロ原子を含有し得るが、ヘテロアリール環は除外される。2つ以上の環を含む複素環は、融合され得、架橋され得、もしくはスピロであり得るか、またはそれらの任意の組み合わせであり得る。融合環系では、融合環のうちの1つ以上の縮合環は、シクロアルキルまたはアリールであり得るが、ヘテロアリール基は除外される。ヘテロシクリル基は、独立して、本明細書に記載の1つ以上の置換基で任意に置換され得る。特定のヘテロシクリル基は、1～13個の環状炭素原子、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～6個の環状ヘテロ原子を有する3～14員環、1～11個の環状炭素原子、ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～6個の環状ヘテロ原子を有する3～12員環、1～9個の環状炭素原子、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する3～10員環、1～7個の環状炭素、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する3～8員環窒素、または1～5つの環状炭素原子、ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する3～6員環である。一変形形態では、ヘテロシクリルは、1～2、1～3、1～4、1～5、または1～6個の環状炭素原子、ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～2、1～3、または1～4個の環状ヘテロ原子を有する単環式3、4、5、6、または7員環

を含む。別の変形形態では、ヘテロシクリルは、1～12個の環状炭素原子、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択されるおよび1～6個の環状ヘテロ原子を有する多環式非芳香族環を含む。

【0045】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリレン」は、ヘテロシクリルと同じであるが二価性を有する残基を指す。

【0046】

「ハロ」または「ハロゲン」は、原子番号9～85を有する第17族の元素を指す。好ましいハロ基には、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素のラジカルが含まれる。残基が1つ以上のハロゲンで置換されている場合、それは、「ハロ」という接頭辞を使用することによって言及され得、例えば、ハロアリール、ハロアルキルなどは、1つ以上のハロ基で置換されたアリールおよびアルキルを指し、この場合、2つ以上のハロ基は、同じハロゲンである場合があるが、必ずしも同じである必要はない。残基が2つ以上のハロゲンで置換されている場合、それは、付着したハロゲン部分の数に対応する接頭辞を使用することによって言及され得、例えば、ジハロアリール、ジハロアルキル、トリハロアリールなどは、同じハロゲンである場合があるが、必ずしも同じである必要はない、2つ（「ジ」）または3つ（「トリ」）のハロ基で置換されたアリールおよびアルキルを指し、したがって、4-クロロ-3-フルオロフェニルは、ジハロアリールの範囲内にある。各水素がハロ基で置換されたアルキル基は、「ペルハロアルキル」と称される。好ましいハロアルキル、例えば、ペルハロアルキル基は、トリフルオロメチル（ $-CF_3$ ）である。同様に、「ペルハロアルコキシ」は、ハロゲンが、アルコキシ基のアルキル部分を構成する炭化水素中の各Hの代わりをするアルコキシ基を指す。ペルハロアルコキシ基の例は、トリフルオロメトキシ（ $-OCF_3$ ）である。

【0047】

「カルボニル」は、基 $C=O$ を指す。

【0048】

「チオカルボニル」は、基 $C=S$ を指す。

【0049】

「オキソ」は、部分 $=O$ を指す。

【0050】

「D」は、重水素（ ^2H ）を指す。

【0051】

「Boc」は、tert-ブチルオキシカルボニルを指す。

【0052】

「Cbz」は、カルボキシベンジルを指す。

【0053】

「HATU」は、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートを指す。

【0054】

「BOP」は、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を指す。

【0055】

「PyBOP」は、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを指す。

【0056】

特に指定しない限り、「任意に置換された」は、基が非置換であり得るか、または置換基が同じであるか、もしくは異なり得るその基について列挙された置換基のうちの1つ以上（例えば、1、2、3、4、もしくは5）によって置換され得ることを意味する。一実施形態では、任意に置換された基は、1つの置換基を有する。別の実施形態では、任意に置換された基は、2つの置換基を有する。別の実施形態では、任意に置換された基は、3

10

20

30

40

50

つの置換基を有する。別の実施形態では、任意に置換された基は、4つの置換基を有する。いくつかの実施形態では、任意に置換された基は、1～2、1～3、1～4、1～5、2～3、2～4、または2～5つの置換基を有する。一実施形態では、任意に置換された基は、置換されていない。

【0057】

特に明記しない限り、本明細書で使用される場合、「個体」は、霊長類、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、またはげっ歯類を含むがこれらに限定されない、哺乳動物を意図する。一変形態では、個体は、ヒトである。

【0058】

本明細書で使用される場合、「治療」または「治療すること」は、臨床結果を含む有益なまたは望ましい結果を得るためのアプローチである。本発明の目的のために、有益なまたは望ましい結果には、疾患に起因するもう1つの症状の減少、疾患の程度の減少、疾患の安定化（例えば、疾患の悪化の予防もしくは遅延）、疾患の蔓延の予防もしくは遅延、疾患の発生もしくは再発の遅延、疾患の進行の遅延もしくは減速、病状の改善、疾患の寛解（部分的もしくは全体的にかかわらず）の提供、疾患を治療するために必要な1つ以上の他の薬の用量の減少、別の薬の効果の増強、疾患の進行の遅延、生活の質の向上、および／または生存の延長のうちの1つ以上が含まれるが、これらに限定されない。「治療」には、線維症の病理学的結果の軽減も包含される。本発明の方法は、治療のこれらの態様のうちのいずれか1つ以上を企図する。

【0059】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、所与の治療形態で有効であるべき、本発明の化合物のそのような量を意図する。当技術分野で理解されているように、有効量は、1回以上の用量であり得、すなわち、所望の治療エンドポイントを達成するために、単回投与または複数回投与が必要とされ得る。有効量は、1つ以上の治療薬（例えば、化合物、またはその薬学的に許容される塩）を投与する状況で考慮されてもよく、単一の薬剤は、1つ以上の他の薬剤と併せて、望ましいまたは有益な結果が達成され得るか、または達成される場合、有効量で与えられることが考慮されてもよい。同時投与される化合物のうちのいずれかの好適な用量は、化合物の複合作用（例えば、相加効果または相乗効果）のために、任意に低下させることができる。

【0060】

「治療有効量」は、所望の治療結果を生み出すのに十分な化合物またはその塩の量を指す。

【0061】

本明細書で使用される場合、「単位剤形」は、単位投与量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体に関連して所望の治療効果を生み出すように計算された所定量の有効成分を含有する。単位剤形は、単回療法または併用療法を含有し得る。

【0062】

本明細書で使用される場合、「制御放出」という用語は、薬物の放出が即時ではない薬物含有製剤またはその画分を指し、すなわち、「制御放出」製剤では、投与は、薬物の吸収プールへの即時放出をもたらさない。この用語は、長期間にわたって薬物化合物を徐々に放出するように設計されたデポー製剤を包含する。制御放出製剤は、多種多様な薬物送達システムを含むことができ、それは一般に、薬物化合物を、所望の放出特性（例えば、pH依存性もしくは非pH依存性溶解度、異なる程度の水溶性など）を有する担体、ポリマー、または他の化合物と混合すること、および所望の送達経路に従って混合物を製剤化すること（例えば、コーティングされたカプセル、移植可能ナリザーバー、生分解性カプセルを含有する注射可能な溶液など）を伴う。

【0063】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」または「薬理学的に許容される」とは、生物学的にまたは他の方法で有害ではない材料を意味し、例えば、材料は、いかなる重大な望ましくない生物学的効果も引き起こしたり、それが含有されている組成物の他

10

20

30

40

50

の成分のうちのいずれかと有害な方法で相互作用したりすることなく、患者に投与される医薬組成物に組み込まれ得る。薬学的に許容される担体または賦形剤は、好ましくは、毒物学および製造試験の必要な基準を満たしており、かつ／または米国食品医薬品局によって作製された不活性成分指針に含まれる。

【0064】

「薬学的に許容される塩」は、遊離（非塩）化合物の生物学的活性のうちの少なくとも一部を保持し、かつ薬物または医薬として個体に投与することができる塩である。そのような塩には、例えば、（１）塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で形成されるか、または酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸などの有機酸で形成される酸付加塩、（２）親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンによって置換されたとき、または有機塩基と調和するときのいずれかで形成される塩、が含まれる。許容される有機塩基には、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などが含まれる。塩の調製に使用され得る、許容される無機塩基には、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが含まれる。薬学的に許容される塩は、製造プロセスにおいてその場で、または本発明の精製された化合物をその遊離酸もしくは塩基形態で、それぞれ好適な有機もしくは無機の塩基もしくは酸と別々に反応させ、その後の精製の間に形成された塩を単離することによって調製することができる。

【0065】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」という用語は、本発明の化合物を有効成分として含有する錠剤などの、薬物または医薬品の製造に使用され得る不活性（i n e r t）または不活性（i n a c t i v e）物質を意味する。結合剤、崩壊剤、コーティング、圧縮／カプセル化助剤、クリームもしくはローション、潤滑剤、非経口投与用の溶液、チュアブル錠の材料、甘味料もしくは香料、懸濁剤／ゲル化剤、または湿式造粒剤として使用される任意の物質を含むがこれらに限定されない、様々な物質が賦形剤という用語によって包含され得る。結合剤には、例えば、カルボマー、ポビドン、キサンタンガムなどが含まれ、コーティングには、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルトデキストリン、腸溶コーティングなどが含まれ、圧縮／カプセル化助剤には、例えば、炭酸カルシウム、デキストロース、フルクトース d c（d c = 「直接圧縮可能」）、蜂蜜 d c、ラクトース（無水物または一水和物、任意にアスパルテム、セルロース、または微結晶性セルロースと組み合わせて）、デンプン d c、スクロースなどが含まれ、崩壊剤には、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ジェランガム、デンプングリコール酸ナトリウムなどが含まれ、クリームまたはローションには、例えば、マルトデキストリン、カラギーナンなどが含まれ、潤滑剤には、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどが含まれ、チュアブル錠の材料には、例えば、デキストロース、フルクトース d c、ラクトース（一水和物、任意にアスパルテムまたはセルロースと組み合わせて）などが含まれ、懸濁剤／ゲル化剤には、例えば、カラギーナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンガムなどが含まれ、甘味料には、例えば、アスパルテム、デキストロース、フルクトース d c、ソルビトール、スクロース d c などが含まれ、湿式造粒剤には、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶性セルロースなどが含まれる。

【0066】

特に明記しない限り、「実質的に純粋」は、１０％以下の不純物を含有する組成物、例えば、約９％、７％、５％、３％、１％、０．５％未満の不純物を含む組成物を意図する。

【0067】

本明細書で「含む」として説明される態様および実施形態には、実施形態「からなる」および実施形態「から本質的になる」が含まれることが理解される。

【0068】

組成物が列挙された成分「から本質的になる」として説明される場合、組成物は、明示

的に列挙された成分を含有し、微量不純物などの、治療される疾患または状態に実質的に影響を与えない他の成分を含有し得る。しかしながら、組成物は、明示的に列挙された成分以外に、治療される疾患もしくは状態に実質的に影響を与えるいかなる他の成分も含有しないか、または組成物が、治療される疾患もしくは状態に実質的に影響を与える列挙されたものの以外の追加の成分を含有する場合、組成物は、治療される疾患もしくは状態に実質的に影響を与えるそれらの追加の成分の十分な濃度もしくは量含有しない。方法が列挙されたステップから「本質的になる」として説明される場合、方法は、列挙されたステップを含有し、治療される疾患または状態に実質的に影響を与えない他のステップを含有し得るが、方法は、明示的に列挙されたものの以外の治療される疾患または状態に実質的に影響を与えるいかなる他のステップも含有しない。

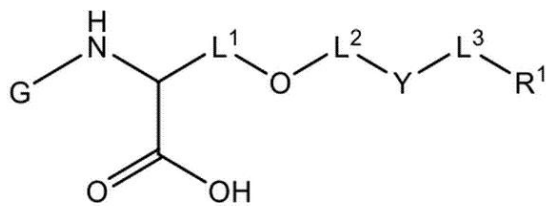
10

【0069】

化合物

一態様では、式 (I) の化合物、

【化3】



(I)、

20

またはその塩が提供され、式中、

R^1 が、 R^4 によって任意に置換された 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル、 R^4 によって任意に置換された 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル、 R^4 によって任意に置換された 6-アミノピリジン-2-イル、または R^4 によって任意に置換された (ピリジン-2-イル) アミノであり、

G が、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ または R^3 であり、

R^2 が、 R^{2a} によって任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 R^{2b} によって任意に置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 R^{2c} によって任意に置換された 3~12 員ヘテロシクリル、 R^{2d} によって任意に置換された $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール、 R^{2e} によって任意に置換された 5~10 員ヘテロアリール、 $-\text{OR}^{2f}$ 、または $-\text{NR}^{2g}\text{R}^{2h}$ であり、

30

R^3 が、 R^{3a} によって任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 R^{3b} によって任意に置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 R^{3c} によって任意に置換された 3~12 員ヘテロシクリル、 R^{3d} によって任意に置換された $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール、または R^{3e} によって任意に置換された 5~10 員ヘテロアリールであり、

L^1 が、 R^4 によって任意に置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキレンであり、

L^2 が、結合または R^4 によって任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキレンであり、

L^3 が、 R^4 によって任意に置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキレンであり、

Y が、結合または Y^a によって任意に置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ シクロアルキレンであり、

R^{2f} が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、3~12 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール、または 5~10 員ヘテロアリールであり、 R^{2f} の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、3~12 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール、および 5~10 員ヘテロアリールが、独立して、 R^{2i} によって任意に置換されており、

40

R^{2g} および R^{2h} が、各々独立して、水素、重水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、3~12 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール、または 5~10 員ヘテロアリールであり、 R^{2g} および R^{2h} の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、3~12 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール、および 5~10 員ヘテロアリールが、独立して、 R^{2j} によって任意に置換されており、

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2i} 、 R^{2j} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、および Y^a が、独立して、オキソまたは R^4 であり、

50

各 R^4 が、独立して、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C=NH(OR^5)$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)_2NR^6R^7$ 、または $-P(O)(OR^5)(OR^6)$ であり、 R^4 の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、および5～10員ヘテロアリールが、独立して、 R^{4a} によって任意に置換されており、

10

各 R^{4a} が、独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)OR^{10}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{4a} の3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、および $C_1 \sim C_6$ アルキルが、独立して、 R^{4b} によって任意に置換されており、

各 R^{4b} が、独立して、重水素、オキソ、 $-OH$ 、 $-O(^2H)$ 、ハロゲン、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(^2H)$ 、もしくはオキソで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

20

各 R^5 が、独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、または3～10員ヘテロシクリルであり、 R^5 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および3～10員ヘテロシクリルが、各々独立して、 R^{5a} によって任意に置換されており、

各 R^{5a} が、独立して、ハロゲン、重水素、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ 、3～12員ヘテロシクリル、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(^2H)$ 、もしくはオキソによって任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

30

各 R^6 が、独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、 R^6 の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが、独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(^2H)$ 、もしくはオキソによって任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意に置換されており、

各 R^7 が、独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、 R^7 の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが、独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(^2H)$ 、もしくはオキソによって任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意に置換されており、

40

あるいは、 R^6 および R^7 が、それらが付着した原子と一緒に、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、または重水素、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、もしくは $-O(^2H)$ によって任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意に置換された3～10員ヘテロシクリルを形成し、

50

各 R^8 が、独立して、水素；重水素；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル；または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

各 R^9 が、独立して、水素；重水素；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル；または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

各 R^{10} が、独立して、水素；重水素；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル；または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

各 R^{11} が、独立して、水素；重水素；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル；または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

各 R^{12} が、独立して、水素；重水素；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル；または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

あるいは、 R^{11} および R^{12} が、それらが付着した原子と一緒にあって、重水素、ハロゲン、オキソ、または重水素、オキソ、もしくはハロゲンによって任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意に置換された 3 ～ 6 員ヘテロシクリルを形成する。

【0070】

一変形形態では、 CO_2H および $N(H)G$ 部分を有する炭素が「S」配置にある、式 (I) の化合物、またはその塩が提供される。別の変形形態では、 CO_2H および $N(H)G$ 部分を有する炭素が「R」配置にある、式 (I) の化合物、またはその塩が提供される。所与の化合物のラセミまたは非ラセミ混合物、および異なる化学式の 2 つ以上の化合物の混合物を含む、式 (I) の化合物の混合物も包含される。

【0071】

本明細書の説明では、部分のすべての説明、変形形態、実施形態、または態様は、説明のありとあらゆる組み合わせが具体的かつ個別に列挙されているかのように、他の部分のすべての説明、変形形態、実施形態、または態様と組み合わせることができることが理解される。例えば、式 (I) の G に関して本明細書で提供されるすべての説明、変形形態、実施形態、または態様は、ありとあらゆる組み合わせが具体的かつ個別に列挙されているかのように、 L^1 、 L^2 、Y、 L^2 、および／または R^1 のすべての説明、変形形態、実施形態、または態様と組み合わせることができる。式 (I) のすべての説明、変形形態、実施形態または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される他の式に等しく適用され、ありとあらゆる説明、変形形態、実施形態、または態様がすべての式について別個かつ個別に列挙されているかのように等しく説明されることも理解される。例えば、式 (I) のすべての説明、変形形態、実施形態、または態様は、該当する場合、本明細書に詳述される式 (IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、および (Vb-2) のいずれにも等しく適用され、ありとあらゆる説明、変形形態、実施形態、または態様がすべての式について別個かつ個別に列挙されているかのように等しく説明される。

【0072】

式 (I) の化合物、またはその塩のいくつかの実施形態では、 L^1 は、非置換の $C_2 \sim C_4$ アルキレンである。特定の変形形態では、 L^1 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ である。別の変形形態では、 L^1 は、 $-CH_2-CH_2-$ である。

【0073】

式(I)の化合物、またはその塩のいくつかの実施形態では、 $-L^2-$ は、結合である。

【0074】

式(I)の化合物、またはその塩のいくつかの実施形態では、 $-Y-$ は、結合である。

【0075】

式(I)の化合物、またはその塩のいくつかの実施形態では、 $-Y-$ は、 C_3-C_4 シクロアルキレンである。一態様では、 Y は、 C_3 シクロアルキレンである。別の態様では、 Y は、 C_4 シクロアルキレンである。一変形態では、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキレンの L^2 および L^3 への結合点は、同じ炭素原子を介したものである(例えば、

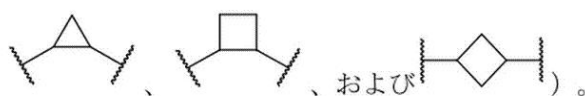
【化4】



10

別の変形態では、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキレンの L^2 および L^3 への結合点は、2個の異なる炭素原子を介したものである(例えば、

【化5】



20

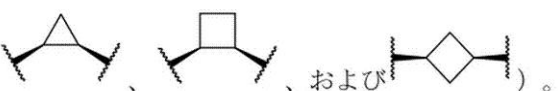
別の変形態では、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキレンの L^2 および L^3 への結合点が2個の異なる炭素原子を介したものである場合、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキレンで導入される立体化学は、トランスである(例えば、

【化6】



別の変形態では、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキレンの L^2 および L^3 への結合点が2個の異なる炭素原子を介したものである場合、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキレンで導入される立体化学は、シスである(例えば、

【化7】



30

【0076】

式(I)の化合物、またはその塩のいくつかの実施形態では、 R^{2g} 、 R^{2h} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、または R^{12} のうちの少なくとも1つは、重水素である。

【0077】

式(I)の化合物、またはその塩のいくつかの実施形態では、 $-L^2-Y-L^3-$ は、一緒になって、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_3CH_2-$ 、

40

【化 8】



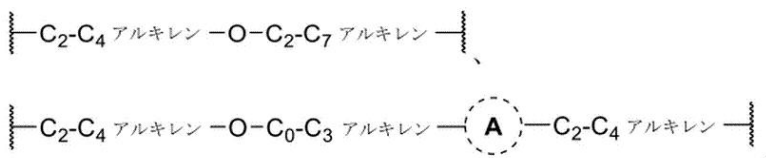
からなる群から選択される部分を形成し、式中、波線が、親分子への付着点を示す。

【0078】

式 (I) の化合物、またはその塩のいくつかの実施形態では、 $-L^1-O-L^2-Y-L^3-$ は、一緒になって、

10

【化 9】



(式中、

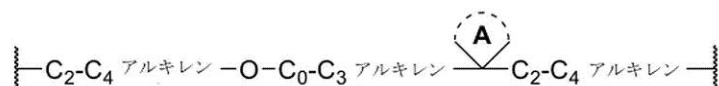
【化 10】



20

が、 Y^a によって任意に置換された $C_3 \sim C_5$ シクロアルキレンである)、および

【化 11】



(式中、

【化 12】



30

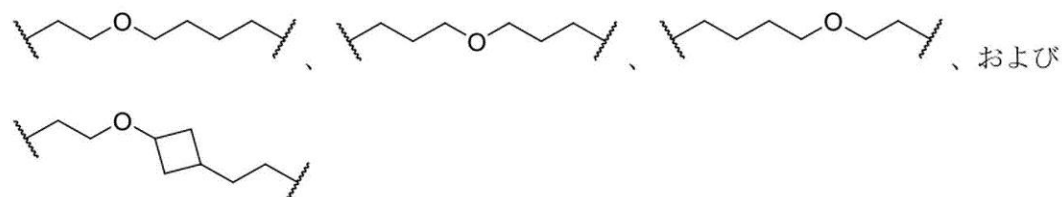
が、 Y^a によって任意に置換された $C_3 \sim C_5$ シクロアルキレンである) からなる群から選択される部分を形成する。

【0079】

式 (I) の化合物、またはその塩のいくつかの実施形態では、 $-L^1-O-L^2-Y-L^3-$ は、一緒になって、

【化 13】

40

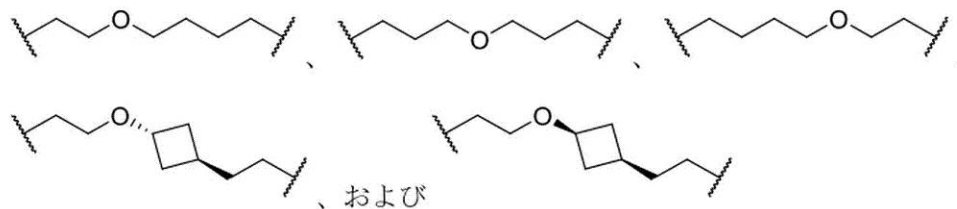


からなる群から選択される部分を形成する。

別の変形形態では、 $-L^1-O-L^2-Y-L^3-$ は、一緒になって、

50

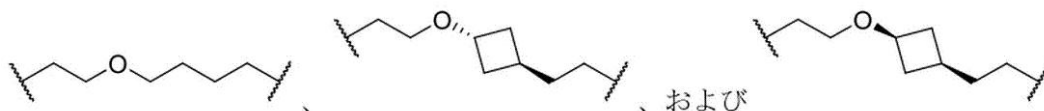
【化 1 4】



からなる群から選択される部分を形成する。

別の特定の変形形態では、 $-L^1-O-L^2-Y-L^3-$ は、一緒になって、

【化 1 5】



からなる群から選択される部分を形成する。

【0080】

一実施形態では、式 (I) の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 Y が、結合であり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式 (I) の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 Y が、結合であり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式 (I) の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 Y が、1, 3-シクロブチルであり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式 (I) の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 Y が、シス-1, 3-シクロブチルであり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式 (I) の化合物、またはその塩が提供さ

れ、式中、 R^1 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 Y が、トランス-1, 3-シクロブチルであり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式(I)の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 Y が、結合であり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-R^3$ であり、 R^3 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式(I)の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 Y が、結合であり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-R^3$ であり、 R^3 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式(I)の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 Y が、結合であり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-R^3$ であり、 R^3 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式(I)の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 Y が、1, 3-シクロブチルであり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-R^3$ であり、 R^3 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式(I)の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 Y が、シス-1, 3-シクロブチルであり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-R^3$ であり、 R^3 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式(I)の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 Y が、トランス-1, 3-シクロブチルであり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-R^3$ であり、 R^3 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。この段落に記載の個々の先行する各実施形態について、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子が、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、例えば、 $-CF_3$ で置換されているもの；2個のアリール環原子が、独立して、ハロゲンで置換されているもの；および2個または3個のヘテロアリール環原子が、独立して、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、メチルで置換されているもののうちの1つである、さらなる実施形態が開示される。さらに、様々な実施形態では、この段落に記載の先行する各実施形態は、式(I)によって表される化合物およびその塩から除外され得る。

【0081】

一実施形態では、式（I）の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 Y が、結合であり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式（I）の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、 Y が、結合であり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式（I）の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 Y が、結合であり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式（I）の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 Y が、1, 3-シクロブチルであり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式（I）の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 Y が、シス-1, 3-シクロブチルであり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式（I）の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 Y が、トランス-1, 3-シクロブチルであり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている。一実施形態では、式（I）の化合物、またはその塩が提供され、式中、 R^1 が、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルであり、 L^1 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 Y が、結合であり、 L^3 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 G が、 $-R^3$ であり、 R^3 が、6員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環であり、 R^2 の置換可能な環原子のうち、1個の飽和環原子、または2個もしくは3個の不飽和環原子が、独立し

10

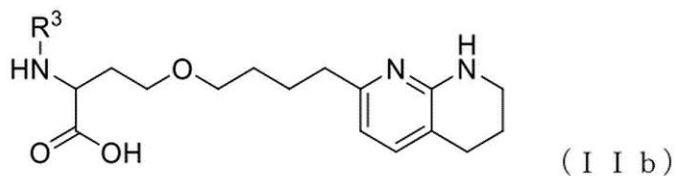
20

30

40

50

【化 17】

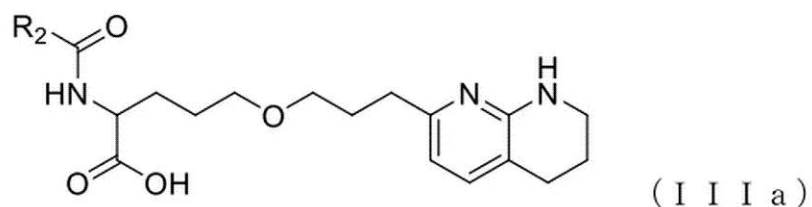


のものであるか、またはその塩であり、 R^3 は、式 (I) について定義されている通りである。

【0084】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I I a)、

【化 18】

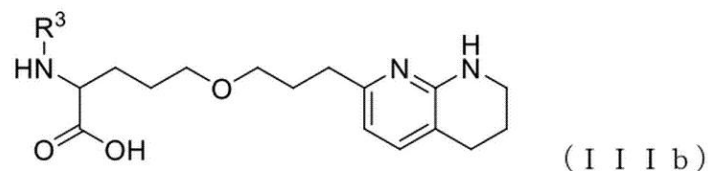


のものであるか、またはその塩であり、 R^2 は、式 (I) について定義されている通りである。

【0085】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I I b)、

【化 19】

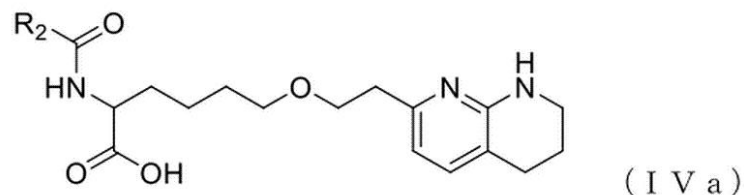


のものであるか、またはその塩であり、 R^3 は、式 (I) について定義されている通りである。

【0086】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I V a)、

【化 20】



のものであるか、またはその塩であり、 R^2 は、式 (I) について定義されている通りである。

【0087】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I V b)、

10

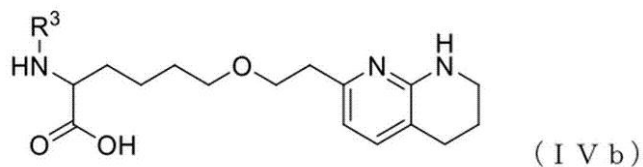
20

30

40

50

【化 2 1】

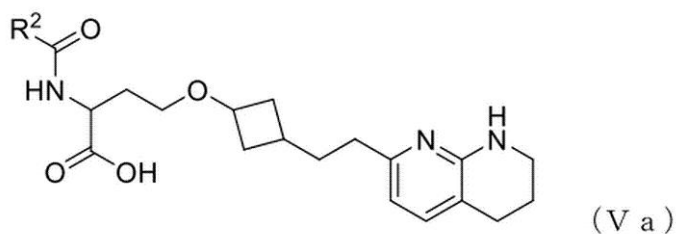


のものであるか、またはその塩であり、 R^3 は、式 (I) について定義されている通りである。

【0088】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (Va)、

【化 2 2】

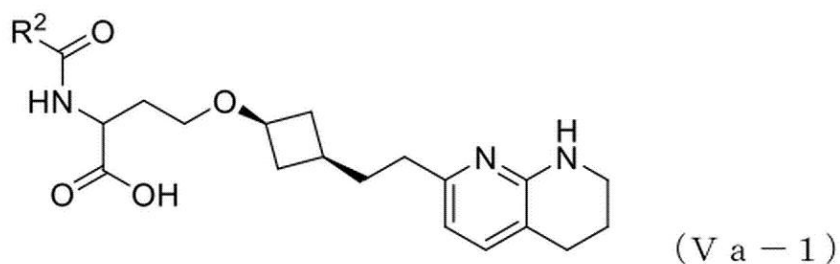


のものであるか、またはその塩であり、 R^2 は、式 (I) について定義されている通りである。

【0089】

いくつかの実施形態では、式 (Va) の化合物は、式 (Va-1)、

【化 2 3】

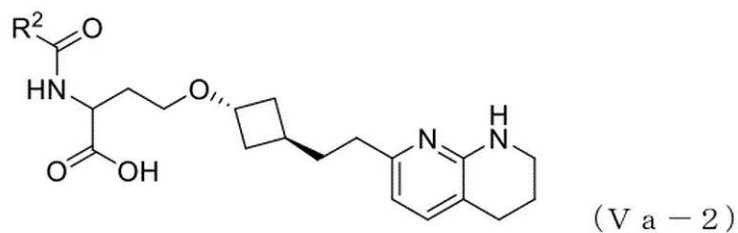


のものであるか、またはその塩であり、 R^2 は、式 (I) について定義されている通りである。

【0090】

いくつかの実施形態では、式 (Va) の化合物は、式 (Va-2)、

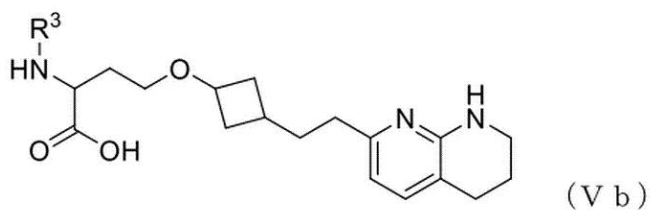
【化 2 4】



のものであるか、またはその塩であり、 R^2 は、式 (I) について定義されている通りである。

【0091】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (V b)、
【化 2 5】

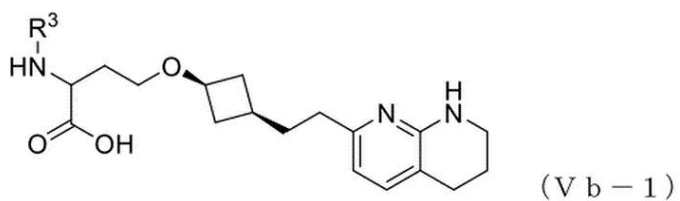


のものであるか、またはその塩であり、 R^3 は、式 (I) について定義されている通りである。

10

【0092】

いくつかの実施形態では、式 (V b) の化合物は、式 (V b-1)、
【化 2 6】

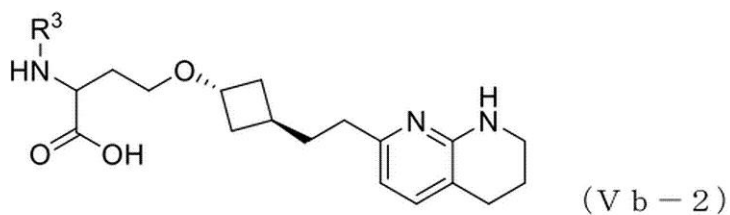


20

のものであるか、またはその塩であり、 R^3 は、式 (I) について定義されている通りである。

【0093】

いくつかの実施形態では、式 (V b) の化合物は、式 (V b-2)、
【化 2 7】



30

のものであるか、またはその塩であり、 R^3 は、式 (I) について定義されている通りである。

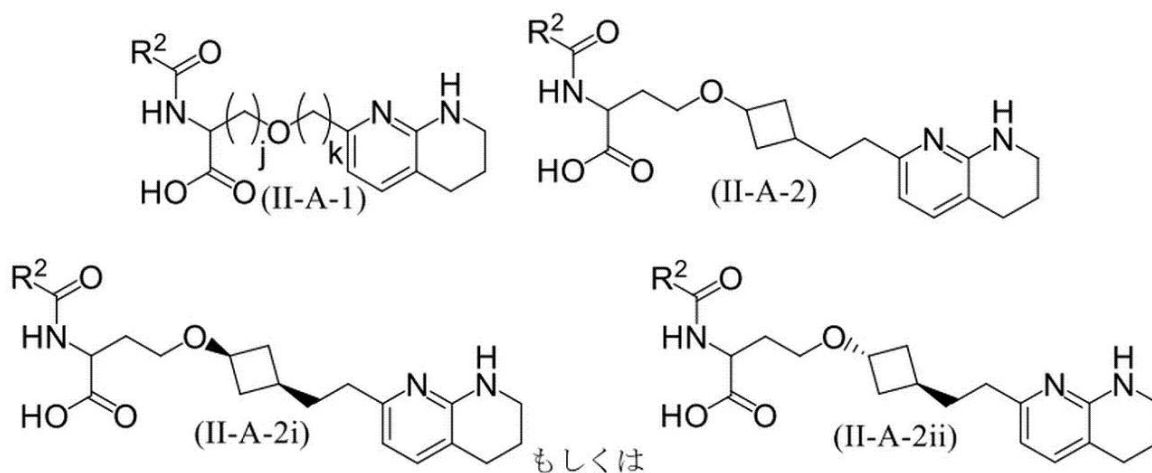
【0094】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式、

40

50

【化 2 8】



10

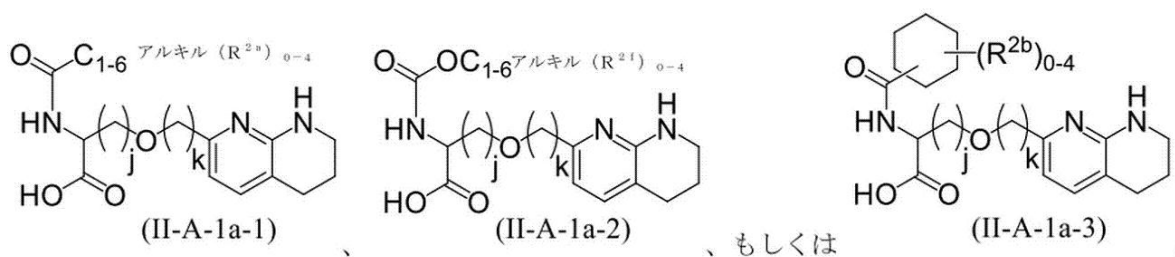
のものであり、式中、j および k がそれぞれ、2 および 4、3 および 3、または 4 および 2 であるか、
またはその塩である。

【0095】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式、

20

【化 2 9】



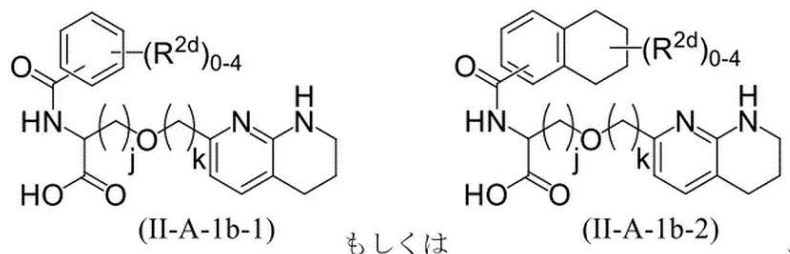
のものであるか、またはその塩である。

30

【0096】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式、

【化 3 0】



40

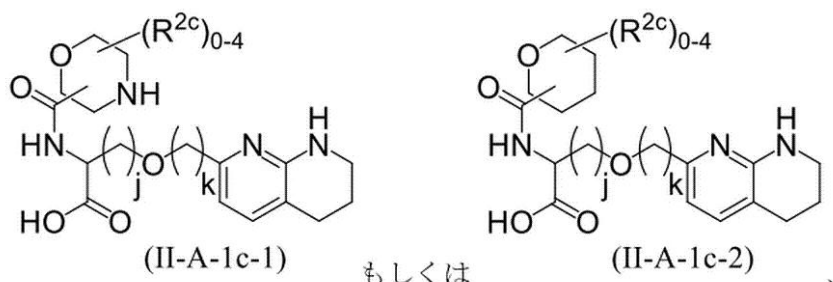
のものであるか、またはその塩である。

【0097】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式、

50

【化 3 1】



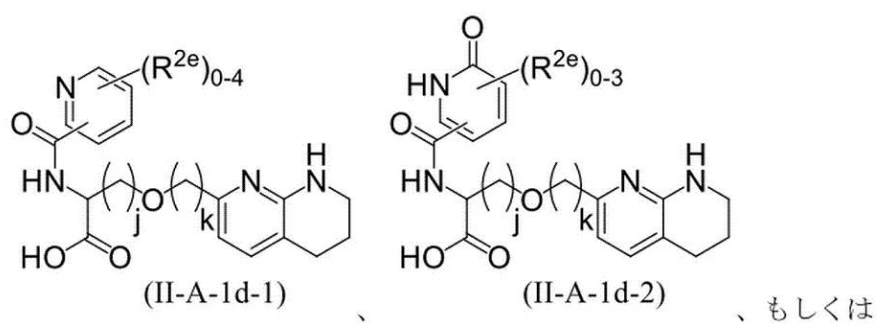
10

のものであるか、またはその塩である。

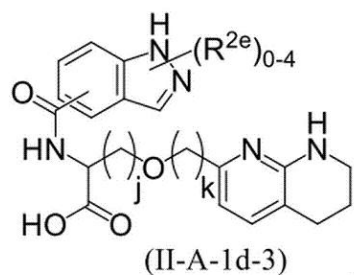
【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式、

【化 3 2】



20



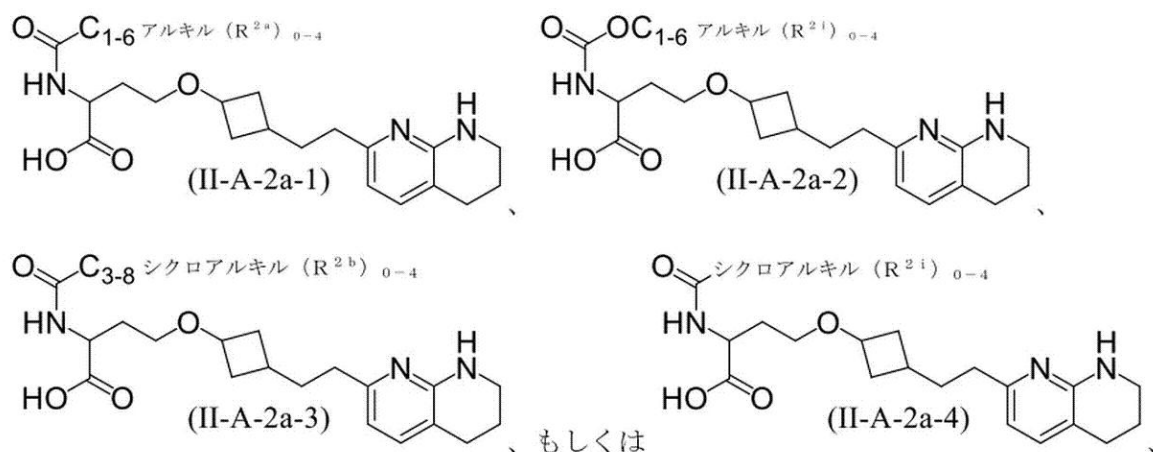
30

のものであるか、またはその塩である。

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式、

【化 3 3】



40

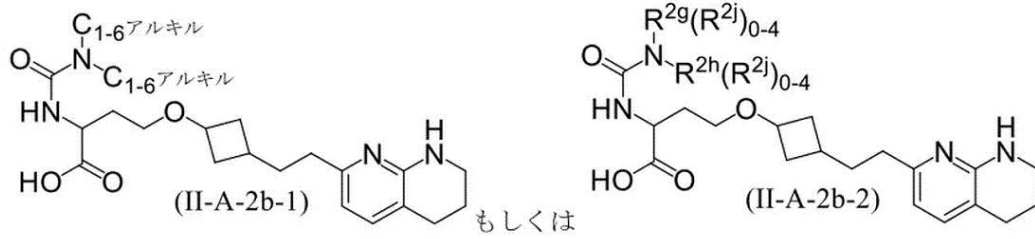
50

のものであるか、またはその塩である。

【0100】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式、

【化34】



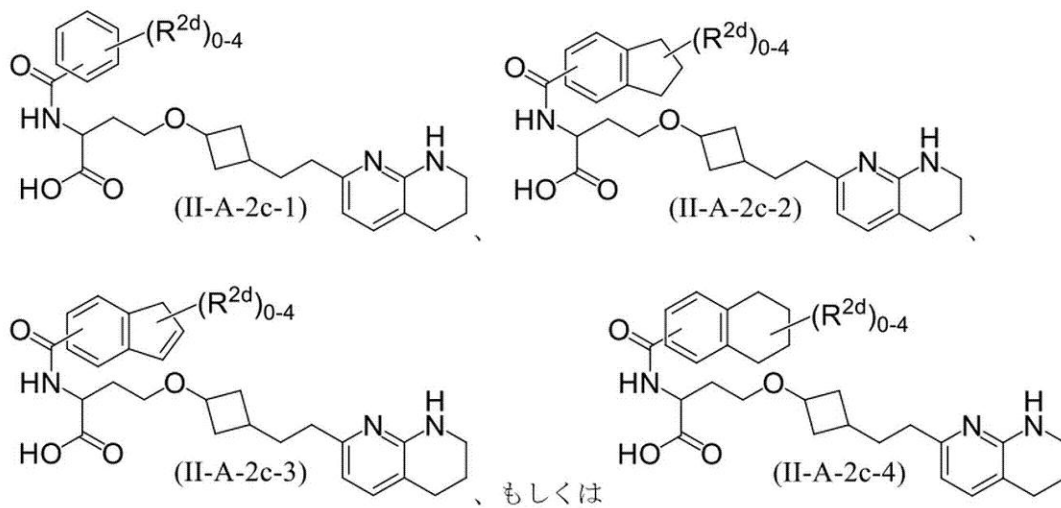
10

のものであるか、またはその塩である。

【0101】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式、

【化35】



20

30

のものであるか、またはその塩である。

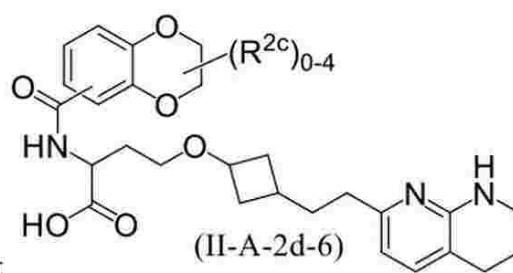
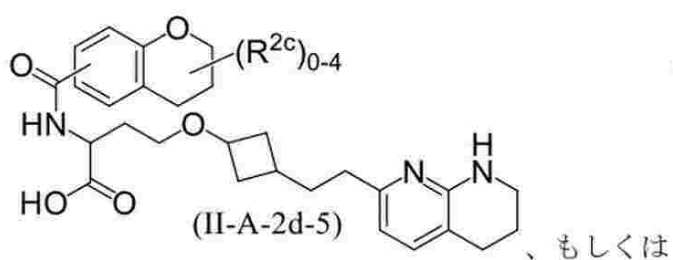
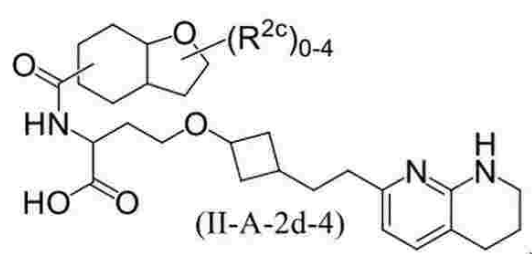
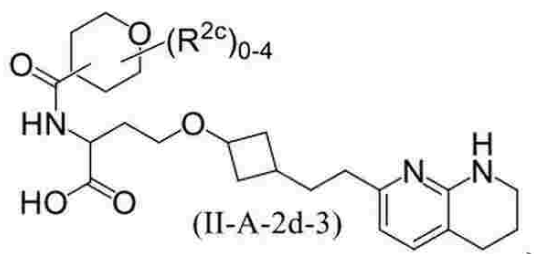
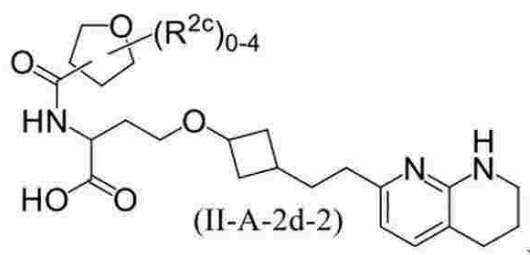
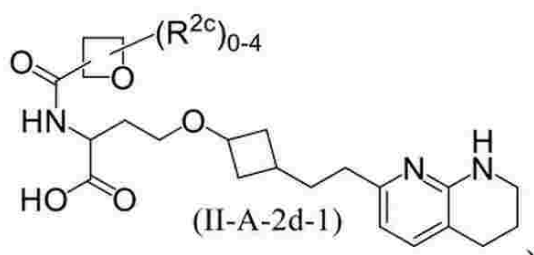
【0102】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式、

40

50

【化 3 6】



のものであるか、またはその塩である。

【 0 1 0 3】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式、

10

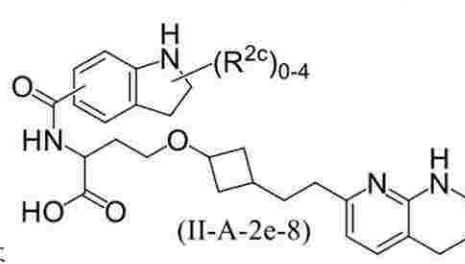
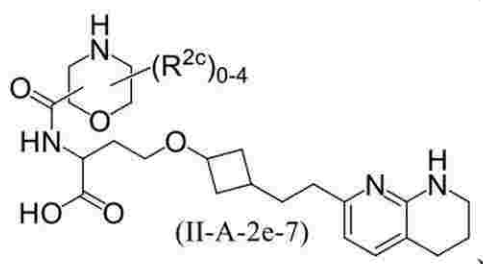
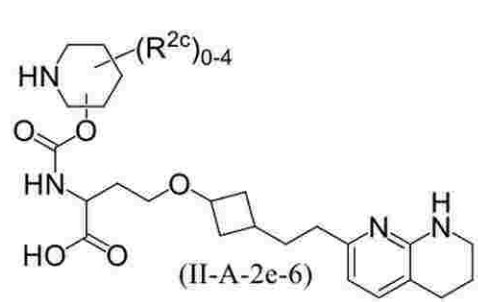
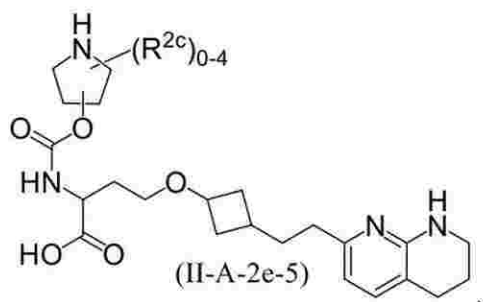
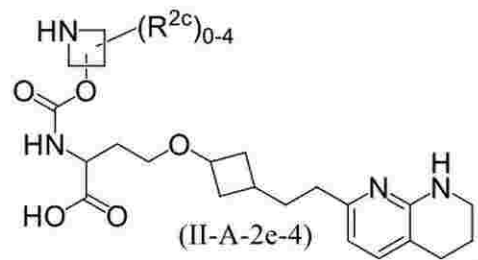
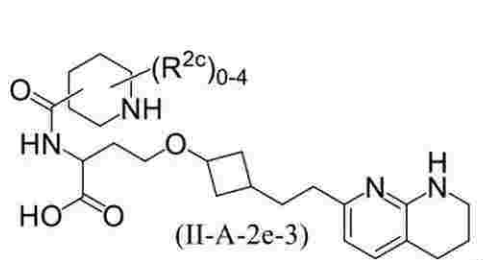
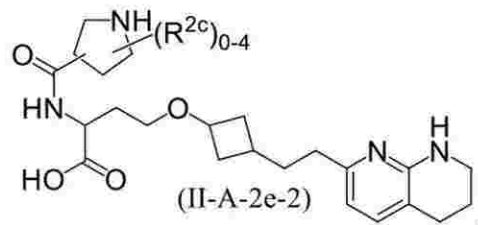
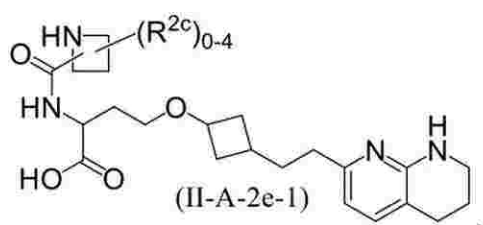
20

30

40

50

【化 3 7】



、もしくは

のものであるか、またはその塩である。

【 0 1 0 4 】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式、

10

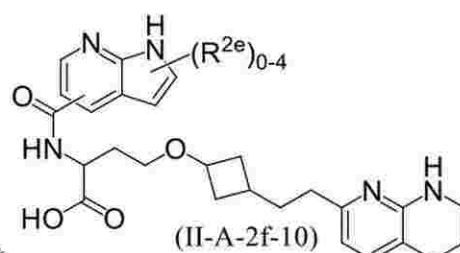
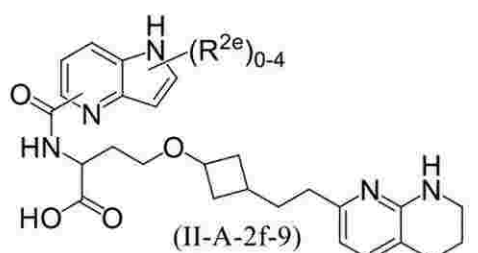
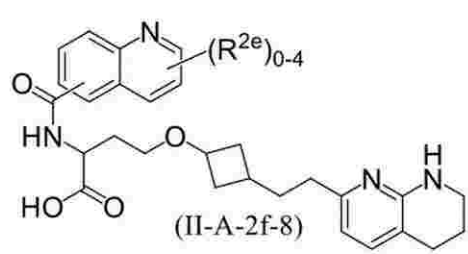
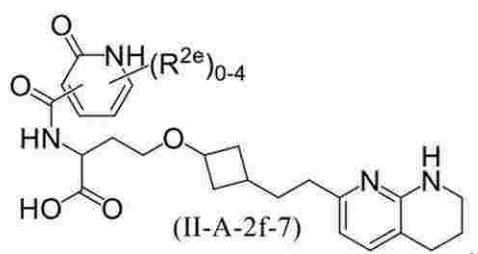
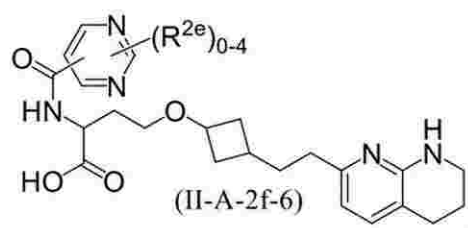
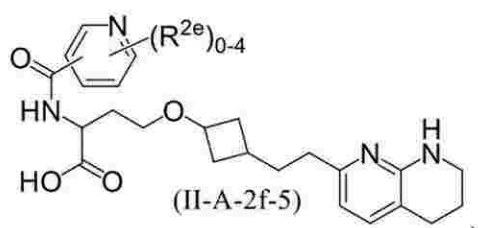
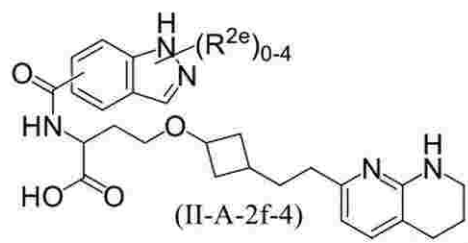
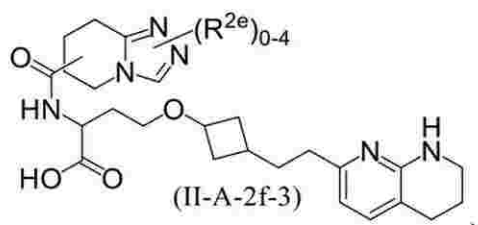
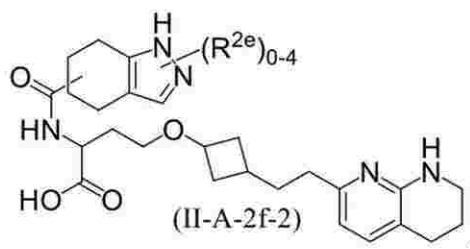
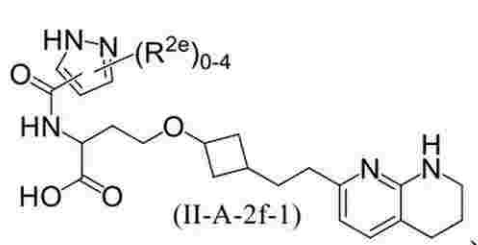
20

30

40

50

【化 3 8】



、もしくは

のものであるか、またはその塩である。

【 0 1 0 5】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式、

10

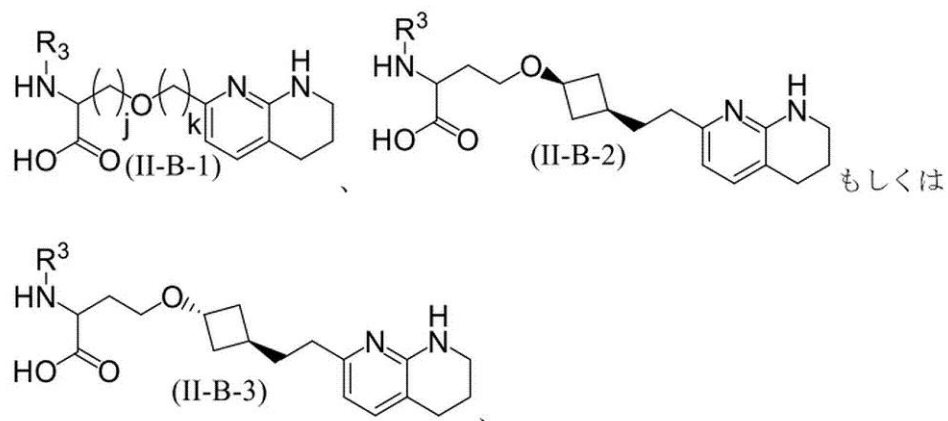
20

30

40

50

【化 3 9】



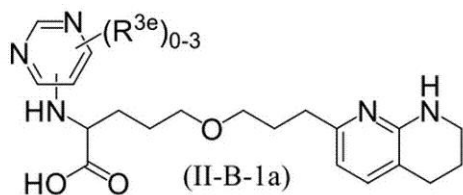
10

のものであり、式中、 j および k がそれぞれ、2 および 4、3 および 3、または 4 および 2 であるか、
 またはその塩である。

【0106】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式、

【化 4 0】



20

のものであるか、またはその塩である。

【0107】

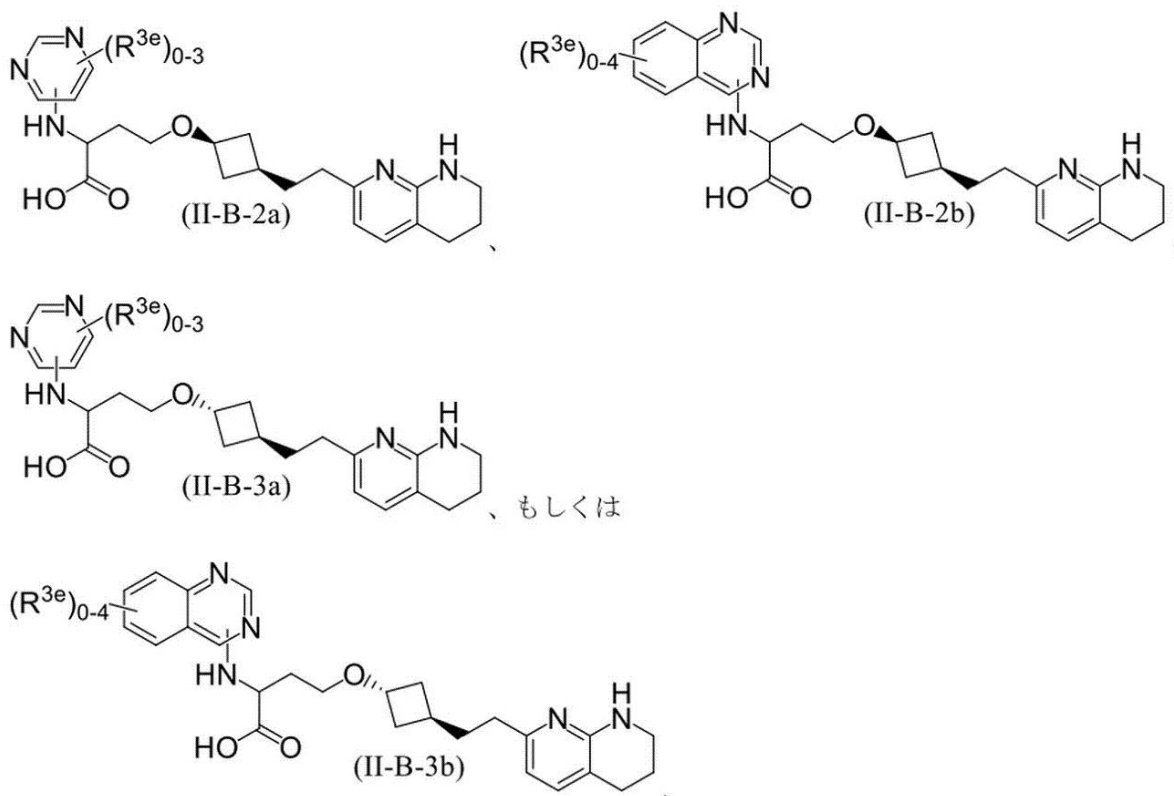
いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式、

30

40

50

【化 4 1】



10

20

のものであるか、またはその塩である。

【0108】

式 (I) またはその任意の変形への言及は、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)、もしくは(II-B-3b)、表1もしくは表2の化合物、または化合物1~329のいずれか1つを含む。

30

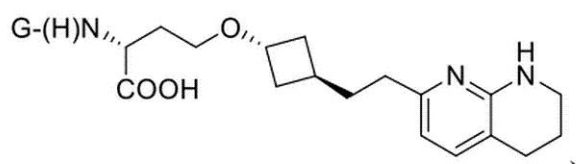
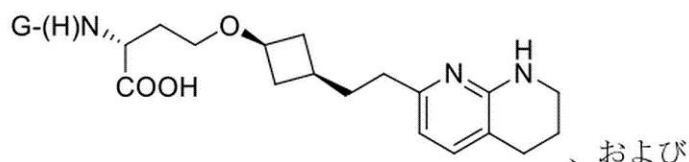
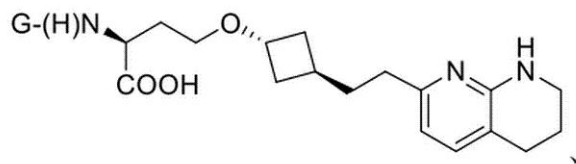
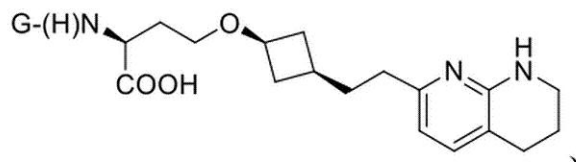
40

【0109】

式 (I) の化合物、またはその塩のいくつかの実施形態では、化合物は、

50

【化 4 2】



10

20

またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択され、式中、Gが、式（I）について定義される通り、またはその任意の適用可能な変形であり、アミノ酸のアルファ炭素が、示されるRまたはSのいずれかの絶対立体化学を有し得る。そのような一実施形態では、アミノ酸のアルファ炭素は、S絶対立体化学にある。アミノ酸のアルファ炭素がS絶対立体化学配置にある場合、いくつかの実施形態では、S絶対立体化学配置にある化合物を含む組成物が、5重量%、または3重量%、または1重量%、または0.5重量%、または0.1重量%以下のR絶対立体化学配置を有する対応する化合物を含む場合などのように、そのような化合物は、アミノ酸がR絶対立体化学配置にある対応する化合物から実質的に単離される。別のそのような実施形態では、アミノ酸のアルファ炭素は、R絶対立体化学にある。アミノ酸のアルファ炭素がR絶対立体化学配置にある場合、いくつかの実施形態では、R絶対立体化学配置にある化合物を含む組成物が、5重量%、または3重量%、または1重量%、または0.5重量%、または0.1重量%以下のS絶対立体化学配置を有する対応する化合物を含む場合などのように、そのような化合物は、アミノ酸がS絶対立体化学配置にある対応する化合物から実質的に単離される。別の実施形態では、前述の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、組成物が提供される。そのような一実施形態では、アミノ酸のアルファ炭素がS立体化学配置にある化合物と、アミノ酸のアルファ炭素がR立体化学配置にある化合物との混合物を含む、組成物が提供される。

30

40

【0110】

別の実施形態では、Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、0～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_1 \sim C_6$ である、式（I）の化合物、またはその塩も提供される。前述の実施形態の一態様では、 R^2 は、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、非置換の $C_4 \sim C_6$ アルキル）である。前述の実施形態の一態様では、 R^2 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、直鎖アルキル（例えば、*n*-ブチル）である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、分岐鎖アルキル（例えば、イソブチル）である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、各 R^{2a} は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員

50

ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、および $-S(O)_2R^5$ から選択され、 R^{2a} の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、および5～10員ヘテロアリールは、独立して、 R^{4a} によって任意に置換されている。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_2 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{2a} 基のうちの少なくとも1つは、ハロゲンである（例えば、2～3つのフルオロ基によって置換された R^2C_5 アルキル）。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル）であり、 R^{2a} 基のうちの少なくとも1つは、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロヘキシル）。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルによって置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル）、ならびに $-OR^5$ （例えば、 $-OH$ および $-OCH_3$ ）からなる群から選択される0～5つの基によって置換されている。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルによって置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、非置換である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{2a} 基のうちの少なくとも1つは、3～12員ヘテロシクリルである（例えば、 R^2 は、6員ヘテロシクリルによって置換された C_1 アルキルである）。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{2a} 基のうちの少なくとも1つは、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールであり、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールは、独立して、ハロゲン、または0～5つのハロゲンによって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意に置換されている（例えば、 R^{2a} は、非置換のフェニル、または1～5つのハロゲンによって置換されたフェニルである）。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_2 \sim C_5$ アルキル（例えば、 C_5 アルキル）であり、 R^{2a} 基のうちの少なくとも1つは、0～5つの R^{4a} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールである（例えば、 R^{2a} は、非置換のピリジニルである）。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{2a} 基のうちの少なくとも1つは、 $-OR^5$ であり、各 R^5 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_6 \sim C_{14}$ アリールから選択される（例えば、 R^5 は、0～5つのハロゲンによって置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールである）。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{2a} 基のうちの少なくとも1つは、 $-CN$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、または $-S(O)_2R^5$ である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、2～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、各 R^{2a} は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、および $-NR^5C(O)OR^6$ から選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、2～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、少なくとも1つの R^{2a} 基は、0～5つのハロゲンによって置換されたフェニルであり、少なくとも1つの R^{2a} 基は、 OR^5 であり、各 R^5 は、独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される。

【0111】

Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

10

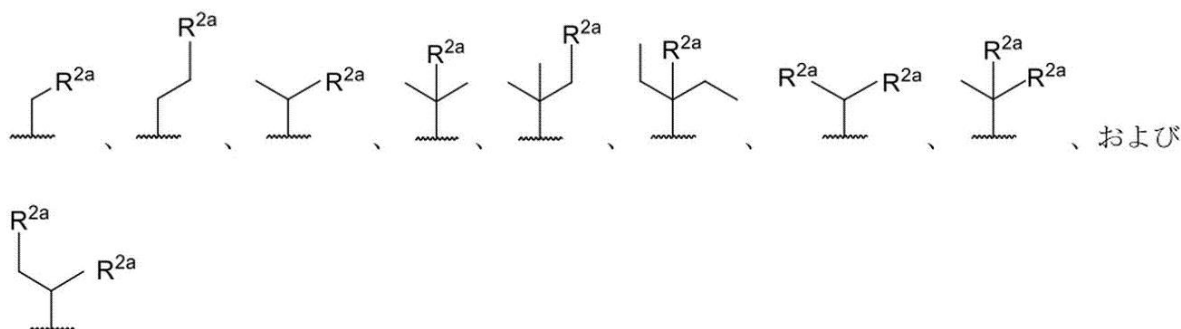
20

30

40

50

【化 4 3】



10

からなる群から選択される、式 (I) の化合物、またはその塩も提供され、式中、各 R^{2a} が、独立して、式 (I) について定義される通りである。

【0112】

別の実施形態では、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、0～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、式 (I) の化合物、またはその塩も提供される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、単環式である。別の態様では、 R^2 の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、二環式（例えば、縮合、スピロ、または架橋）である。別の態様では、 R^2 は、非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル（例えば、ビシクレ [2.2.2] オクタニル）である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各 R^{2b} は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および $-OR^5$ から選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピルまたはシクロヘキシル）であり、 R^{2b} のうちの少なくとも1つは、ハロゲン（例えば、フルオロ）である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^{2b} 基のうちの少なくとも1つは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2b} の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0～5つの R^{4a} 基によって置換されている（例えば、 R^{2b} は、1～5つの R^{4a} 基によって置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、各 R^{4a} 基は、独立して、0～5つのハロゲンによって置換されたフェニルおよび0～5つのハロゲンによって置換された6員ヘテロアリールから選択される）。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^{2b} 基のうちの少なくとも1つは、3～12員ヘテロシクリルである（例えば、テトラヒドロ-2H-ピラニルまたはベンゾジオキソリル）。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{2b} 基のうちの少なくとも1つは、0～5つの R^{4a} 基によって置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールであり、各 R^{4a} は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-OR^8$ から選択される（例えば、 R^{2b} は、非置換のフェニルであるか、または R^{2b} は、フルオロ、メチル、tert-ブチル、または $-OCF_3$ によって置換されたフェニルである）。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、 R^{2b} 基のうちの少なくとも1つは、5～10員ヘテロアリールである（例えば、ピリジニルまたはイソキノリニル）。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、2～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、各 R^{2b} は、独立して、ハロゲン（例えば、フルオロ）、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール（例えば、フェニル）、および $-OR^5$ （例えば、 $-OH$ ）から選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、2～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、少なくとも1つの R^{2b} 基は、ハロゲン（例えば、フルオロ）であり、少なくとも1つの R^{2b} 基は、0～5つの $C_1 \sim C_6$ アルキルによって置換されたフェニル（例えば、 $-CH_3$ ）である。

20

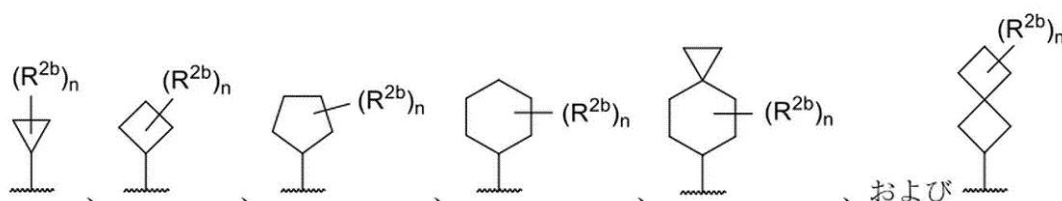
30

40

【0113】

50

Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、
【化 4 4】



からなる群から選択される、式 (I) の化合物、またはその塩も提供され、式中、 R^{2b} が、式 (I) について定義されている通りであり、 n が 0、1、2、または 3 である。一変形形態では、 n は、0 である。別の変形形態では、 n は、1 である。別の変形形態では、 n は、2 である。さらに別の変形形態では、 n は、3 である。

【0114】

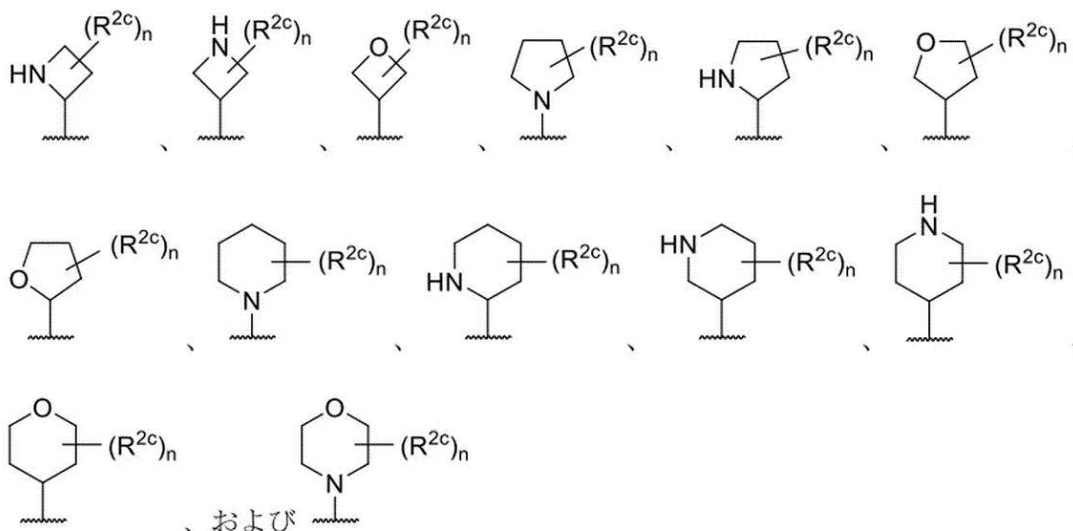
別の実施形態では、Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、0～5つの R^{2c} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリルである、式 (I) の化合物、またはその塩も提供される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 の3～12員ヘテロシクリルは、単環式である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 の3～12員ヘテロシクリルは、二環式（例えば、縮合、スピロ、または架橋）である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、非置換の4～10員ヘテロシクリル（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサビシクロヘキサニル、オキサビシクロオクタニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、モルホリニル、ベンゾジオキサニル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、または8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタニル）である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2c} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリルであり、各 R^{2c} は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_6\sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、および $-S(O)_2R^5$ から選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2c} 基によって置換された4～6員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、またはアゼチジニル）であり、 R^{2c} 基のうちの少なくとも1つは、 $C_1\sim C_6$ アルキルであり、 R^{2c} の $C_1\sim C_6$ アルキルが、0～5つの R^{4a} 基によって置換されている。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2c} は、1～5つの R^{4a} 基によって置換された $C_1\sim C_2$ アルキルであり、各 R^{4a} 基は、独立して、ハロゲン；0～5つのハロゲンによって置換されたフェニル；0～5つのハロゲンによって置換された6員ヘテロアリール（例えば、ピリジニルまたはピリミジニル）；および $-NR^8C(O)OR^{10}$ （例えば、 $-NHC(O)O$ - t -ブチル）から選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2c} 基によって置換された4～6員ヘテロシクリルであり、 R^{2c} 基のうちの少なくとも1つは、非置換の $C_6\sim C_{14}$ アリール（例えば、フェニル）である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2c} 基によって置換された4～6員ヘテロシクリル（例えば、5員ヘテロシクリル）であり、 R^{2c} 基のうちの少なくとも1つは、 $C_1\sim C_6$ アルキルによって置換された5～10員ヘテロアリールである（例えば、 R^{2c} は、 $-CH_3$ によって置換されたピラゾリルである）。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2c} 基によって置換された4～6員ヘテロシクリルであり、少なくとも1つの R^{2c} 基は、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、または $-S(O)_2R^5$ であり、各 R^5 は、独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキルである。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2c} 基によって置換された4～6員ヘテロシクリル（例えば、1,2-ジヒドロピリジニル）であり、少なくとも1つの R^{2c} 基は、オキソである。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、2～5つの R^{2c} 基によって置換された4～6員ヘテロシクリルであり、各 R^{2c} は、独立して、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)R^5$ 、および $-C(O)OR^5$ から選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、2～5つの R^{2c} 基に

よって置換された4～6員ヘテロシクリルであり、少なくとも1つの R^{2c} 基は、0～5つのハロゲンによって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、少なくとも1つの R^{2c} 基は、 $-C(O)R^5$ または $-C(O)OR^5$ である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、オキサビシクロヘキサニル、オキサビシクロオクタニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、モルホリニル、またはベンゾジオキサニルであり、その各々は、0～5つの R^{2c} 基によって置換されている。

【0115】

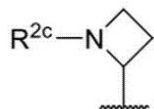
Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

【化45】



からなる群から選択される、式(I)の化合物、またはその塩も提供され、式中、 R^{2c} が、式(I)について定義されている通りであり、 n が、0、1、2、または3である。一変形態態では、 n は、0である。別の変形態態では、 n は、1である。別の変形態態では、 n は、2である。さらに別の変形態態では、 n は、3である。 $-N(H)-$ 部分を示し、 n が1、2、または3である上記の構造では、 R^{2c} 基のうちの1つが、 $-N(H)-$ 部分の水素原子を置換し得ることが理解される(例えば、 n が、1であり、 R^2 が、

【化46】



である)。

【0116】

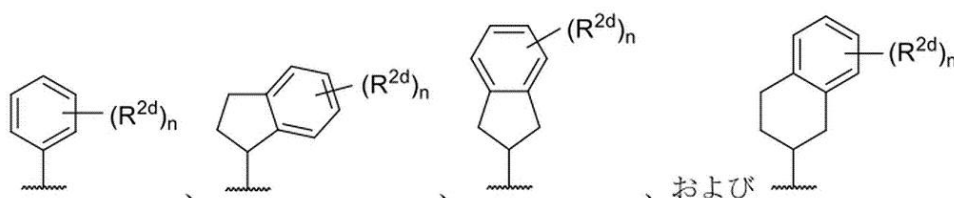
別の実施形態では、Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、0～5つの R^{2d} 基によって置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールである、式(I)の化合物、またはその塩も提供される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、非置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリール(例えば、フェニル、インダニル、または1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル)である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2d} 基によって置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各 R^{2d} が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $-CN$ 、および $-OR^5$ から選択され、 R^{2d} の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールは、各々独立して、0～5つのハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または OR^8 によって置換されている。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2d} 基によって置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、 R^2

^d基のうちの少なくとも1つは、ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2d} 基によって置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、 R^{2d} 基のうちの少なくとも1つは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2d} の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0～5つの R^{4a} 基によって置換されている（例えば、 R^{2d} は、 $-CH_3$ である）。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{4a} 基によって置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、各 R^{4a} 基は、独立して、ハロゲンおよび OR^8 から選択される（例えば、 R^{2d} は、 $-CH_2(OH)$ または $-CF_3$ である）。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2d} 基によって置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール（例えば、フェニル）であり、 R^{2d} 基のうちの少なくとも1つは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2d} 基によって置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール（例えば、フェニル）であり、 R^{2d} 基のうちの少なくとも1つは、6員ヘテロシクリル（例えば、モルホリル）である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2d} 基によって置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール（例えば、フェニル）であり、 R^{2d} 基のうちの少なくとも1つは、5～6員ヘテロアリール（例えば、ピラゾリル、チアゾリル、またはピリジニル）であり、 R^{2d} のヘテロアリールは、0～5つの $C_1 \sim C_6$ アルキル基（例えば、 $-CH_3$ ）によって置換されている。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2d} 基によって置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール（例えば、フェニル）であり、 R^{2d} 基のうちの少なくとも1つは、 $-OR^5$ であり、各 R^5 は、独立して、ハロゲン（例えば、フルオロ）および $-OR^{10}$ （例えば、 $-OCH_3$ ）から選択される0～5つの基によって置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルから選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、2～5つの R^{2d} 基によって置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール（例えば、フェニル）であり、各 R^{2d} は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、および $-OR^5$ から選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、2～5つの R^{2d} 基によって置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール（例えば、フェニル）であり、 R^{2d} 基のうちの少なくとも1つは、ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、2～5つの R^{2d} 基によって置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール（例えば、フェニル）であり、 R^{2d} 基のうちの少なくとも1つは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2d} 基のうちの少なくとも1つは、ハロゲン、 $-CN$ 、および $-OR^5$ からなる群から選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、フェニル、インダニル、または1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルであり、その各々は、0～5つの R^{2d} 基によって置換されている。

【0117】

Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

【化47】



からなる群から選択される、式(I)の化合物、またはその塩も提供され、式中、 R^{2d} が、式(I)について定義されている通りであり、nが、0、1、2、または3である。一変形態では、nは、0である。別の変形態では、nは、1である。別の変形態では、nは、2である。さらに別の変形態では、nは、3である。

【0118】

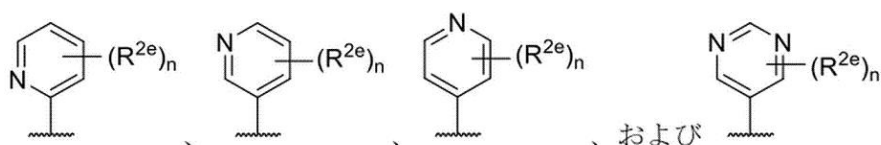
別の実施形態では、Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、0～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールである、式(I)の化合物、またはその塩も提供される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、非置換の5～10員ヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピロピリジニル、キノリニル、または4, 5, 6, 7-テトラヒド

ローインダゾリル)である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、各 R^{2e} は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-OR^5$ から選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリール(例えば、ピリジニル)であり、 R^{2e} 基のうちの少なくとも1つは、ハロゲンである。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、1～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリール(例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピロロピリジニル、またはインダゾリル)であり、 R^{2e} 基のうちの少なくとも1つは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R^{2e} の $C_1 \sim C_4$ アルキルは、0～5つのハロゲン基によって置換されている(例えば、 R^{2e} は、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である)。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、2～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、各 R^{2e} は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-CN$ から選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、2～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、 R^{2e} 基のうちの少なくとも2つは、ハロゲンである。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、2～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、 R^{2e} 基のうちの少なくとも2つは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、3～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリール(例えば、ピリジニルまたはピリミジニル)であり、各 R^{2e} は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-CN$ から選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、3つの $-CH_3$ 基によって置換された5～10員ヘテロアリール(例えば、ピリジニルまたはピリミジニル)である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、2つの $-CH_3$ 基によって置換された5～10員ヘテロアリール(例えば、ピリジニルまたはピリミジニル)である。前述の実施形態の別の態様では、 R^2 は、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、キノリニル、または4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾリルであり、その各々は、0～5つの R^{2e} 基によって置換されている。

【0119】

Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

【化48】



からなる群から選択される、式(I)の化合物、またはその塩も提供され、式中、 R^{2e} が、式(I)について定義されている通りであり、nが、0、1、2、または3である。一変形形態では、nは、0である。別の変形形態では、nは、1である。別の変形形態では、nは、2である。さらに別の変形形態では、nは、3である。

【0120】

別の実施形態では、Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、 $-OR^{2f}$ である、式(I)の化合物、またはその塩も提供される。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択される。

【0121】

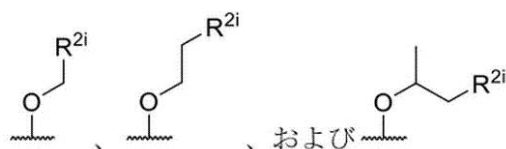
別の実施形態では、Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、 $-OR^{2f}$ であり、 R^{2f} が、0～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I)の化合物、またはその塩も提供される。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルである。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各 R^{2i} は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、

5～10員ヘテロアリール、 $-OR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、および $-NR^5C(O)OR^6$ からなる群から選択され、 R^{2i} の $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $C_6\sim C_{14}$ アリール、および5～10員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、およびハロゲンによって任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキルからなる群から選択される0～5つの基によって置換されている。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり、 R^{2i} 基のうちの少なくとも1つは、ハロゲンである。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり、 R^{2i} 基のうちの少なくとも1つは、フェニルである。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり、 R^{2i} 基のうちの少なくとも1つは、 $-NR^5C(O)OR^6$ であり、 R^5 は、水素であり、 R^6 は、 $C_1\sim C_6$ アルキルである（例えば、 R^{2i} は、 $-NHC(O)O$ -*t*-ブチルである）。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり、 R^{2i} 基のうちの少なくとも1つは、 $-NR^5C(O)R^6$ であり、 R^5 は、水素であり、 R^6 は、 $C_1\sim C_6$ アルキルである（例えば、 R^{2i} は、 $-NHC(O)CH_3$ である）。

【0122】

Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

【化49】



からなる群から選択される、式(I)の化合物、またはその塩も提供され、式中、 R^{2i} が、式(I)について定義されている通りである。

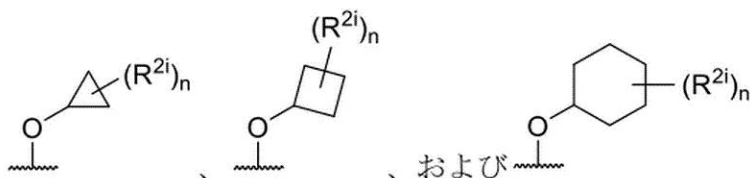
【0123】

別の実施形態では、Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、 $-OR^{2f}$ であり、 R^{2f} が、0～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_3\sim C_8$ アルキルである、式(I)の化合物、またはその塩も提供される。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、非置換の $C_3\sim C_8$ シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはスピロ[2.3]ヘキサニル）である。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、各 R^{2i} は、独立して、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_6\sim C_{14}$ アリール、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^{2i} の $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_6\sim C_{14}$ アリール、および5～10員ヘテロアリールは、 $C_1\sim C_6$ アルキルおよび $C_6\sim C_{14}$ アリールからなる群から選択される0～5つの基によって置換されている。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_3\sim C_6$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピルまたはシクロブチル）であり、少なくとも1つの R^{2i} 基は、 C_1 アルキルである。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり、少なくとも1つの R^{2i} 基は、0～1つのフェニル基によって置換された C_2 アルキニルである。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり、少なくとも1つの R^{2i} 基は、0～3つの $C_1\sim C_6$ アルキル基によって置換されたフェニルであるか、または0～3つの $C_1\sim C_6$ アルキル基によって置換されたピラゾリルであり、 R^{2i} のフェニルまたはピラゾリル上の $C_1\sim C_6$ アルキル基は、同じであっても、異なってもよい。

【0124】

Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

【化50】



からなる群から選択される、式 (I) の化合物、またはその塩も提供され、式中、 R^{2i} が、式 (I) について定義されている通りであり、 n が、0、1、または2である。一変形態では、 n は、0である。別の変形態では、 n は、1である。さらに別の変形態では、 n は、2である。

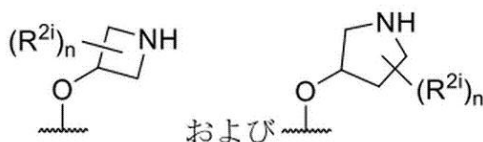
【0125】

別の実施形態では、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、 $-OR^{2f}$ であり、 R^{2f} が、0～5つの R^{2i} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリルである、式 (I) の化合物、またはその塩も提供される。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、非置換の3～12員ヘテロシクリル (例えば、アゼチジニルまたはピロリジニル) である。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリルであり、各 R^{2i} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、および $-S(O)_2R^5$ からなる群から選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリルであり、少なくとも1つの R^{2i} 基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、その各々は、非置換であるか、またはフェニル基によって置換されている。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリルであり、少なくとも1つの R^{2i} 基は、0～5つの R^{4a} 基によって置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリール (例えば、フェニル) であり、各 R^{4a} は、独立して、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、イソプロピル) からなる群から選択される。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリル (例えば、アゼチジニルまたはピロリジニル) であり、少なくとも1つの R^{2i} 基は、 $-C(O)R^5$ であり、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである (例えば、 R^{2i} は、 $-C(O)CH_3$ である)。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリルであり、少なくとも1つの R^{2i} 基は、 $-C(O)OR^5$ であり、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである (例えば、 R^{2i} は、 $-C(O)O$ -*t*-ブチルである)。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、1～5つの R^{2i} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリル (例えば、アゼチジニルまたはピロリジニル) であり、少なくとも1つの R^{2i} 基は、 $-S(O)_2R^5$ であり、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである (例えば、 R^{2i} は、 $-S(O)_2CH_3$ である)。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、2～5つの R^{2i} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリルであり、少なくとも1つの R^{2i} 基は、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、または $-S(O)_2R^5$ であり、各 R^5 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである (例えば、 R^5 は、 CH_3 または *t*-ブチルである)。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、アゼチジニル、ピロリジニル、またはテトラヒドロフランニルであり、その各々は、0～5つの R^{2i} によって任意に置換されている。

【0126】

G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

【化51】



10

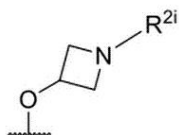
20

30

40

50

からなる群から選択される、式 (I) の化合物、またはその塩も提供され、式中、 R^{2i} が、式 (I) について定義されている通りであり、 n が、0、1、または2である。一変形態では、 n は、0である。別の変形態では、 n は、1である。さらに別の変形態では、 n は、2である。 $-N(H)-$ 部分を示し、 n が1または2である上記の構造では、 R^{2i} 基のうちの1つが、 $-N(H)-$ 部分の水素原子を置換し得ることが理解される (例えば、 n が、1であり、 R^{2i} が、
【化52】



10

である)。

【0127】

別の実施形態では、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、 $-OR^{2f}$ であり、 R^{2f} が、0～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールである、式 (I) の化合物、またはその塩も提供される。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、非置換の $C_6 \sim C_{14}$ アリール (例えば、インダニルまたは1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル) である。

20

【0128】

G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

【化53】



30

からなる群から選択される、式 (I) の化合物、またはその塩も提供され、式中、 R^{2i} が、式 (I) について定義されている通りであり、 n が、0、1、または2である。一変形態では、 n は、0である。別の変形態では、 n は、1である。さらに別の変形態では、 n は、2である。

【0129】

別の実施形態では、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、 $-OR^{2f}$ であり、 R^{2f} が、0～5つの R^{2i} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールである、式 (I) の化合物、またはその塩も提供される。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2f} は、非置換の5～10員ヘテロアリールである。

【0130】

別の実施形態では、 G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、 $-NR^{2g}R^{2h}$ である、式 (I) の化合物、またはその塩も提供される。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2g} は、水素であり、 R^{2h} は、0～5つのハロゲンによって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。前述の実施形態の別の態様では、 R^{2g} は、0～5つのハロゲンによって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2h} は、0～5つのハロゲンによって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

40

【0131】

G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

50

[illegible]

40

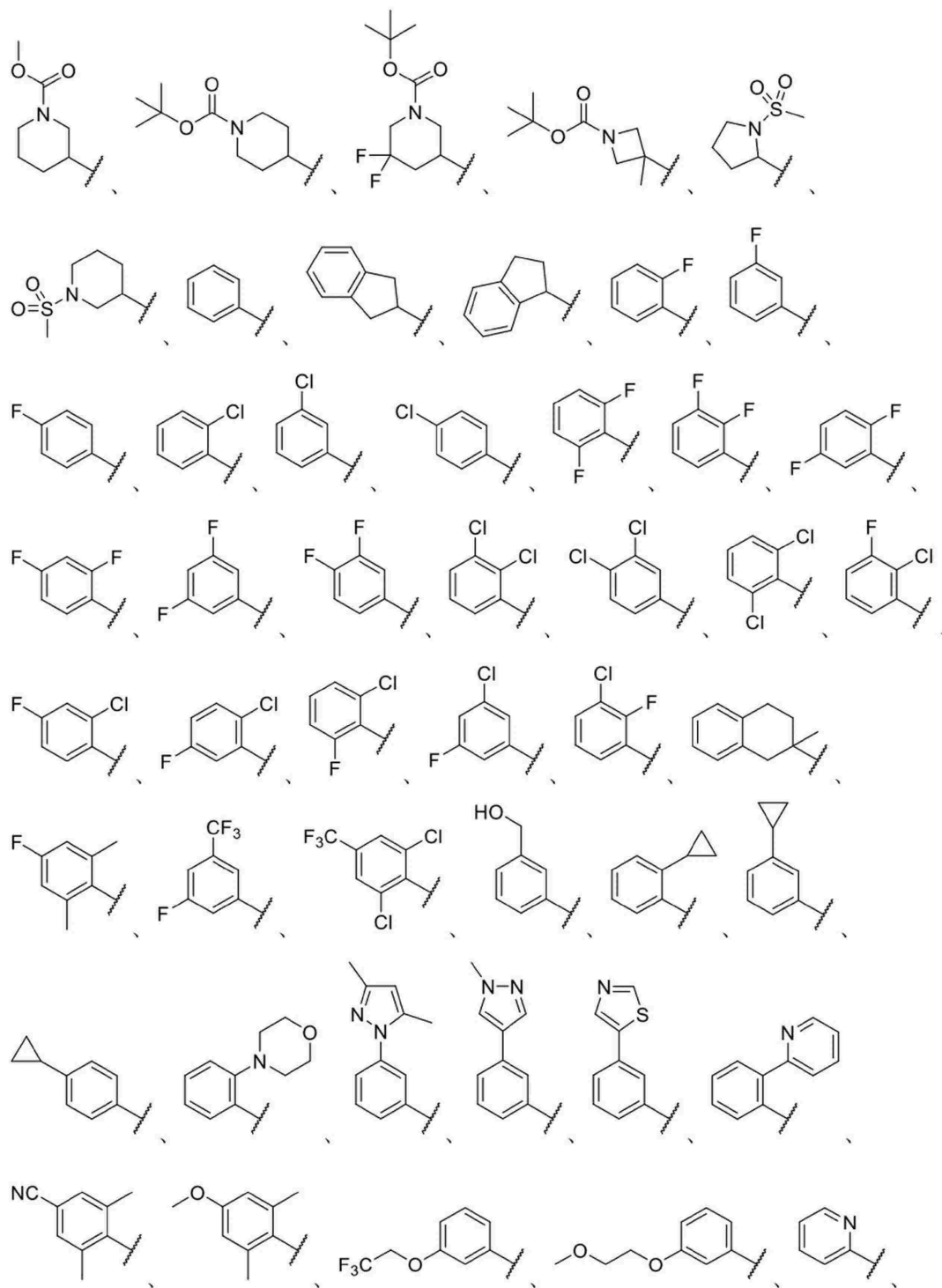
This image displays a large number of chemical structures, primarily substituted cyclohexanes, arranged in a grid-like fashion. The structures are diverse, featuring various functional groups and ring systems. Key features include:

- Sulfonates:** Structures with $\text{O}=\text{S}(=\text{O})_2$ groups attached to the cyclohexane ring.
- Fluorinated Compounds:** Structures with one or more fluorine (F) atoms attached to the cyclohexane ring.
- Bicyclic Systems:** Structures involving fused or bridged ring systems, such as bicyclo[4.1.0]heptane and bicyclo[3.2.1]octane derivatives.
- Heterocycles:** Structures containing nitrogen (N) and oxygen (O) atoms within the ring system, including morpholine, piperidine, and various oxazoles and thiazoles.
- Phenyl and Aryl Groups:** Structures with phenyl rings and other aryl groups attached to the cyclohexane ring.
- Alkyl and Functional Groups:** Structures with various alkyl chains, hydroxyl groups, and other functional groups attached to the cyclohexane ring.

The structures are presented in a way that suggests they are examples of compounds that can be synthesized using the methods described in the accompanying text.

40

【化 5 4 - 3】



10

20

30

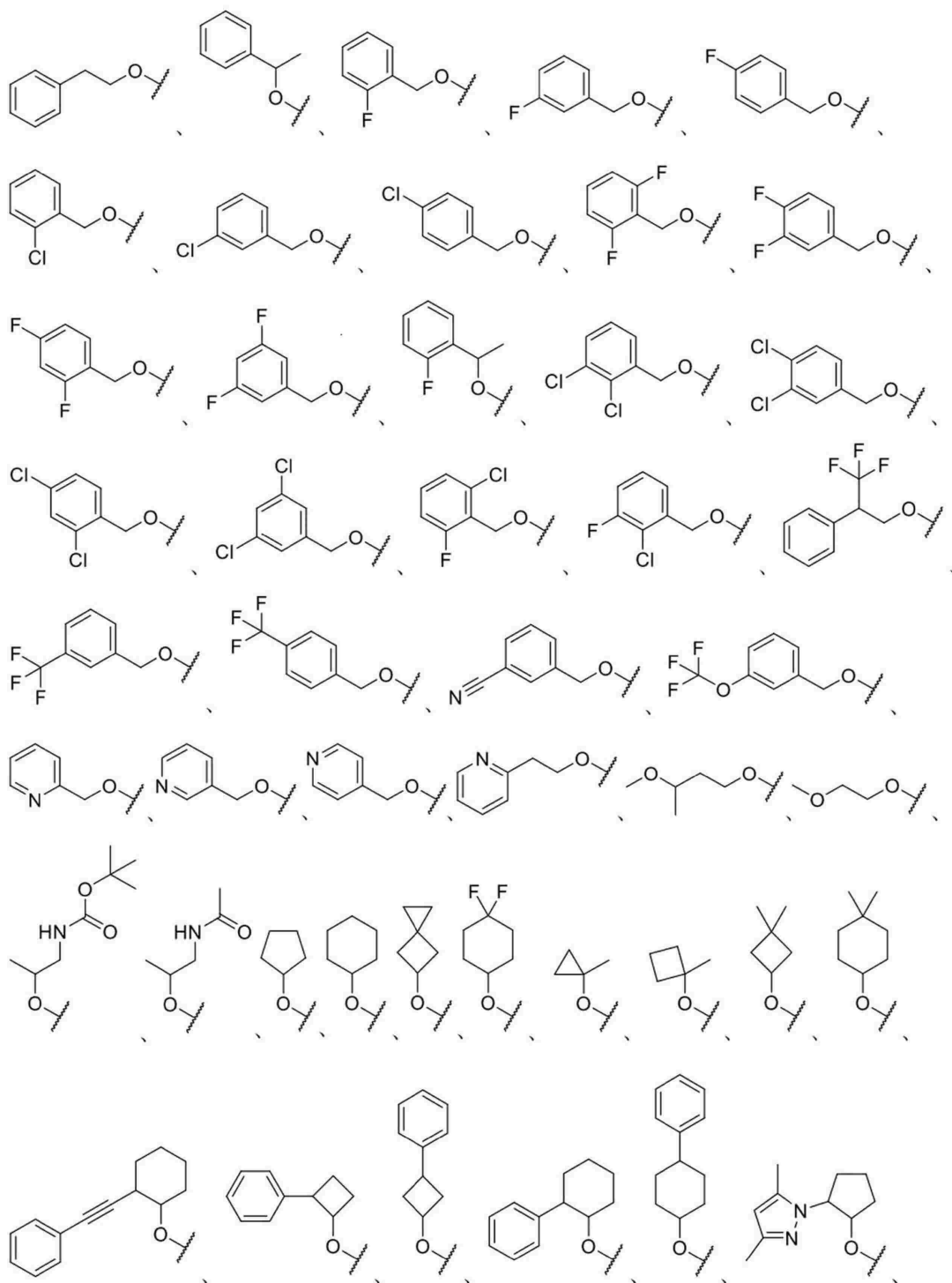
40

50

[illegible]

40

【化 5 4 - 5】



10

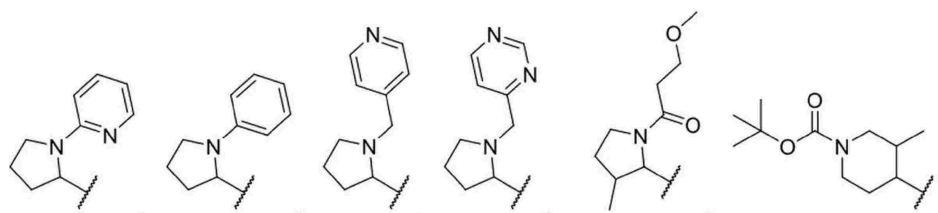
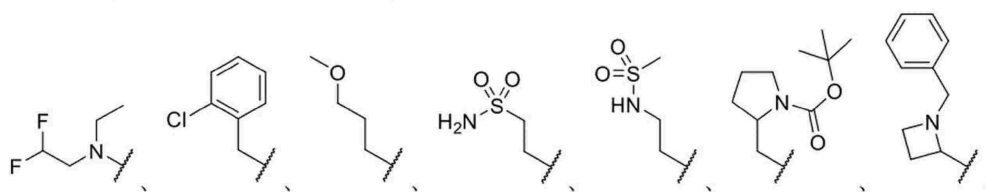
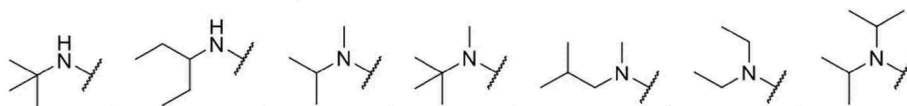
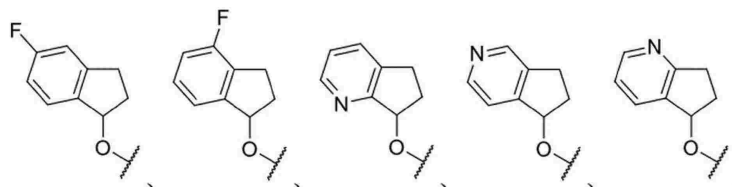
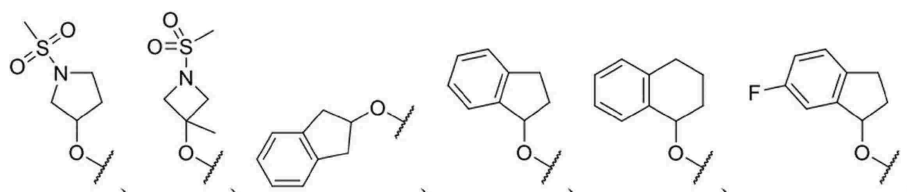
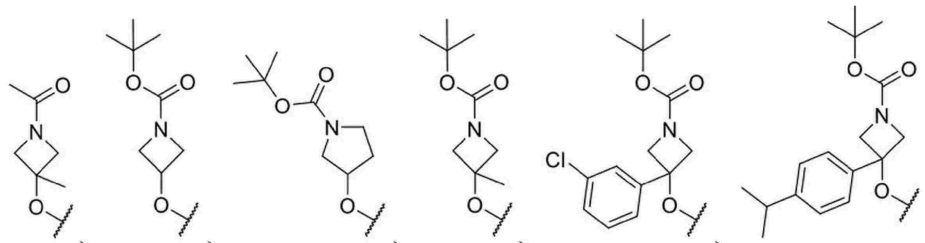
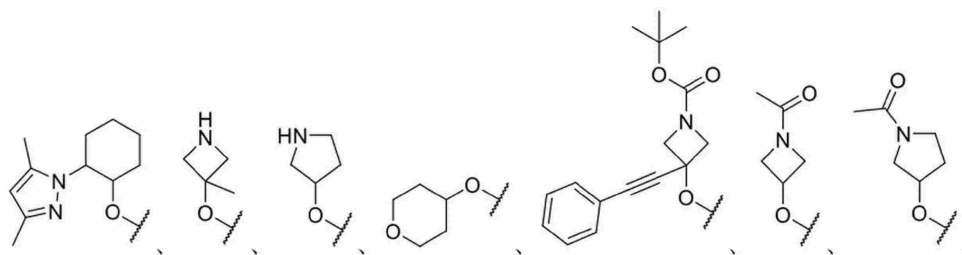
20

30

40

50

【化 5 4 - 6】



10

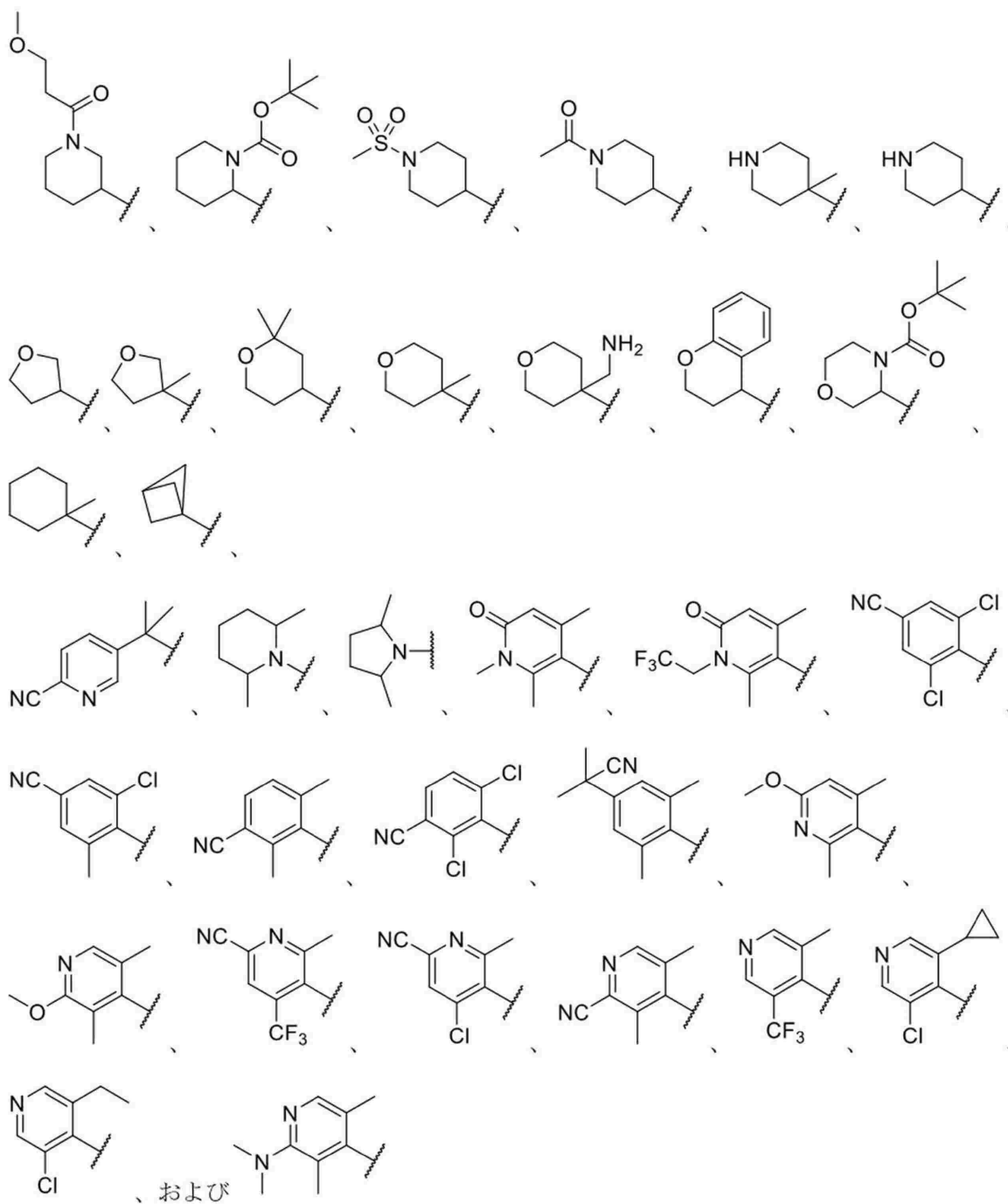
20

30

40

50

【化 5 4 - 7】



からなる群から選択される、式（I）の化合物、またはその塩も提供される。

【0132】

Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

10

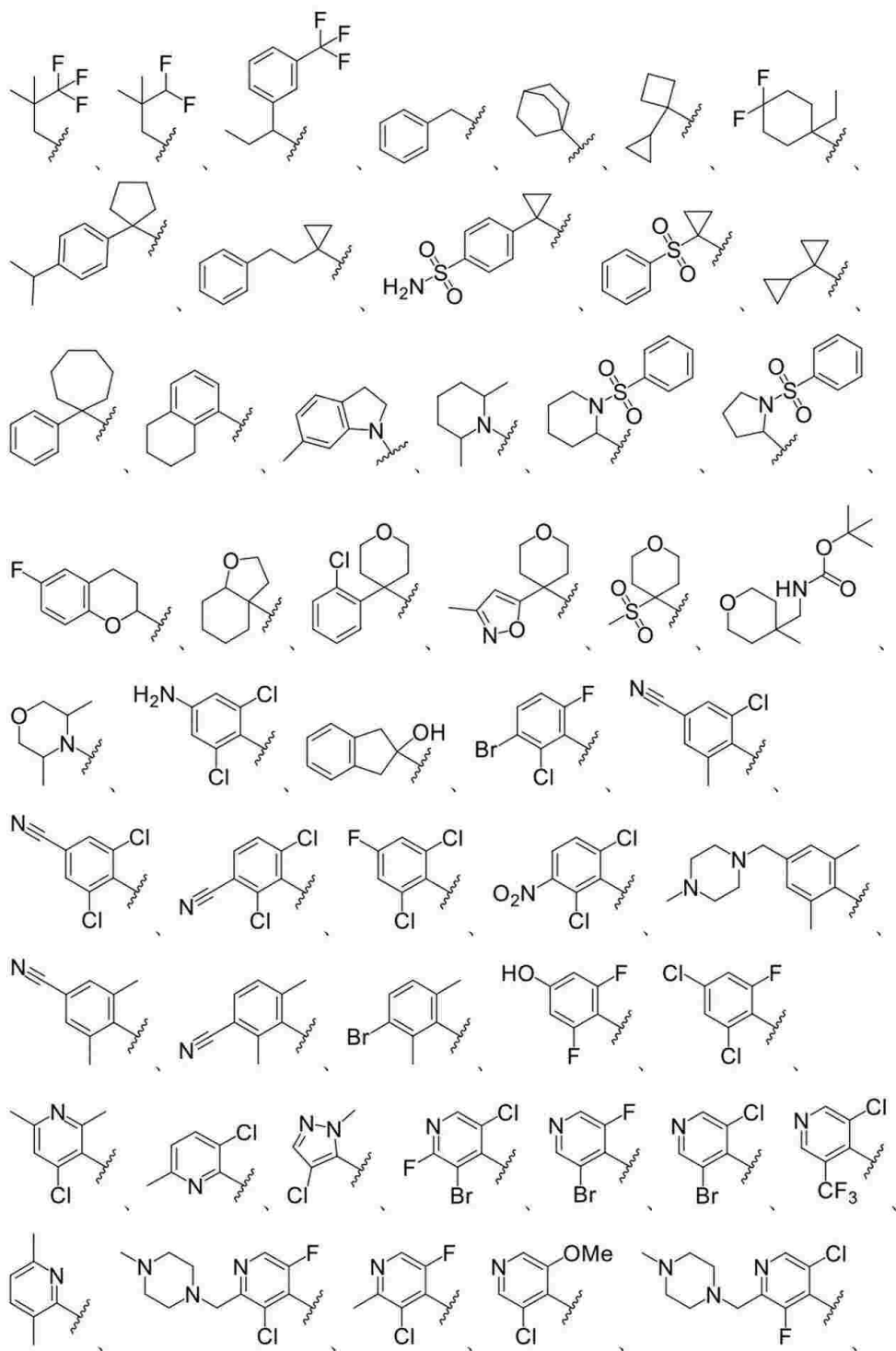
20

30

40

50

【化 5 5 - 1】



10

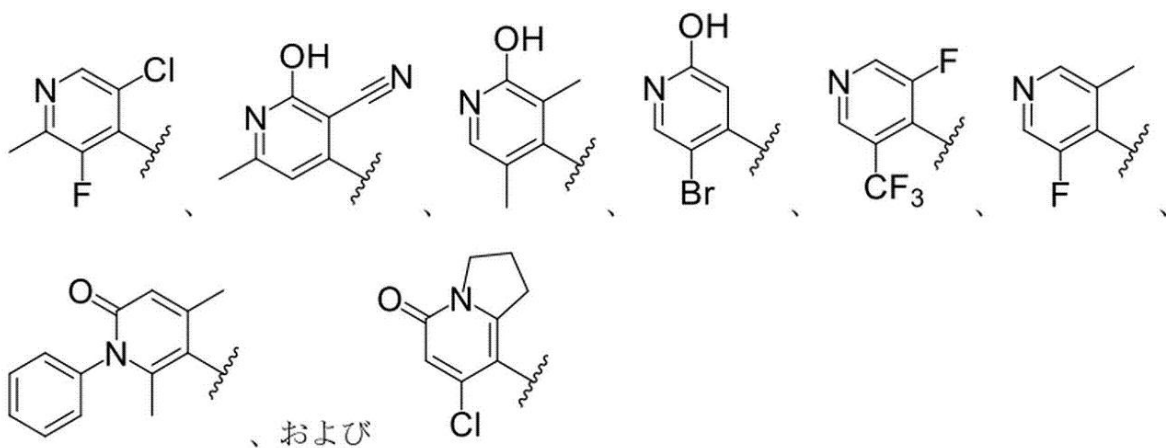
20

30

40

50

【化 5 5 - 2】



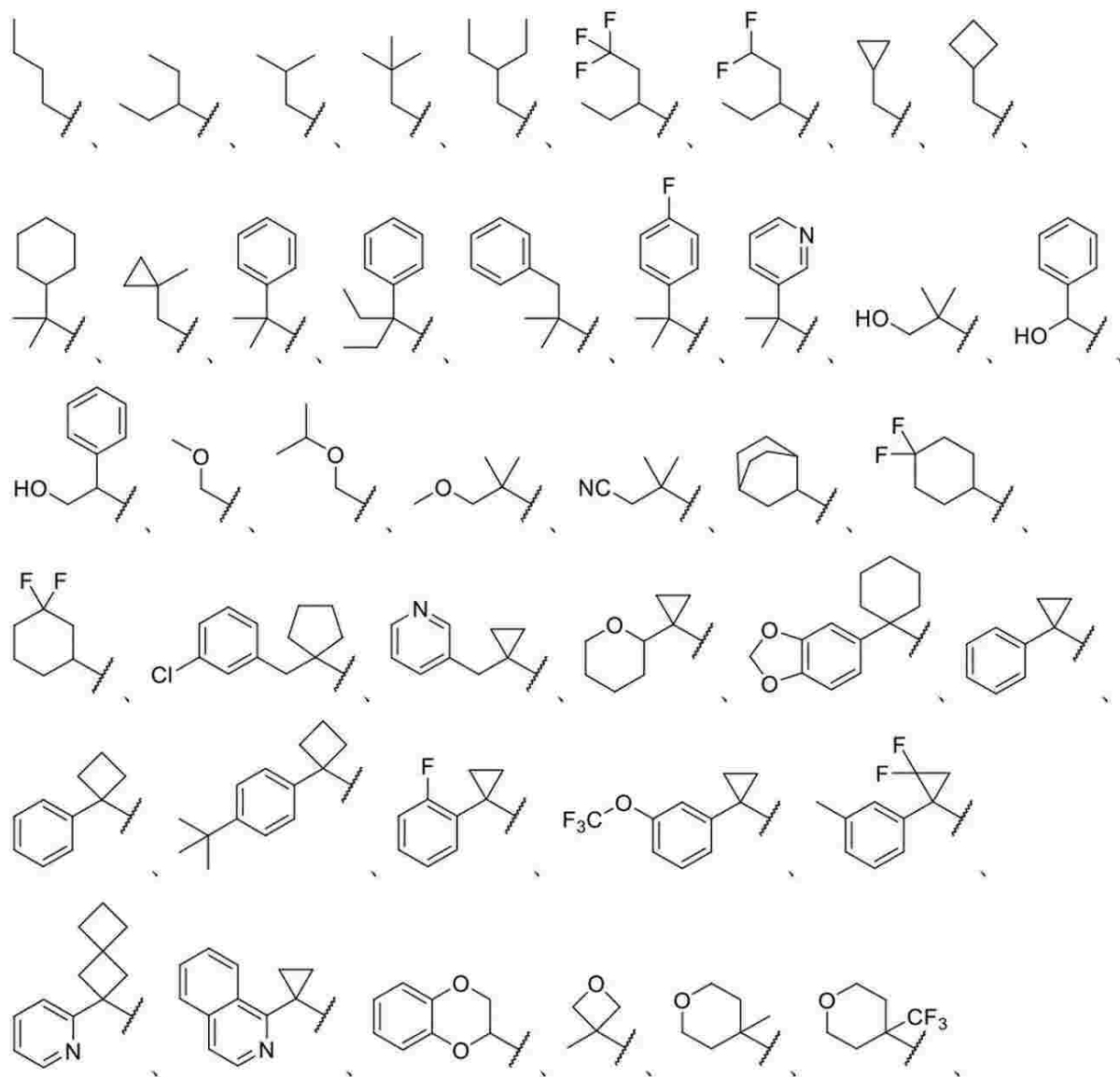
10

からなる群から選択される、式（I）の化合物、またはその塩も提供される。

【0 1 3 3】

Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

【化 5 6 - 1】



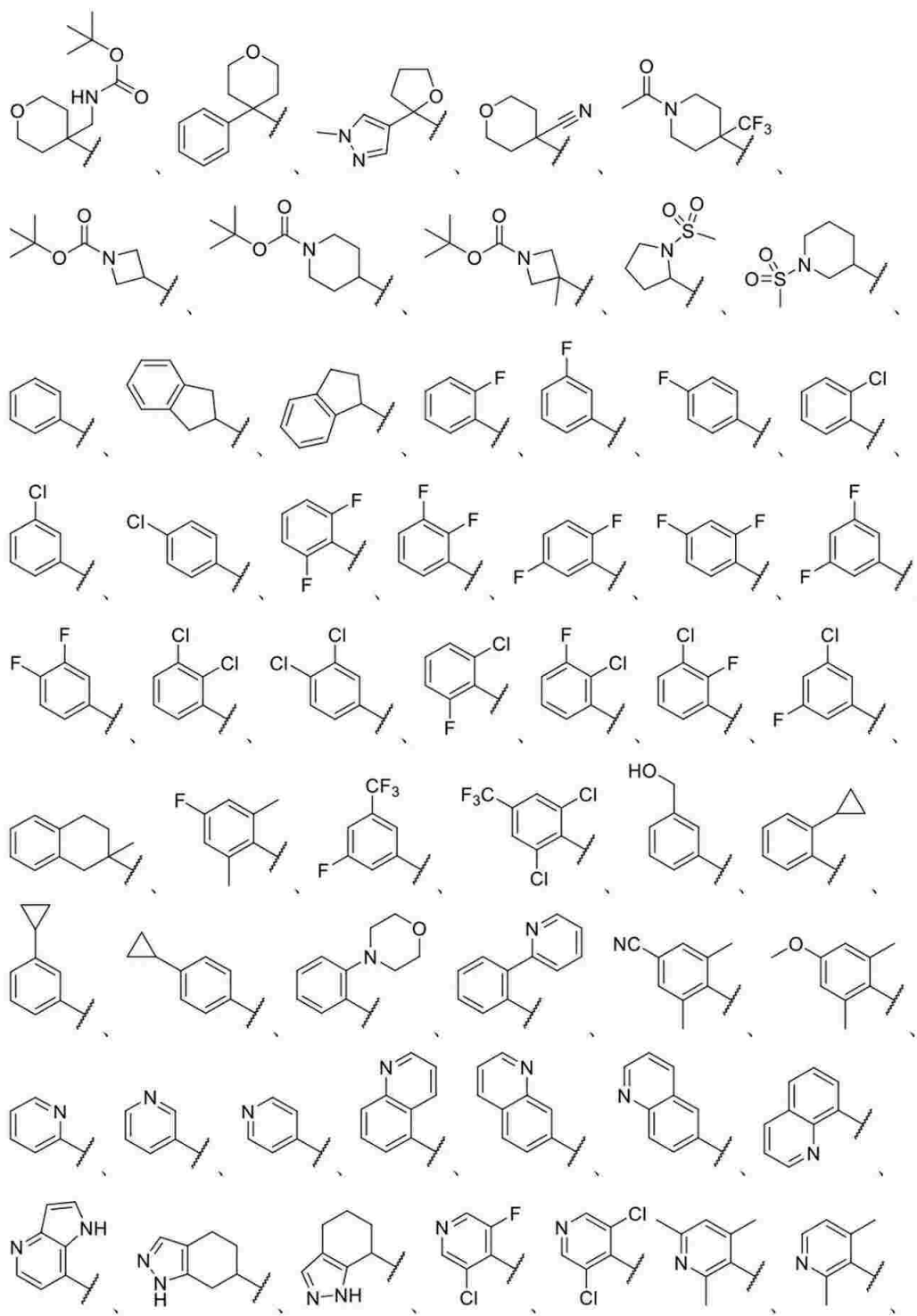
20

30

40

50

【化 5 6 - 2】



10

20

30

40

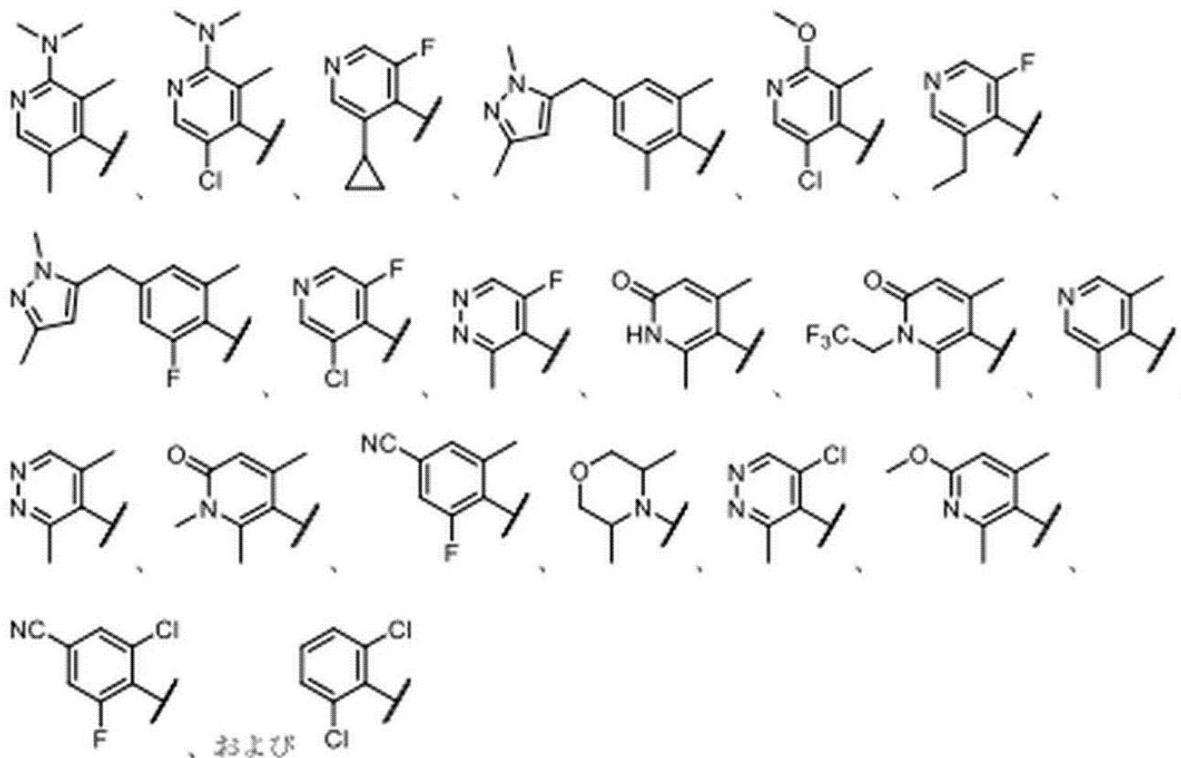
50

Chemical structures representing various substituents (R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹, R⁷², R⁷³, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷, R⁷⁸, R⁷⁹, R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, R⁸⁵, R⁸⁶, R⁸⁷, R⁸⁸, R⁸⁹, R⁹⁰, R⁹¹, R⁹², R⁹³, R⁹⁴, R⁹⁵, R⁹⁶, R⁹⁷, R⁹⁸, R⁹⁹, R¹⁰⁰, R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰³, R¹⁰⁴, R¹⁰⁵, R¹⁰⁶, R¹⁰⁷, R¹⁰⁸, R¹⁰⁹, R¹¹⁰, R¹¹¹, R¹¹², R¹¹³, R¹¹⁴, R¹¹⁵, R¹¹⁶, R¹¹⁷, R¹¹⁸, R¹¹⁹, R¹²⁰, R¹²¹, R¹²², R¹²³, R¹²⁴, R¹²⁵, R¹²⁶, R¹²⁷, R¹²⁸, R¹²⁹, R¹³⁰, R¹³¹, R¹³², R¹³³, R¹³⁴, R¹³⁵, R¹³⁶, R¹³⁷, R¹³⁸, R¹³⁹, R¹⁴⁰, R¹⁴¹, R¹⁴², R¹⁴³, R¹⁴⁴, R¹⁴⁵, R¹⁴⁶, R¹⁴⁷, R¹⁴⁸, R¹⁴⁹, R¹⁵⁰, R¹⁵¹, R¹⁵², R¹⁵³, R¹⁵⁴, R¹⁵⁵, R¹⁵⁶, R¹⁵⁷, R¹⁵⁸, R¹⁵⁹, R¹⁶⁰, R¹⁶¹, R¹⁶², R¹⁶³, R¹⁶⁴, R¹⁶⁵, R¹⁶⁶, R¹⁶⁷, R¹⁶⁸, R¹⁶⁹, R¹⁷⁰, R¹⁷¹, R¹⁷², R¹⁷³, R¹⁷⁴, R¹⁷⁵, R¹⁷⁶, R¹⁷⁷, R¹⁷⁸, R¹⁷⁹, R¹⁸⁰, R¹⁸¹, R¹⁸², R¹⁸³, R¹⁸⁴, R¹⁸⁵, R¹⁸⁶, R¹⁸⁷, R¹⁸⁸, R¹⁸⁹, R¹⁹⁰, R¹⁹¹, R¹⁹², R¹⁹³, R¹⁹⁴, R¹⁹⁵, R¹⁹⁶, R¹⁹⁷, R¹⁹⁸, R¹⁹⁹, R²⁰⁰, R²⁰¹, R²⁰², R²⁰³, R²⁰⁴, R²⁰⁵, R²⁰⁶, R²⁰⁷, R²⁰⁸, R²⁰⁹, R²¹⁰, R²¹¹, R²¹², R²¹³, R²¹⁴, R²¹⁵, R²¹⁶, R²¹⁷, R²¹⁸, R²¹⁹, R²²⁰, R²²¹, R²²², R²²³, R²²⁴, R²²⁵, R²²⁶, R²²⁷, R²²⁸, R²²⁹, R²³⁰, R²³¹, R²³², R²³³, R²³⁴, R²³⁵, R²³⁶, R²³⁷, R²³⁸, R²³⁹, R²⁴⁰, R²⁴¹, R²⁴², R²⁴³, R²⁴⁴, R²⁴⁵, R²⁴⁶, R²⁴⁷, R²⁴⁸, R²⁴⁹, R²⁵⁰, R²⁵¹, R²⁵², R²⁵³, R²⁵⁴, R²⁵⁵, R²⁵⁶, R²⁵⁷, R²⁵⁸, R²⁵⁹, R²⁶⁰, R²⁶¹, R²⁶², R²⁶³, R²⁶⁴, R²⁶⁵, R²⁶⁶, R²⁶⁷, R²⁶⁸, R²⁶⁹, R²⁷⁰, R²⁷¹, R²⁷², R²⁷³, R²⁷⁴, R²⁷⁵, R²⁷⁶, R²⁷⁷, R²⁷⁸, R²⁷⁹, R²⁸⁰, R²⁸¹, R²⁸², R²⁸³, R²⁸⁴, R²⁸⁵, R²⁸⁶, R²⁸⁷, R²⁸⁸, R²⁸⁹, R²⁹⁰, R²⁹¹, R²⁹², R²⁹³, R²⁹⁴, R²⁹⁵, R²⁹⁶, R²⁹⁷, R²⁹⁸, R²⁹⁹, R³⁰⁰, R³⁰¹, R³⁰², R³⁰³, R³⁰⁴, R³⁰⁵, R³⁰⁶, R³⁰⁷, R³⁰⁸, R³⁰⁹, R³¹⁰, R³¹¹, R³¹², R³¹³, R³¹⁴, R³¹⁵, R³¹⁶, R³¹⁷, R³¹⁸, R³¹⁹, R³²⁰, R³²¹, R³²², R³²³, R³²⁴, R³²⁵, R³²⁶, R³²⁷, R³²⁸, R³²⁹, R³³⁰, R³³¹, R³³², R³³³, R³³⁴, R³³⁵, R³³⁶, R³³⁷, R³³⁸, R³³⁹, R³⁴⁰, R³⁴¹, R³⁴², R³⁴³, R³⁴⁴, R³⁴⁵, R³⁴⁶, R³⁴⁷, R³⁴⁸, R³⁴⁹, R³⁵⁰, R³⁵¹, R³⁵², R³⁵³, R³⁵⁴, R³⁵⁵, R³⁵⁶, R³⁵⁷, R³⁵⁸, R³⁵⁹, R³⁶⁰, R³⁶¹, R³⁶², R³⁶³, R³⁶⁴, R³⁶⁵, R³⁶⁶, R³⁶⁷, R³⁶⁸, R³⁶⁹, R³⁷⁰, R³⁷¹, R³⁷², R³⁷³, R³⁷⁴, R³⁷⁵, R³⁷⁶, R³⁷⁷, R³⁷⁸, R³⁷⁹, R³⁸⁰, R³⁸¹, R³⁸², R³⁸³, R³⁸⁴, R³⁸⁵, R³⁸⁶, R³⁸⁷, R³⁸⁸, R³⁸⁹, R³⁹⁰, R³⁹¹, R³⁹², R³⁹³, R³⁹⁴, R³⁹⁵, R³⁹⁶, R³⁹⁷, R³⁹⁸, R³⁹⁹, R⁴⁰⁰, R⁴⁰¹, R⁴⁰², R⁴⁰³, R⁴⁰⁴, R⁴⁰⁵, R⁴⁰⁶, R⁴⁰⁷, R⁴⁰⁸, R⁴⁰⁹, R⁴¹⁰, R⁴¹¹, R⁴¹², R⁴¹³, R⁴¹⁴, R⁴¹⁵, R⁴¹⁶, R⁴¹⁷, R⁴¹⁸, R⁴¹⁹, R

【 0 1 3 4 】

Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

【化 5 7】



からなる群から選択される、式（I）の化合物、またはその塩も提供される。

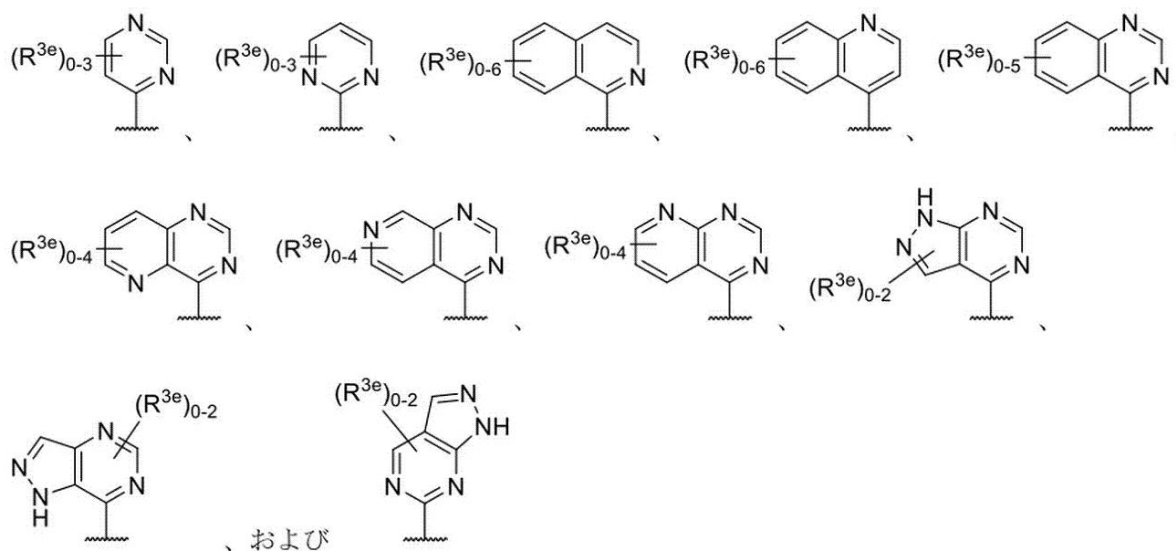
【0135】

別の実施形態では、Gが、 $-R^3$ である、式（I）の化合物、またはその塩も提供される。一態様では、 R^3 は、0～5つの R^{3e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリール（例えば、ピリミジニルまたはキナゾリニル）であり、各 R^{3e} 基は、独立して、ハロゲン；ハロゲンによって任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキル；ハロゲンまたは $C_1\sim C_6$ アルキルによって任意に置換された5～10員ヘテロアリール；および $C_1\sim C_6$ アルコキシから選択される。一態様では、 R^3 は、非置換の5～10員ヘテロアリールである。一の態様では、 R^3 は、1～5つの R^{3e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、各 R^{3e} 基は、独立して、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、および $C_6\sim C_{14}$ アリールから選択される。一態様では、 R^3 は、1～5つの R^{3e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、少なくとも1つの R^{3e} 基は、ハロゲンである。一の態様では、 R^3 は、1～5つの R^{3e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、少なくとも1つの R^{3e} 基は、 $C_1\sim C_4$ アルキルである。一態様では、 R^3 は、1～5つの R^{3e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、少なくとも1つの R^{3e} 基は、フェニルである。一態様では、 R^3 は、2～5つの R^{3e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、少なくとも1つの R^{3e} 基は、 $C_1\sim C_6$ アルキルであり、少なくとも1つの R^{3e} 基は、 $C_6\sim C_{14}$ アリールである。

【0136】

Gが、 R^3 であり、 R^3 が、

【化 5 8】

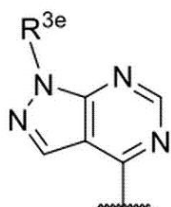


10

からなる群から選択され、各 R^{3e} が、独立して、 R^4 である、式 (I) の化合物、またはその塩も提供される。示されるように、 $-N(H)-$ 部分が存在し、構造が少なくとも 1 つの R^{3e} 基によって置換される上記の構造では、 R^{3e} 基のうちの 1 つが、 $-N(H)-$ 部分の水素原子を置換し得ることが理解される（例えば、 R^3 が、

20

【化 5 9】



である)。

30

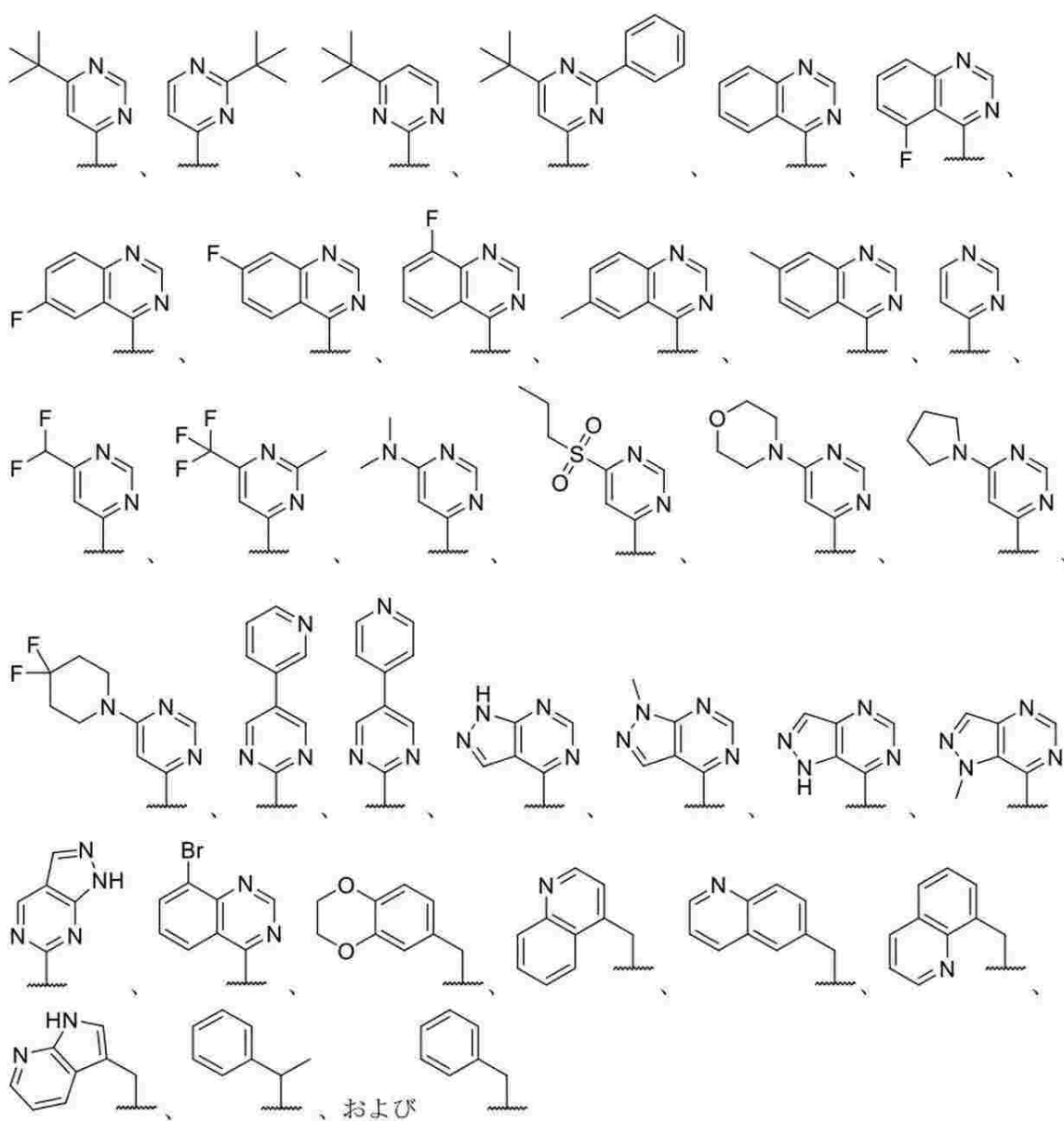
【0 1 3 7】

G が、 R^3 であり、 R^3 が、

40

50

【化 6 0】

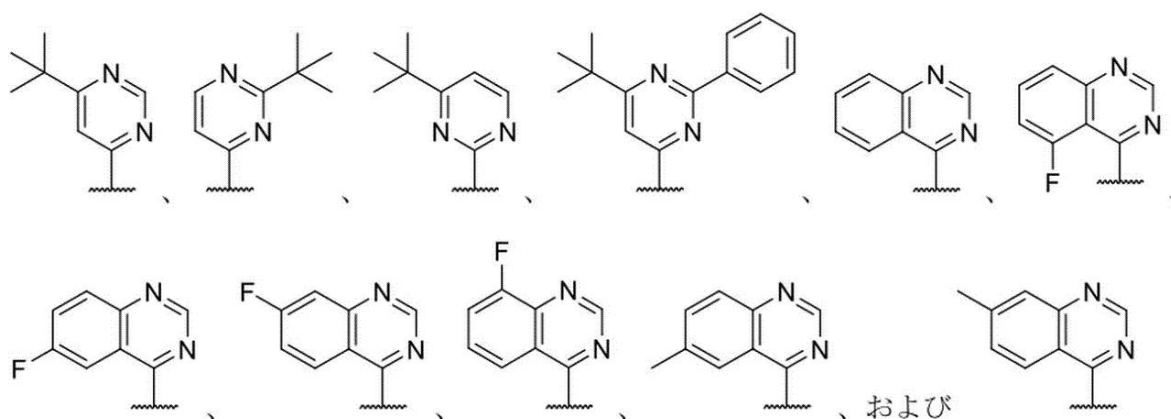


からなる群から選択される、式（I）の化合物、またはその塩も提供される。

【0138】

Gが、 R^3 であり、 R^3 が、

【化 6 1】

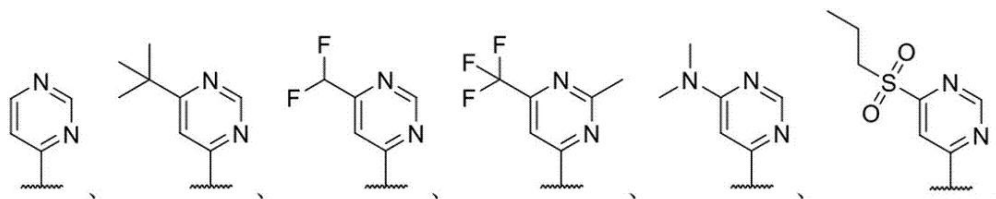


からなる群から選択される、式（I）の化合物、またはその塩も提供される。

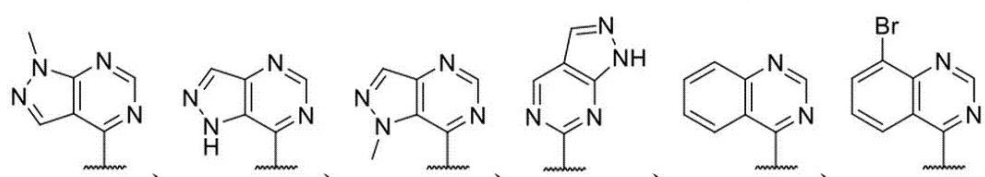
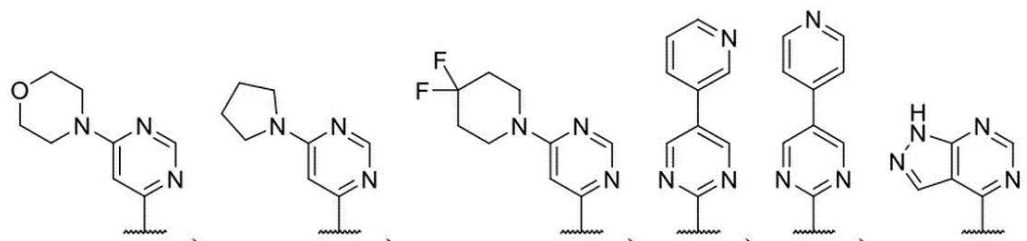
【 0 1 3 9 】

G が、 R^3 であり、 R^3 が、

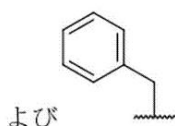
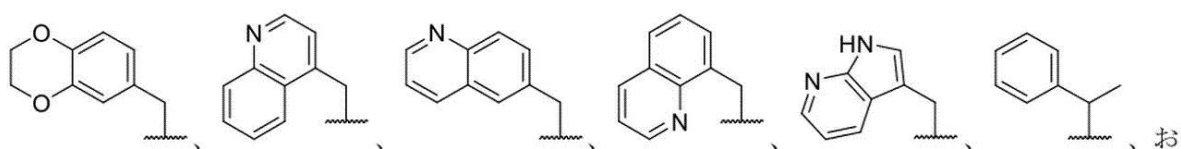
【化 6 2】



10



20



30

からなる群から選択される、式（Ⅰ）の化合物、またはその塩も提供される。

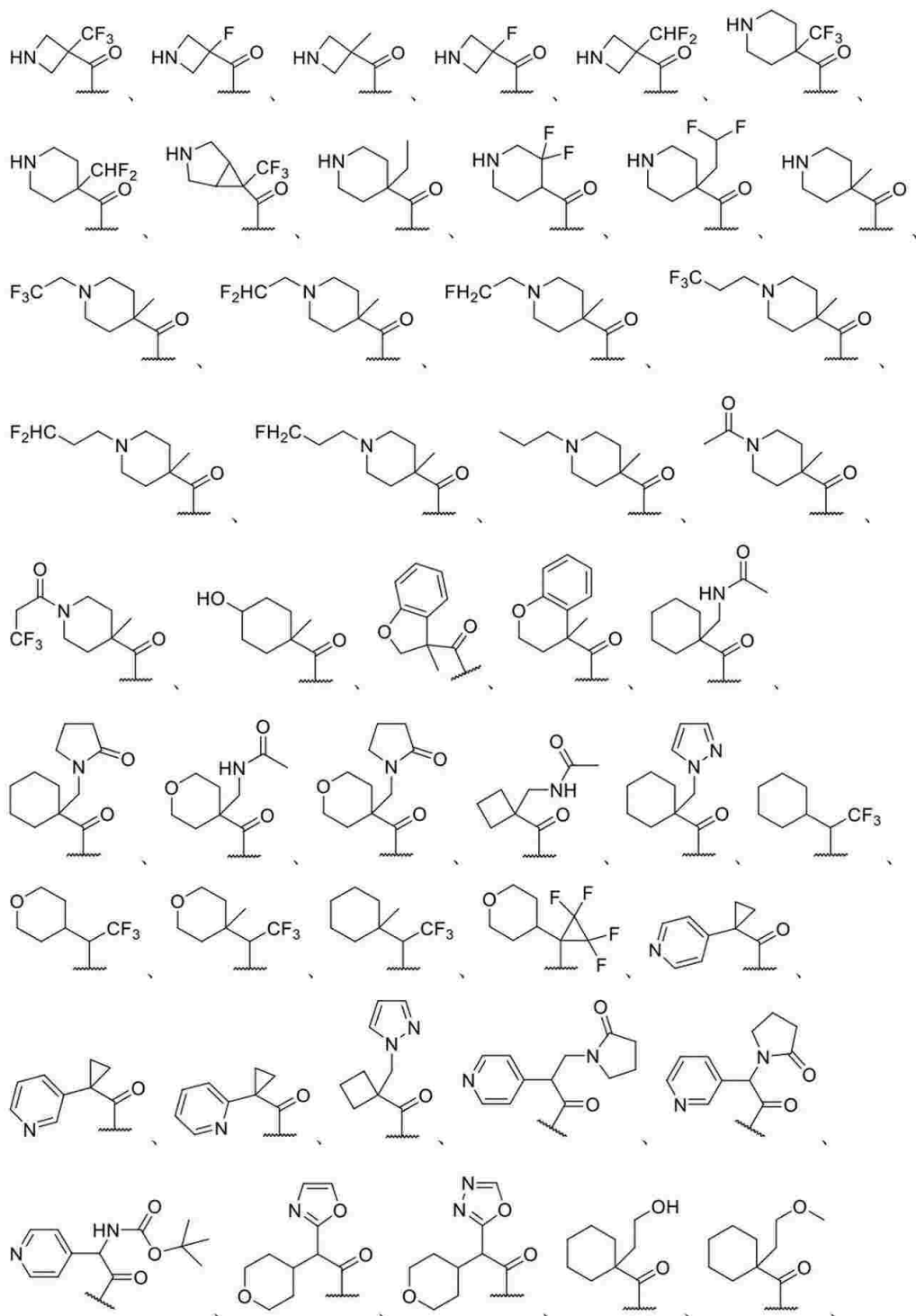
【 0 1 4 0 】

G が、

40

50

【化 6 3 - 1】



10

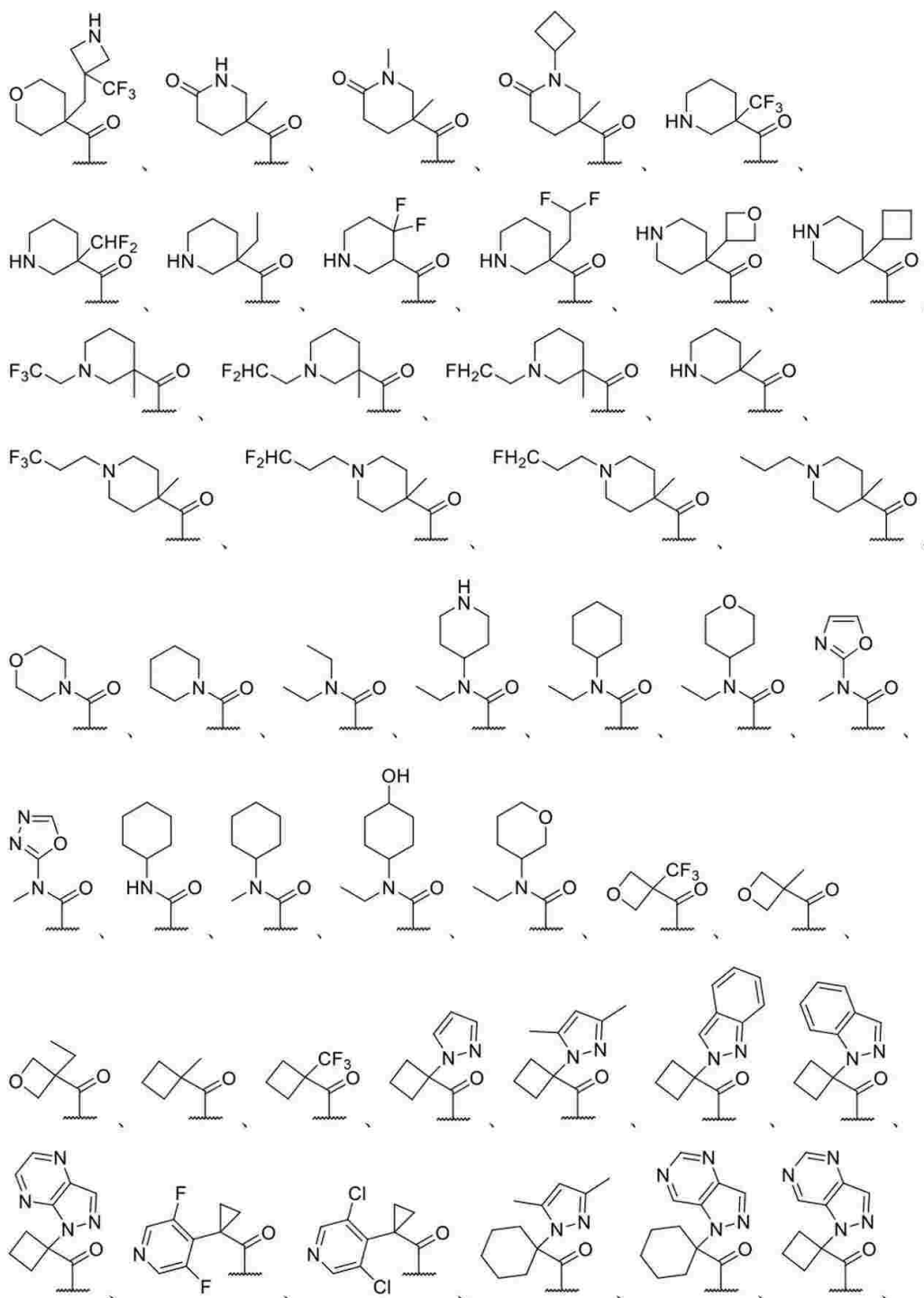
20

30

40

50

【化 6 3 - 2】



10

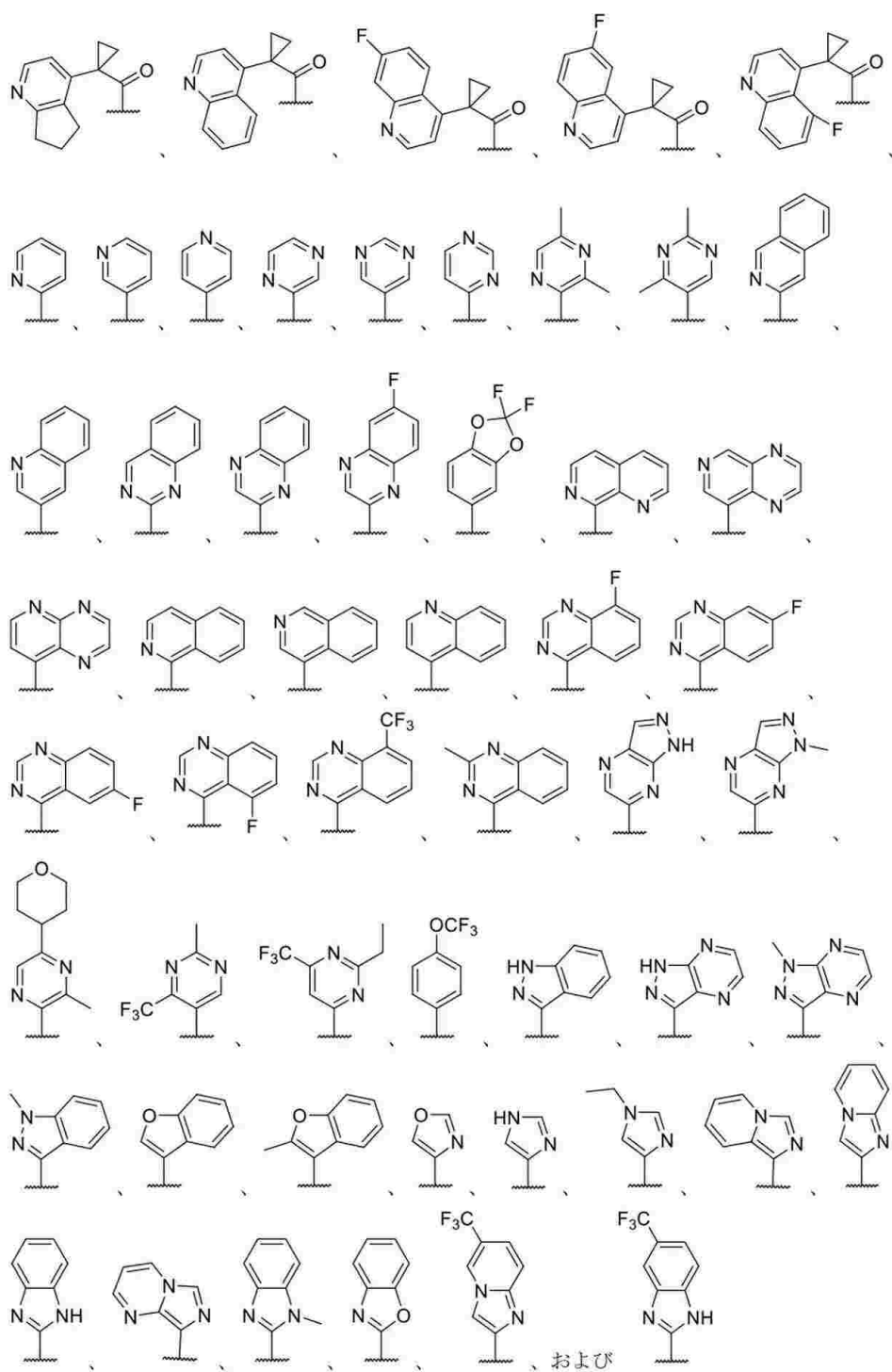
20

30

40

50

【化 6 3 - 3】



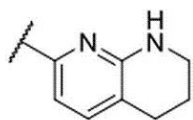
からなる群から選択される、式（Ⅰ）の化合物、またはその塩も提供される。

【0141】

一態様では、式（Ⅰ）の化合物、またはその塩が提供され、化合物は、以下の特徴のうちのいずれか1つ以上を有し、

（Ⅰ） R^1 は、

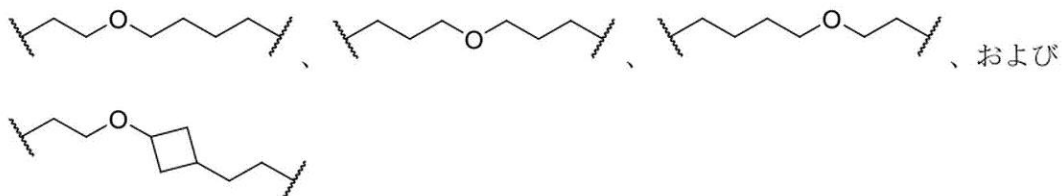
【化 6 4】



である；

(I I) $-L^1-O-L^2-Y-L^3-$ は、一緒になって、

【化 6 5】



からなる群から選択される部分を形成する；

(I I I) G は、 $-C(O)R^2$ または R^3 であり、

(A) R^2 は、

(i) メチル、エチル、イソプロピル、もしくは *tert*-ブチル（その各々は、0～5つの R^{2a} 基によって置換されている）などの 0～5つの R^{2a} によって任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(i i) 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、もしくはスピロ [3. 3] ヘプタニル（その各々は、0～5つの R^{2b} 基によって置換されている）などの R^{2b} によって任意に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

(i i i) O および N から選択される 1 個もしくは個つのヘテロ原子を含有する 4～6 員ヘテロシクリル（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、もしくはテトラヒドロピラニル）（その各々は、0～5つの R^{2c} 基によって置換されている）などの R^{2c} によって任意に置換された 3～12 員ヘテロシクリル、

(i v) 0～5つの R^{2d} 基によって置換されたフェニルなどの R^{2d} によって任意に置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリール、または

(v) ピリジニル、ピリミジニル、インダゾリル、もしくはキノリニル（その各々は、0～5つの R^{2e} 基によって置換されている）などの R^{2e} によって任意に置換された 5～10 員ヘテロアリールであり、

式中、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2d} 、および R^{2e} が、独立して、 R^4 であり、 R^{2c} が、オキソまたは R^4 であり、 R^4 が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、または $-S(O)_2R^5$ であり、 R^4 の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、および 5～10 員ヘテロアリールが、独立して、 R^{4a} によって任意に置換され、 R^{4a} が、ハロゲン、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)OR^{10}$ 、 $-CN$ 、5～10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^8 が、ハロゲンによって任意に置換された水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^9 が、水素であり、

R^{10} が、ハロゲンによって任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

(B) R^3 は、

(v i) メチルもしくはエチル（その各々は、1つの R^{3a} 基によって置換されている）などの R^{3a} によって任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル（式中、 R^{3a} が、フェニ

10

20

30

40

50

ルもしくはキナゾリニルである)、または

(v i i) ピリミジニル、キナゾリニル、もしくはピラゾロピリミジニル(その各々は、0~5つの R^{3e} 基によって置換されている)などの R^{3e} によって任意に置換された5~10員ヘテロアリールである。

この変形形態の一態様では、(I)および(II)が適用され、Gは、 $-C(O)R^2$ である。この変形形態の別の態様では、(I)および(II)が適用され、Gは、 R^3 である。別の変形形態では、(I)および(II)が適用され、Gは、 $-C(O)R^2$ であり、(i)が適用される。別の変形形態では、(I)および(II)が適用され、Gは、 $-C(O)R^2$ であり、(i i)が適用される。別の変形形態では、(I)および(II)が適用され、Gは、 $-C(O)R^2$ であり、(i i i)が適用される。別の変形形態では、(I)および(II)が適用され、Gは、 $-C(O)R^2$ であり、(i v)が適用される。別の変形形態では、(I)および(II)が適用され、Gは、 $-C(O)R^2$ であり、(v)が適用される。別の変形形態では、(I)および(II)が適用され、Gは、 R^3 であり、(v i)が適用される。別の変形形態では、(I)および(II)が適用され、Gは、 R^3 であり、(v i i)が適用される。

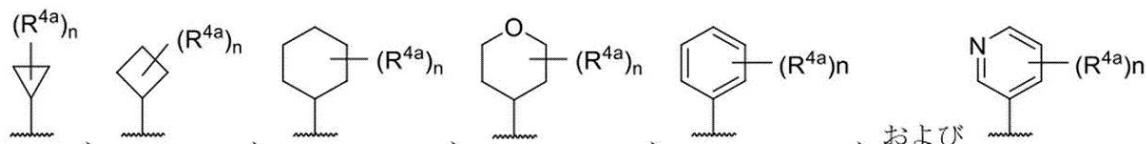
10

【0142】

Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、 R^{2a} によって任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキル、 R^{2b} によって任意に置換された $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 R^{2c} によって任意に置換された3~12員ヘテロシクリル、 R^{2d} によって任意に置換された $C_6\sim C_{14}$ アリール、または R^{2e} によって任意に置換された5~10員ヘテロアリールからなる群から選択される、式(I)の化合物、またはその塩も提供され、式中、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、および R^{2e} が、独立して、 R^4 であり、各 R^4 が、独立して、

20

【化66】



からなる群から選択され、各 R^{4a} が、独立して、ハロゲン、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)OR^{10}$ 、 $-CN$ 、5~10員ヘテロアリール、 $C_6\sim C_{14}$ アリール、または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、 R^8 、 R^9 、および R^{10} が、式(I)について定義される通りであり、nが、0、1、または2である。一変形形態では、nは、0である。別の変形形態では、nは、1である。さらに別の変形形態では、nは、2である。

30

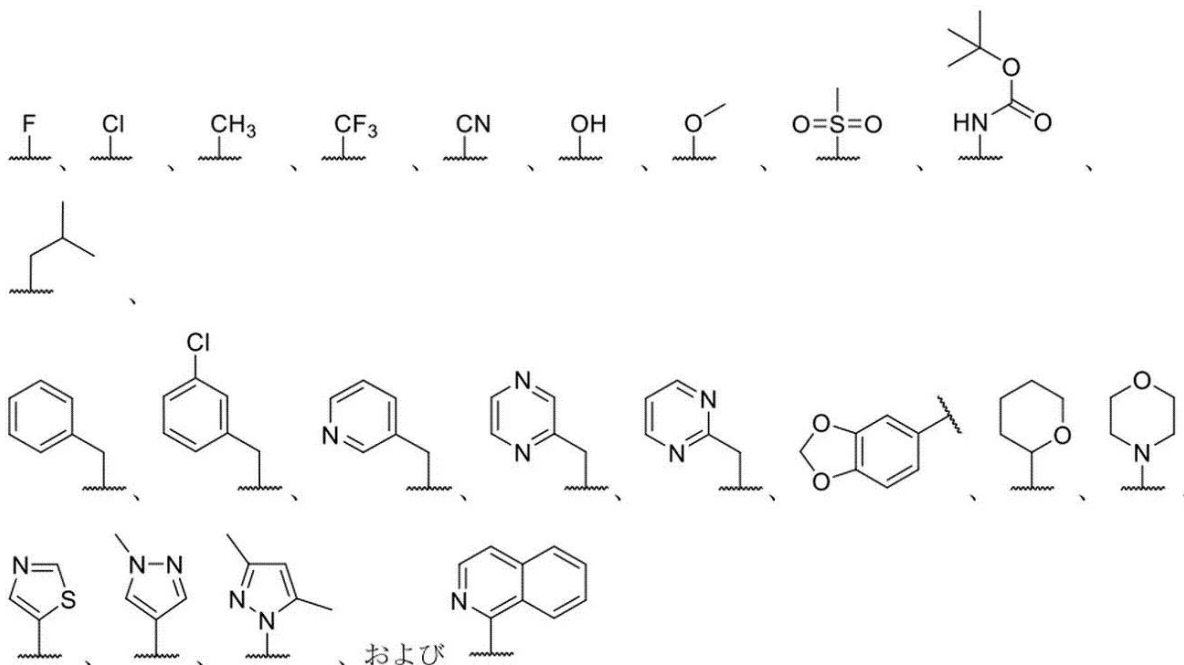
【0143】

Gが、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、 R^{2a} によって任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキル、 R^{2b} によって任意に置換された $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 R^{2c} によって任意に置換された3~12員ヘテロシクリル、 R^{2d} によって任意に置換された $C_6\sim C_{14}$ アリール、または R^{2e} によって任意に置換された5~10員ヘテロアリールからなる群から選択される、式(I)の化合物、またはその塩も提供され、式中、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、および R^{2e} が、独立して、 R^4 であり、各 R^4 が、独立して、

40

50

【化 6 7】



10

20

からなる群から選択される。

【0144】

部分が企図される場合、その部分は、任意の利用可能な位置で構造の残りに付着することができることが理解される。例えば、3-クロロ-5-メチルピリジニルは、2、4、または6位で構造の残りに付着することができる（すなわち、それぞれ、3-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル、3-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル、または3-クロロ-5-メチルピリジン-6-イル）。本明細書に記載の R^2 および R^3 基は、特定の位置に付着するものとして示される（例えば、ピリミド-4-イル、キナゾリン-4-イル、またはイソキノリン-1-イル）が、それらはまた、任意の他の利用可能な原子価を介して付着することもできる（例えば、それぞれピリミド-2-イル、キナゾリン-2-イル、またはイソキノリン-3-イル）。

30

【0145】

代表的な化合物を表1に列挙する。

40

50

【表 1 - 2】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1 5		1 6	
1 7		1 8	
1 9		2 0	
2 1		2 2	
2 3		2 4	
2 5		2 6	
2 7		2 8	
2 9		3 0	

10

20

30

40

50

【表 1－3】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
3 1		3 2	
3 3		3 4	
3 5		3 6	
3 7		3 8	
3 9		4 0	
4 1		4 2	
4 3		4 4	
4 5		4 6	

10

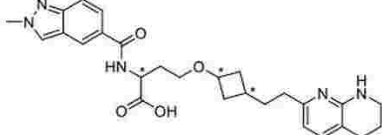
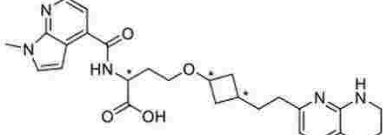
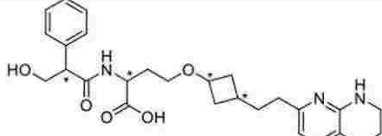
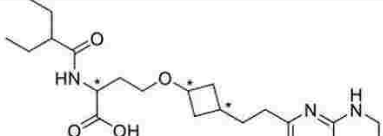
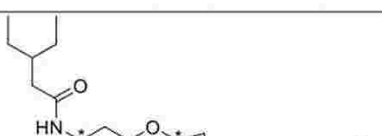
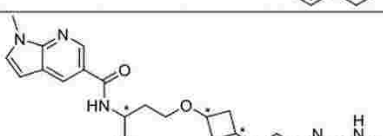
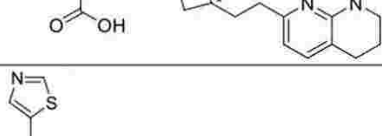
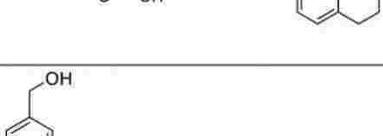
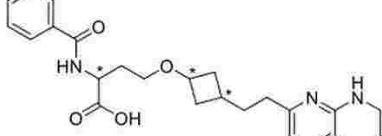
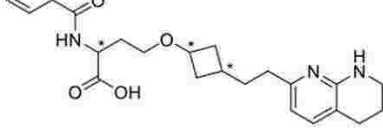
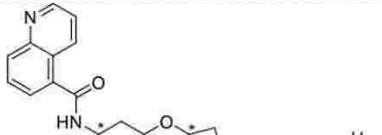
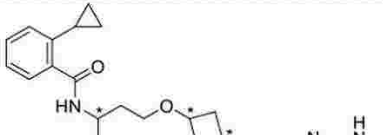
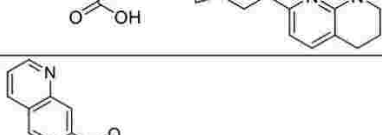
20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
4 7		4 8	
4 9		5 0	
5 1		5 2	
5 3		5 4	
5 5		5 6	
5 7		5 8	
5 9		6 0	

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
6 1		6 2	
6 3		6 4	
6 5		6 6	
6 7		6 8	
6 9		7 0	
7 1		7 2	
7 3		7 4	
7 5		7 6	

10

20

30

40

50

40

50

【表 1 - 7】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
9 3		9 4	
9 5		9 6	
9 7		9 8	
9 9		1 0 0	
1 0 1		1 0 2	
1 0 3		1 0 4	
1 0 5		1 0 6	

10

20

30

40

50

【表 1－8】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1 0 7		1 0 8	
1 0 9		1 1 0	
1 1 1		1 1 2	
1 1 3		1 1 4	
1 1 5		1 1 6	
1 1 7		1 1 8	
1 1 9		1 2 0	
1 2 1		1 2 2	
1 2 3		1 2 4	

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1 2 5		1 2 6	
1 2 7		1 2 8	
1 2 9		1 3 0	
1 3 1		1 3 2	
1 3 3		1 3 4	
1 3 5		1 3 6	
1 3 7		1 3 8	
1 3 9		1 4 0	
1 4 1		1 4 2	
1 4 3		1 4 4	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1 4 5		1 4 6	
1 4 7		1 4 8	
1 4 9		1 5 0	
1 5 1		1 5 2	
1 5 3		1 5 4	
1 5 5		1 5 6	
1 5 7		1 5 8	
1 5 9		1 6 0	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1 6 1		1 6 2	
1 6 3		1 6 4	
1 6 5		1 6 6	
1 6 7		1 6 8	
1 6 9		1 7 0	
1 7 1		1 7 2	
1 7 3		1 7 4	
1 7 5		1 7 6	
1 7 7		1 7 8	

10

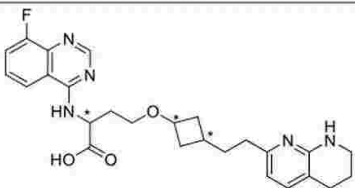
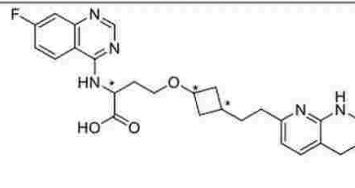
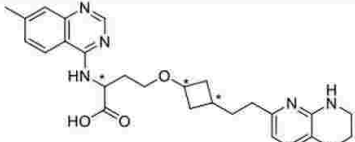
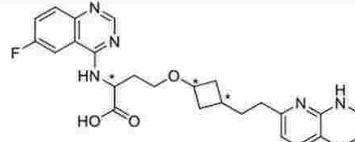
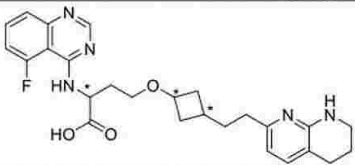
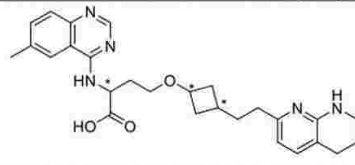
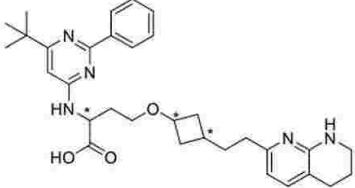
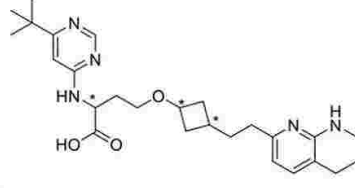
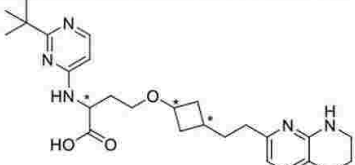
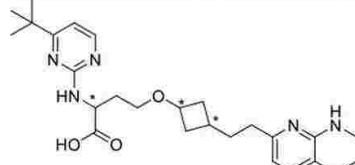
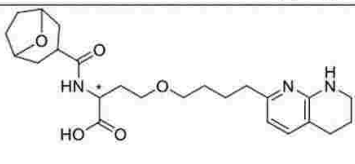
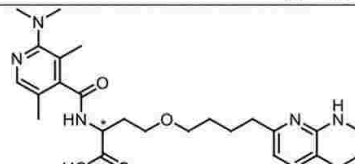
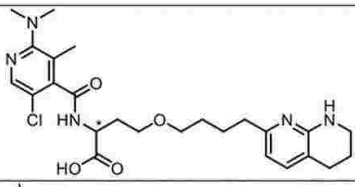
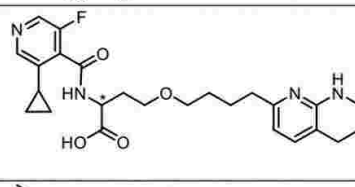
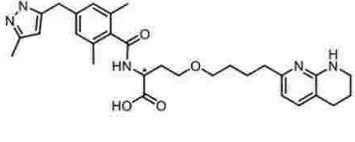
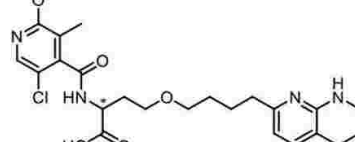
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1 7 9		1 8 0	
1 8 1		1 8 2	
1 8 3		1 8 4	
1 8 5		1 8 6	
1 8 7		1 8 8	
1 8 9		1 9 0	
1 9 1		1 9 2	
1 9 3		1 9 4	

10

20

30

40

50

【表 1 - 13】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209			

【0146】

表1の構造は、立体化学なしで描かれている。立体中心になり得る原子を、アスタリスク（*）で示す。構造は、示される化合物のすべての可能な立体異性体、および任意の比率の立体異性体の混合物を包含することを意図している。したがって、ラセミ混合物、スケールミック混合物、任意の比率のエナンチオマーの混合物、任意の比率のジアステレオマーの混合物、および任意の比率のエナンチオマーとジアステレオマーとの混合物、ならびに個々の立体化学的に純粋な化合物が包含される。

【0147】

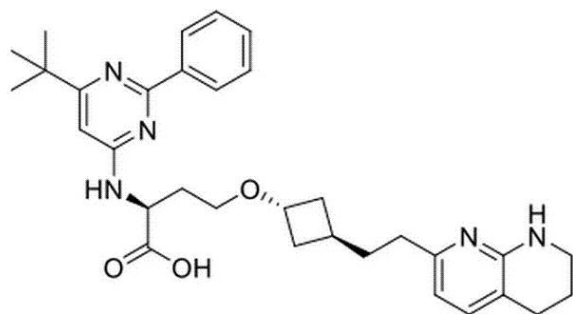
いくつかの実施形態では、表1に示される化合物から選択される化合物、またはその立体異性体（2つ以上のその立体異性体の混合物を含む）、またはその塩が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、表1に示される化合物から選択される化合物の塩、またはその立体異性体である。

【0148】

追加の代表的な化合物を、表 2（図 1）に示す。いくつかの実施形態では、表 2 に示される化合物から選択される化合物、またはその立体異性体（2 つ以上のその立体異性体の混合物を含む）、またはその塩が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、表 2 に示される化合物から選択される化合物の塩、またはその立体異性体である。表 2 に示されるすべての化合物の「平坦」バージョン（表中の任意の特定の立体異性形態の平坦バージョンを含む）もまた、本開示で企図される。

【0149】

図 1、表 2 の構造に関して、場合によっては、表中の化合物番号への参照は、示される化学構造から明かなように、化合物番号の特定の立体異性形態を示す。例えば、表 2 は、



を化合物 185 として列挙する。示される化合物は、化合物 185 の特定の立体化学形態、特に実施例 365 によって生成される形態であることが理解される。

【0150】

一変形形態では、本明細書に詳述される化合物は、

N-（1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボニル）-O-（4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）ホモセリン、

N-（2-クロロ-3-フルオロベンゾイル）-O-（4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）ホモセリン、

N-（2-エチルブタノイル）-O-（4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）ホモセリン、

N-ベンゾイル-O-（4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）ホモセリン、

N-（4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボニル）-O-（4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）ホモセリン、

N-ペンタノイル-O-（4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）ホモセリン、

N-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンゾイル）-O-（4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）ホモセリン、

2-（2-エチルブタンアミド）-5-（3-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）プロポキシ）ペンタン酸、

2-（2-クロロ-3-フルオロベンズアミド）-5-（3-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）プロポキシ）ペンタン酸、

2-（1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボキサミド）-5-（3-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）プロポキシ）ペンタン酸、

2-（3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ベンズアミド）-5-（3-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）プロポキシ）ペンタン酸、

2-（2-クロロ-3-フルオロベンズアミド）-6-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エトキシ）ヘキサン酸、

2-（3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ベンズアミド）-6-（2-（

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エトキシ) ヘキササン酸、

N-(2-クロロ-3-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

2-(2-エチルブタンアミド)-6-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エトキシ) ヘキササン酸、

2-(1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボキサミド)-6-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エトキシ) ヘキササン酸、

N-ペンタノイル-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-5-(3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) プロポキシ) ペンタン酸、

N-ベンゾイル-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、

2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-6-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エトキシ) ヘキササン酸、

N-(4-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(4-クロロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(3-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(3-クロロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(2-クロロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(2-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(2, 3-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(2, 4-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(2-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(3, 5-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N-(2, 3-ジクロロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒド

10

20

30

40

50

ロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(2, 6-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒ
 ドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(2, 5-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒ
 ドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(3, 4-ジクロロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒド
 ロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-ピコリノイル-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチ
 リジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-ニコチノイル-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチ
 リジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-イソニコチノイル-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナ
 フチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6
 , 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホ
 モセリン、
 N-(2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6
 , 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホ
 モセリン、
 N-(2-メチル-2H-インダゾール-5-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6
 , 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホ
 モセリン、
 N-(1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-カルボニル)-O-(3
 -(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル)
 シクロブチル) ホモセリン、
 N-(3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリ
 ン、
 N-(2-エチルブタノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1
 , 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(3-エチルペンタノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
 1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニル)-O-(3
 -(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル)
 シクロブチル) ホモセリン、
 O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
 エチル) シクロブチル)-N-(3-(チアゾール-5-イル) ベンゾイル) ホモセリン、
 N-(3-(ヒドロキシメチル) ベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(キノリン-5-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
 -1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(2-シクロプロピルベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒ
 ドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(キノリン-7-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
 -1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(キノリン-6-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
 -1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(キノリン-8-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

10

20

30

40

50

-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(3-シクロプロピルベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒ
 ドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(4-シクロプロピルベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒ
 ドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル)-O-(3-(2-
 (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロ
 ブチル) ホモセリン、
 N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラ
 ヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル)-O-(4-(5,
 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(1-フェニルシクロプロパン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセ
 リン、
 N-(2-メチル-2-フェニルプロパノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(1-フェニルシクロブタン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリ
 ン、
 N-(2, 2-ジメチル-3-フェニルプロパノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセ
 リン、
 N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロパノイル)-O-(3-(2-(
 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチ
 ル) ホモセリン、
 N-(3-メチルオキセタン-3-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル)-O-(3-(2-(5, 6,
 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモ
 セリン、
 N-(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセ
 リン、
 N-(2-メチル-2-(ピリジン-3-イル) プロパノイル)-O-(3-(2-(5,
 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル
) ホモセリン、
 N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボニル)-O-(3-(2-(5,
 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)
 ホモセリン、
 N-(3-シアノ-2, 2-ジメチルプロパノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリ
 ン、
 N-ピバロイル-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリ
 ジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5,
 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)
 ホモセリン、

10

20

30

40

50

N-((ネオペンチルオキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-((1-メチルシクロプロポキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-((1-メチルシクロブトキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)ホモセリン、
 N-(イソプロポキシカルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(ジエチルカルバモイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(tert-ブチルカルバモイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(tert-ブチル(メチル)カルバモイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(イソプロピル(メチル)カルバモイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(ジイソプロピルカルバモイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(3, 3-ジメチルブタノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(3-メチルブタノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(2-シクロブチルアセチル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(2-(1-メチルシクロプロピル)アセチル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(2-シクロプロピルアセチル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(((1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(((3-メチル-1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(((1-アセチル-3-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(((3-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-((シクロヘキシルオキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(イソブトキシカルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)オキシ)カル

10

20

30

40

50

ボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - (((ピロリジン - 3 - イルオキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - (4 - (メチルスルホニル) ブタノイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - (((1 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - (((1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - ((1 - フェニルエトキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - ((2 - フェニルシクロブトキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - ((3 - フェニルシクロブトキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - (((2 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチル - 4 - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブトキシ) ブタン酸、

N - (((1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - (((4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - (((1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) オキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - (((1 - アセトアミドプロパン - 2 - イル) オキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - (((1 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン - 2 - イル) オキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - (((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - (((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N - (((1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - (3 - クロロフェニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒ

10

20

30

40

50

ドロ-1, 8-ナフチジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(4-イソプロピルフェニル)
 アゼチジン-3-イル) オキシ) カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロ-1, 8-ナフチジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(フェニルエチニル) アゼチジ
 ン-3-イル) オキシ) カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒド
 ロ-1, 8-ナフチジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボニル)-O-(3
 -(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル)
 シクロブチル) ホモセリン、
 N-(3, 3-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5,
 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)
 ホモセリン、
 N-(2-エチル-4, 4-ジフルオロブタノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリ
 ン、
 N-((2-(フェニルエチニル) シクロヘキシル) オキシ) カルボニル)-O-(3
 -(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル)
 シクロブチル) ホモセリン、
 N-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(3-(2-(
 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチ
 ル) ホモセリン、
 N-(2-シクロヘキシル-2-メチルプロパノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセ
 リン、
 N-(2-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(2-エチル-4, 4, 4-トリフルオロブタノイル)-O-(3-(2-(5, 6,
 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホ
 モセリン、
 N-(2-モルホリノベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
 -1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(2-エチル-2-フェニルブタノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-7-カルボニル)-O-(3-(2-(5,
 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル
) ホモセリン、
 N-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(3-(2-(
 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチ
 ル) ホモセリン、
 N-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルアゼチジン-3-カルボニル
)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル
) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(1-(tert-ブトキシカルボニル) アゼチジン-3-カルボニル)-O-(3
 -(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル)
 シクロブチル) ホモセリン、
 O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
 エチル) シクロブチル)-N-(4-(トリフルオロメチル) テトラヒドロ-2H-ピラ
 ン-4-カルボニル) ホモセリン、
 N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-3-カルボニル)-O-(3-(2-(5

10

20

30

40

50

、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(4、5、6、7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニル)ホモセリン、

O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(4、5、6、7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-7-カルボニル)ホモセリン、

N-(1-メチル-4、5、6、7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニル)-O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(1-エチル-4、4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(1-(6-メチルインドリン-1-カルボニル)シクロプロパン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(1-(ピリジン-3-イルメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-メチルイソニコチノイル)-O-(4-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、

N-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(4-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、

N-(2、6-ジクロロベンゾイル)-O-(4-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、

N-(3、5-ジクロロイソニコチノイル)-O-(4-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、

N-(1-(4-(tert-ブチル)フェニル)シクロブタン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(3、5-ジメチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(3-クロロ-5-メチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(3、5-ジクロロイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(ビスクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボニル)-O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(2-メチル-1、2、3、4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニル)-O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(メチルスルホニル)プロリル)-O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(2、4-ジメチルニコチノイル)-O-(3-(2-(5、6、7、8-テトラヒドロ-1、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

10

20

30

40

50

N- (4-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N- (4-シアノ-2, 6-ジメチルベンゾイル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)-N- (2, 4, 6-トリメチルピリミジン-5-カルボニル) ホモセリン、
O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)-N- (2, 4, 6-トリメチルニコチノイル) ホモセリン、

10

N- (3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N- (1- (イソキノリン-1-イル) シクロプロパン-1-カルボニル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N- (2- (ピリジン-2-イル) スピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N- (2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

20

N- (2, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N- (4, 6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N- (2, 6-ジクロロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

30

N- (1- (2-フルオロフェニル) シクロプロパン-1-カルボニル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N- (1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキサール-5-イル) シクロヘキサン-1-カルボニル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N- (2, 2-ジフルオロ-1- (m-トリル) シクロプロパン-1-カルボニル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

40

O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)-N- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボニル) ホモセリン、

N- (4-メトキシ-2, 6-ジメチルベンゾイル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N- (1-アセチル-4- (トリフルオロメチル) ピペリジン-4-カルボニル)-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、

N- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-2-カルボニル)-O- (

50

3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(1-(3-クロロベンジル)シクロペンタン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロパン-1-カルボニル)ホモセリン、

N-(4-フルオロ-2, 6-ジメチルベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

10

N-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、

O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ホモセリン、

N-(キナゾリン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(8-フルオロキナゾリン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

20

N-(7-フルオロキナゾリン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(7-メチルキナゾリン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(6-フルオロキナゾリン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(5-フルオロキナゾリン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(6-メチルキナゾリン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

30

N-(6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン；

N-(6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(2-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

N-(4-(tert-ブチル)ピリミジン-2-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、

40

N-(8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、

N-(2-(ジメチルアミノ)-3, 5-ジメチルイソニコチノイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、

N-(5-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルイソニコチノイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、

N-(3-シクロプロピル-5-フルオロイソニコチノイル)-O-(4-(5, 6, 7

50

, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(4-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) メチル)-2, 6-ジ
 メチルベンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジ
 ン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(5-クロロ-2-メトキシ-3-メチルイソニコチノイル)-O-(4-(5, 6
 , 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(3-エチル-5-フルオロイソニコチノイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(4-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) メチル)-2-フルオ
 ロ-6-メチルベンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナ
 フチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(5-フルオロ-3-メチルピリダジン-4-カルボニル)-O-(4-(5, 6,
 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(2, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)-
 O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル
) ホモセリン、
 N-(2, 4-ジメチル-6-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1,
 6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
 -1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(3, 5-ジメチルイソニコチノイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒド
 ロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(3, 5-ジメチルピリダジン-4-カルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル
)-N-(1, 2, 4-トリメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カル
 ボニル) ホモセリン、
 N-(4-シアノ-2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(5-クロロ-3-メチルピリダジン-4-カルボニル)-O-(4-(5, 6, 7
 , 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(6-メトキシ-2, 4-ジメチルニコチノイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、
 N-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロベンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、および
 N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1
 , 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリンからなる群から選択される。

【0151】

一変形形態では、本明細書に詳述される化合物は、N-(2-クロロ-3-フルオロベ
 ンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-
 イル) ブチル) ホモセリン、N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボニル)
 -O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチ
 ル) ホモセリン、N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボニル)-O-(
 4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモ
 セリン、N-ペンタノイル-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフ
 チリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメ
 チル) ベンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジ

ン-2-イル)ブチル)ホモセリン、N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(ペンタノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、N-(4-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(4-クロロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3-クロロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-クロロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2,3-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3-クロロ-5-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3,5-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2,3-ジクロロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2,5-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3,4-ジクロロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-ピコリノイル-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-ニコチノイル-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-メチル-2H-インダゾール-5-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(

10

20

30

40

50

2-エチルブタノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-
 ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(1-メチル-1H
 -ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリ
 ン、N-(3-(ヒドロキシメチル)ベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン
 、N-(キノリン-5-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒド
 ロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-
 シクロプロピルベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-
 ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(キノリン-7
 -カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリ
 ジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(キノリン-6-カルボニ
 ル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イ
 ル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(キノリン-8-カルボニル)-O-(3
 -(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)
 シクロブチル)ホモセリン、N-(3-シクロプロピルベンゾイル)-O-(3-(2-
 (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブ
 チル)ホモセリン、N-(4-シクロプロピルベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6
 , 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホ
 モセリン、N-イソニコチノイル-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-
 ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(3-エ
 チルペンタノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフ
 チリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(2-クロロ-3-フ
 ルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフ
 チリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3, 4-ジフルオロベ
 ンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン
 -2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3-エチルペンタノイル)-O
 -(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エ
 チル)シクロブチル)ホモセリン、N-イソニコチノイル-O-(3-(2-(5, 6,
 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモ
 セリン、O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2
 -イル)エチル)シクロブチル)-N-(3-(チアゾール-5-イル)ベンゾイル)ホ
 モセリン、N-(3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパノイル)-O-(3-(2-(5
 , 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル
)ホモセリン、N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル)-
 O-(3-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
 ブチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-
 イル)ベンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジ
 ン-2-イル)ブチル)ホモセリン、N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-
 O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)
)ホモセリン、N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-(4-(5, 6,
 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-ホモセリン、N-
 (2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テト
 ラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-
 (1-フェニルシクロプロパン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン
 、N-(2-メチル-2-フェニルプロパノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン
 、N-(1-フェニルシクロブタン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7
 , 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセ

10

20

30

40

50

リン、N-(2,2-ジメチル-3-フェニルプロパノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロパノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3-メチルオキセタン-3-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-メチル-2-(ピリジン-3-イル)プロパノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3-シアノ-2,2-ジメチルプロパノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-ピバロイル-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(ネオペンチルオキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(1-メチルシクロプロポキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(1-メチルシクロブトキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)ホモセリン、N-(イソプロポキシカルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(ジエチルカルバモイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(tert-ブチルカルバモイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(tert-ブチル(メチル)カルバモイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(イソプロピル(メチル)カルバモイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(ジイソプロピルカルバモイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3,3-ジメチルブタノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3-メチルブタノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-シクロブチルアセチル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-(1-メチルシクロプロピル)アセチル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)

10

20

30

40

50

ホモセリン、N- (2-シクロプロピルアセチル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((1- (tert-ブトキシカルボニル) -3-メチルアゼチジン-3-イル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((3-メチル-1- (メチルスルホニル) アゼチジン-3-イル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((1-アセチル-3-メチルアゼチジン-3-イル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((3-メチルアゼチジン-3-イル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((シクロヘキシルオキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (イソブトキシカルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((ピロリジン-3-イル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (4- (メチルスルホニル) ブタノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((1- (メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((1- (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-3-イル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((1-アセチルピロリジン-3-イル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((1-フェニルエトキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((2-フェニルシクロブトキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((3-フェニルシクロブトキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-メチル-4- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブトキシ) ブタン酸、N- (((2-フェニルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((1- (tert-ブトキシカルボニル) アゼチジン-3-イル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((4-フェニルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((1-アセチルアゼチジン-3-イル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((1- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン-2-イル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((1-アセトアミドプロパン-2-イル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-

10

20

30

40

50

イル) シクロペンチル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、
 N- (((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) オ
 キシ) カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフ
 チリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (((1- (tert
 -ブトキシカルボニル) -3- (3-クロロフェニル) アゼチジン-3-イル) オキシ)
 カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチジン
 -2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((1- (tert-ブトキシ
 カルボニル) -3- (4-イソプロピルフェニル) アゼチジン-3-イル) オキシ) カル
 ボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチジン-2
 -イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (((1- (tert-ブトキシカル
 ボニル) -3- (フェニルエチニル) アゼチジン-3-イル) オキシ) カルボニル) -O
 - (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチジン-2-イル) エチ
 ル) シクロブチル) ホモセリン、N- (1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジ
 ン-4-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナ
 フチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (3, 3-ジフルオロ
 シクロヘキサン-1-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
 -1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (2-エ
 チル-4, 4-ジフルオロブタノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒ
 ドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (

((2- (フェニルエチニル) シクロヘキシル) オキシ) カルボニル) -O- (3- (2
 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロ
 ブチル) -ホモセリン、N- (2-シクロヘキシル-2-メチルプロパノイル) -O- (

3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル
) シクロブチル) ホモセリン、N- (2- (ピリジン-2-イル) ベンゾイル) -O- (

3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル
) シクロブチル) ホモセリン、N- (2-エチル-4, 4, 4-トリフルオロブタノイル
) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)

エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (2-モルホリノベンゾイル) -O- (3
 - (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル)

シクロブチル) ホモセリン、N- (2-エチル-2-フェニルブタノイル) -O- (3-

(2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シ
 クロブチル) ホモセリン、N- (1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-7-カルボニル)

-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)

エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン
 -4-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフ
 チリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (1- (tert-ブト
 キシカルボニル) -3-メチルアゼチジン-3-カルボニル) -O- (3- (2- (5,

6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)

ホモセリン、N- (1- (tert-ブトキシカルボニル) アゼチジン-3-カルボニル)

-O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)

エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (1- (メチルスルホニル) ピペリジン-

3-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチ
 リジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、O- (3- (2- (5, 6,

7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -N

- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニル) -ホモセリ
 ン、O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)

エチル) シクロブチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール
 -7-カルボニル) ホモセリン、N- (4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カ
 ルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン

10

20

30

40

50

-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-
 テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)-ホモ
 セリン、N-(1-エチル-4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボニル)-O-
 -(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エ
 チル) シクロブチル) ホモセリン、N-(1-(6-メチルインドリン-1-カルボニル)
) シクロプロパン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒド
 ロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(4-
 ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-
 4-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチ
 リジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(1-(ピリジン-3-イ
 ルメチル) シクロプロパン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-
 -(3-クロロ-5-メチルイソニコチノイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラ
 ヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、N-(4-メチルテ
 トラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒド
 ロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、N-(2, 6-ジクロロベ
 ンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-
 イル) ブチル) ホモセリン、N-(3, 5-ジクロロイソニコチノイル)-O-(4-(
 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン
 、N-(1-(4-(tert-ブチル) フェニル) シクロブタン-1-カルボニル)-
 O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
 エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4
 -カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリ
 ジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)-N-(
 4-(トリフルオロメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル) ホモセリン
 、N-(3-クロロ-5-メチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリ
 ン、N-(3, 5-ジクロロイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(ビスクロ[2.2.2] オクタン-2-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6
 , 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホ
 モセリン、N-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニ
 ル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-
 イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(メチルスルホニル) プロリル)-O-
 -(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エ
 チル) シクロブチル) ホモセリン、N-(2, 4-ジメチルニコチノイル)-O-(3-
 (2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シ
 クロブチル) ホモセリン、N-(4-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボ
 ニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2
 -イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(4-シアノ-2, 6-ジメチルベン
 ズイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-
 2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)-N-(2, 4
 , 6-トリメチルピリミジン-5-カルボニル) ホモセリン、O-(3-(2-(5, 6
 , 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)-
 N-(2, 4, 6-トリメチルニコチノイル) ホモセリン、N-(3-クロロ-5-フル
 オロイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-
 ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(1-(イソキノリ

10

20

30

40

50

ン-1-イル) シクロプロパン-1-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-
 -テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン
 、N- (2- (ピリジン-2-イル) スピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル) -O-
 - (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル)
 シクロブチル) ホモセリン、N- (2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)
 テトラヒドロフラン-2-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テト
 ラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-
 (2, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル) -O-
 (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチ
 ル) シクロブチル) ホモセリン、N- (4, 6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル)
 -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (2, 6-ジクロロ-4- (トリフルオロメ
 チル) ベンゾイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフ
 チリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (1- (2-フルオロフ
 ェニル) シクロプロパン-1-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テト
 ラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-
 (1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロヘキサン-1-カルボ
 ニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-
 イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (2, 2-ジフルオロ-1- (m-トリ
 ル) シクロプロパン-1-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラ
 ヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、O-
 (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチ
 ル) シクロブチル) -N- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) シクロプロ
 パン-1-カルボニル) ホモセリン、N- (4-メトキシ-2, 6-ジメチルベンゾイル)
) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (1-アセチル-4- (トリフルオロメチ
 ル) ピペリジン-4-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
 1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (2, 3-
 ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ-2-カルボニル) -O- (3- (2- (5,
 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチ
 ル) ホモセリン、N- (1- (3-クロロベンジル) シクロペンタン-1-カルボニル)
 -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
) エチル) シクロブチル) ホモセリン、O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒド
 ロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -N- (1- (3- (トリ
 フルオロメトキシ) フェニル) シクロプロパン-1-カルボニル) ホモセリン、N- (4-
 フルオロ-2, 6-ジメチルベンゾイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テ
 ラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-
 (3, 5-ジメチルイソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラ
 ヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N- (2-
 (tert-ブチル) ピリミジン-4-イル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン
 、N- (4- (tert-ブチル) ピリミジン-2-イル) -O- (3- (2- (5, 6,
 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホ
 モセリン、O- (3- (2- (1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)
) -N- (キナゾリン-4-イル) ホモセリン、N- (6- (tert-ブチル) ピリミ
 ジン-4-イル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチ
 リジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、2- [(4-アミノ-2, 6-
 ジクロロ-ベンゾイル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
 1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、N- (4-クロ
 ロ-2, 6-ジメチルニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒド

10

20

30

40

50

ロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、2- [(3-クロロ-6-メチル-ピリジン-2-カルボニル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、N- (2, 6-ジメチルピペリジン-1-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (2, 5-ジメチルピロリジン-1-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (2, 6-ジクロロ-4-シアノベンゾイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (2, 6-ジクロロ-3-ニトロベンゾイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] -2- [(1, 2, 4-トリメチル-6-オキソ-ピリジン-3-カルボニル) アミノ] ブタン酸、N- (2-クロロ-4-シアノ-6-メチルベンゾイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (3-ブromo-5-クロロ-2-フルオロイソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニル) -ホモセリン、N- (3-ブromo-2, 6-ジメチルベンゾイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、2- [(3-クロロ-5-メトキシ-ピリジン-4-カルボニル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(2, 6-ジクロロ-4-フルオロ-ベンゾイル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(2-クロロ-6-フルオロ-ベンゾイル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、N- (3-ブromo-2-クロロ-6-フルオロベンゾイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (2, 4-ジメチル-6-オキソ-1-フェニル-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (5-ブromo-2-ヒドロキシイソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (3-クロロ-5-シクロプロピルイソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (3-クロロ-5-エチルイソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (3-シアノ-2, 6-ジメチルベンゾイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (3-ブromo-5-フルオロイソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (2-メトキシ-3, 5-ジメチルイソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) イソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (3-ブromo-5-クロロイソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1,

10

20

30

40

50

8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(2-(ジメチルアミノ)-3,5-ジメチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(3-クロロ-5-フルオロ-2-メチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(2,6-ジクロロ-3-シアノベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(2-ヒドロキシ-3,5-ジメチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(3-シアノ-2-ヒドロキシ-6-メチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(5-クロロ-3-フルオロ-2-メチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、2-[(6-メトキシ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、2-[[2,6-ジメチル-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、N-(3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、2-[[5-クロロ-3-フルオロ-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-4-カルボニル]アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、メチル2-[(7-クロロ-5-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドリジン-8-カルボニル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタノエート、2-[(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-ベンゾイル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、2-[(4-クロロ-2-メチル-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、2-[(2-メチルピラゾール-3-カルボニル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、N-(1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-2-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、2-(3,3-ジメチルブタノイルアミノ)-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、2-[(2-フェニルアセチル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]-2-[(4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチル-ブタノイル)アミノ]ブタン酸、2-[(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-ブタノイル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、2-[[2-フェニルプロパノイル]アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、2-[[2-(3,5-ジフルオロフェニル)アセチル]アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン

10

20

30

40

50

-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-メチル-エトキシ] カルボニルアミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(3, 6-ジメチルピリジン-2-カルボニル) アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(6-フルオロクロマン-2-カルボニル) アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ]-2-[2-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] ブタノイルアミノ] ブタン酸、2- [(3-クロロ-5-メチル-ピリジン-4-カルボニル) アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(3-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル) アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(4-シアノ-2, 6-ジメチル-ベンゾイル) アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[4-(2-クロロフェニル) テトラヒドロピラン-4-カルボニル] アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(2-ヒドロキシインダン-2-カルボニル) アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(1-シクロプロピルシクロプロパンカルボニル) アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[3-(ジフルオロメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-カルボニル] アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(1-シクロプロピルシクロブタンカルボニル) アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[1-(4-イソプロピルフェニル) シクロペンタンカルボニル] アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- (ビスクロ[2.2.2] オクタン-4-カルボニルアミノ)-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- (3, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾフラン-3a-カルボニルアミノ)-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[1-(2-フェニルエチル) シクロプロパンカルボニル] アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル) テトラヒドロピラン-4-カルボニル] アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[1-(ベンゼンスルホニル) シクロプロパンカルボニル] アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(1-フェニルシクロヘブタンカルボニル) アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(4-メチルスルホニルテトラヒドロピラン-4-カルボニル) アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[1-(4-スルファモイルフェニル) シクロプロパンカルボニル] アミノ]-4-[3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、N-(フェ

10

20

30

40

50

ニルスルホニル) プロリル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (5-クロロ-3-フルオロ-2- ((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) イソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、N- (3-クロロ-5-フルオロ-2- ((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) イソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、2- (ピリミジン-4-イルアミノ) -5- (3- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) プロポキシ) ペンタン酸、2- [(3-クロロ-5-メチル-ピリジン-4-カルボニル) アミノ] -4- [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ] ブタン酸、2- [(2, 4-ジメチルピリジン-3-カルボニル) アミノ] -4- [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ] ブタン酸、2- [(4-シアノ-2, 6-ジメチル-ベンゾイル) アミノ] -4- [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ] ブタン酸、2- [(3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボニル) アミノ] -4- [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ] ブタン酸、2- [(3-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル) アミノ] -4- [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ] ブタン酸、N- (3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -ホモセリン、N- (2, 6-ジクロロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -ホモセリン、N- (3, 5-ジメチルイソニコチノイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -ホモセリン、2- [(2, 4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル) アミノ] -4- [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ] ブタン酸、2- [(2, 4-ジメチル-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニル) アミノ] -4- [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ] ブタン酸、N- (3-クロロ-5-メトキシイソニコチノイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -ホモセリン、2- [(2-クロロ-6-フルオロ-ベンゾイル) アミノ] -4- [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ] ブタン酸、N- (tert-ブトキシカルボニル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -ホモセリン、N- (5-ブロモ-2-ヒドロキシイソニコチノイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -ホモセリン、N- (3-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロイソニコチノイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -ホモセリン、N- (2, 4-ジメチル-6-オキソ-1-フェニル-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -ホモセリン、O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニル) -ホモセリン、N- (3-ブロモ-2, 6-ジメチルベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -ホモセリン、N- (3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -ホモセリン、N- (3-ブロモ-2-クロロ-6-フルオロベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -ホモセリン、2- [(3-クロロ-5-メトキシ-ピリジン-4-カルボニル) アミノ] -4- [2-メチル-4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ] ブタン酸、2- [(3-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-4-カル

10

20

30

40

50

ボニル) アミノ] - 4 - [2 - メチル - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブトキシ] ブタン酸、N - (3 - クロロ - 5 - フルオロイソニコチノイル) - O - (2 - メチル - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) - ホモセリン、N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - O - (2 - メチル - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) - ホモセリン、N - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンゾイル) - O - (2 - メチル - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) - ホモセリン、N - (4 - フルオロ - 2 - メチルニコチノイル) - O - (2 - メチル - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) - ホモセリン、2 - [(3 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 4 - カルボニル) アミノ] - 4 - [2 - ヒドロキシ - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブトキシ] ブタン酸、2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - カルボキサミド) - 5 - (3 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) プロポキシ) ペンタン酸、2 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド) - 5 - (3 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) プロポキシ) ペンタン酸、2 - (2 - クロロ - 3 - フルオロベンズアミド) - 6 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) ヘキサン酸、2 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド) - 6 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) ヘキサン酸、2 - (2 - エチルブタナミド) - 6 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) ヘキサン酸、2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - カルボキサミド) - 6 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) ヘキサン酸、2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - (3 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) プロポキシ) ペンタン酸、N - ベンゾイル - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (キナゾリン - 4 - イル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (7 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (7 - メチルキナゾリン - 4 - イル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (6 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (5 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (6 - メチルキナゾリン - 4 - イル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、および N - (6 - (tert - ブチル) - 2 - フェニルピリミジン - 4 - イル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) - ホモセリンからなる群から選択される。

【0152】

いくつかの実施形態では、医薬組成物などの組成物が提供され、組成物は、表 1 に示される化合物のうちの 1 つ以上からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体 (2 つ以上のその立体異性体の混合物を含む)、またはその塩を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、表 1 に示される化合物のうちの 1 つ以上の塩からなる群から選択される化合物を含む。一態様では、組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む医薬組成物である。

10

20

30

40

50

【0153】

いくつかの実施形態では、医薬組成物などの組成物が提供され、組成物は、表2に示される化合物のうちの1つ以上からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体（2つ以上のその立体異性体の混合物を含む）、またはその塩を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、表2に示される化合物のうちの1つ以上の塩からなる群から選択される化合物を含む。一態様では、組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む医薬組成物である。

【0154】

本発明はまた、薬学的に許容される塩などの、本明細書で言及される化合物のすべての塩を含む。本発明はまた、任意のエナンチオマーまたはジアステレオマー形態を含む任意またはすべての立体化学形態、および任意の互変異性体または記載された化合物の他の形態を含む。立体化学が化学構造または名称において明示的に示されていない限り、構造または名称は、描写された化合物のすべての可能な立体異性体を包含することを意図している。さらに、特定の立体化学的形態が描写されている場合、他の立体化学的形態もまた記載され、本発明によって包含されることが理解される。化合物の結晶形態または非結晶形態など、化合物のすべての形態も本発明によって包含される。化合物のプロドラッグ、溶媒和物、および代謝産物が本開示によって包含されることも理解される。本発明の化合物を含む組成物、例えば、その特定の立体化学形態を含む、実質的に純粋な化合物の組成物もまた意図される。任意の比率での本発明の化合物の混合物を含む組成物もまた、化合物のラセミ、非ラセミ、エナンチオ濃縮された、およびスケールミック混合物が包含されるように、本発明によって包含され、任意の比率での本発明の化合物の2つ以上の立体化学形態の混合物を含む。1つ以上の第三級アミン部分が化合物中に存在する場合、N-オキシドも提供され、記載される。

【0155】

本明細書に記載の化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン阻害剤である。場合によっては、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンに加えて、他のインテグリンを阻害することが望ましい。いくつかの実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、ならびに $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ インテグリン、 $\alpha_7\beta_1$ 、および $\alpha_{11}\beta_1$ のうちの1つ以上を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_1$ インテグリンを阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリン、および $\alpha_v\beta_5$ インテグリンを阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_2\beta_1$ インテグリンを阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、 $\alpha_2\beta_1$ インテグリン、および $\alpha_3\beta_1$ インテグリンを阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_6\beta_1$ インテグリンを阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_7\beta_1$ インテグリンを阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_{11}\beta_1$ インテグリンを阻害する。

【0156】

場合によっては、他のインテグリンの阻害を回避することが望ましい。いくつかの実施形態では、化合物は、選択的な $\alpha_v\beta_6$ インテグリン阻害剤である。いくつかの実施形態では、化合物は、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、および／または $\alpha_2\beta_3$ インテグリンを実質的に阻害しない。いくつかの実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha_4\beta_1$ インテグリンを実質的に阻害しない。いくつかの実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha_v\beta_8$ インテグリンを実質的に阻害しない。いくつかの実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha_2\beta_3$ インテグリンを実質的に阻害しない。いくつかの実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha_v\beta_8$ インテグリンおよび $\alpha_4\beta_1$ インテグリンを実質的に阻害しない。

【0157】

本発明はまた、本明細書に記載の化合物の同位体標識および／または同位体濃縮形態を意図する。本明細書の化合物は、そのような化合物を構成する1個以上の原子に不自然な

比率の原子同位体を含有し得る。いくつかの実施形態では、化合物は、1個以上の原子が同じ元素の同位体によって置換されている、本明細書に記載の式(I)の同位体標識化合物、またはその変形など、同位体標識されている。本発明の化合物に組み込むことができる例示的な同位体には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、塩素の同位体が含まれる。重水素(^2H またはD)などのより重い同位体を組み込むと、代謝安定性の向上、例えば、インビボ半減期の増加、または必要な投与量の減少から生じる特定の治療上の利点が得られるため、場合によっては好ましい場合がある。いくつかの実施形態では、化合物が1個以上の重水素原子を含む、本明細書に記載の式のいずれかの同位体濃縮形態が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、部分G、L¹、L²、Y、L³、およびR¹のうちの1つ以上の水素のいずれかなどの、重水素によって置換されている水素原子のうちの1個以上を有し得る。

10

【0158】

本発明の同位体標識化合物は、一般に、当業者に知られている標準的な方法および技術によって、または対応する非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を代用する添付の実施例に記載されるものと同様の手順によって調製することができる。

【0159】

本発明はまた、記載される化合物のうちのいずれかの任意またはすべての代謝産物を含む。代謝物は、化合物の代謝産物の中間体および生成物など、記載される化合物のうちのいずれかの生体内変化によって生成される任意の化学種を含み得る。

20

【0160】

本発明の化合物、またはその塩、または溶媒和物を含む製造品が好適な容器内に提供される。容器は、バイアル、ジャー、アンプル、プレロードされた注射器、静脈内バッグなどであり得る。

【0161】

好ましくは、本明細書に詳述される化合物は、経口的に生物学的に利用可能である。しかしながら、化合物はまた、非経口(例えば、静脈内)投与のために製剤化することができる。

【0162】

本明細書に記載の1つまたはいくつかの化合物は、有効成分としての化合物または複数の化合物を、当技術分野で知られている薬理学的に許容される担体と組み合わせることによって、薬剤の調製に使用することができる。薬の治療形態によって、担体は、様々な形態であり得る。

30

【0163】

一般的な合成方法

本発明の化合物は、以下に、より具体的には以下の実施例(以下の実施例に提供されるスキームなど)に一般に記載されるようないくつかのプロセスによって調製することができる。以下のプロセスの説明において、描写された式で使用される場合の記号は、本明細書の式に関連して上記で説明されたそれらの基を表すと理解されるべきである。

【0164】

化合物の特定の立体異性体を得ることが望ましい場合、これは、立体異性体を分離または分解するための任意の好適な従来の手順を使用して、立体異性体の対応する混合物から達成することができる。したがって、例えば、ジアステレオマー誘導体は、エナンチオマー、例えば、ラセミ体と適切なキラル化合物との混合物の反応によって生成され得る。次に、ジアステレオマーは、任意の便利な手段、例えば、結晶化によって分離され得、所望のエナンチオマーが回収される。別の分解プロセスでは、キラル高速液体クロマトグラフィーを使用して、ラセミ体を分離することができる。あるいは、必要に応じて、記載のプロセスのうちの1つにおいて適切なキラル中間体を使用することによって、特定の立体異性体を得ることができる。

40

【0165】

50

クロマトグラフィー、再結晶、および他の従来の分離手順はまた、化合物の特定の異性体を得るか、そうでなければ反応の生成物を精製することが望まれる場合、中間体または最終生成物とともに使用され得る。

【0166】

本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩の溶媒和物および／または多形もまた、考えられる。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的量の溶媒を含有し、結晶化の過程で形成されることがよくある。溶媒が水である場合に水和物が形成され、溶媒がアルコールである場合にアルコール酸塩が形成される。多形には、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置が含まれる。多形体は通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性、ならびに／または溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、および保存温度などの様々な要因により、単一の結晶形が優勢になる場合がある。

10

【0167】

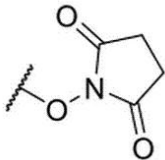
本明細書で提供される化合物は、一般スキームA、B、C、D-2、E-2、F-2、G-2、およびH；スキームD-1、E-1、F-1、およびG-1；一般手順A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、およびR；ならびに実施例1～226に従って調製することができる。

【0168】

式18Aの化合物は、一般スキームAに従って調製することができ、式中、G、R²、およびR³が、式(I)、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形について定義される通りであり、X¹が、脱離基（例えば、OH、-Cl、

20

【化69】



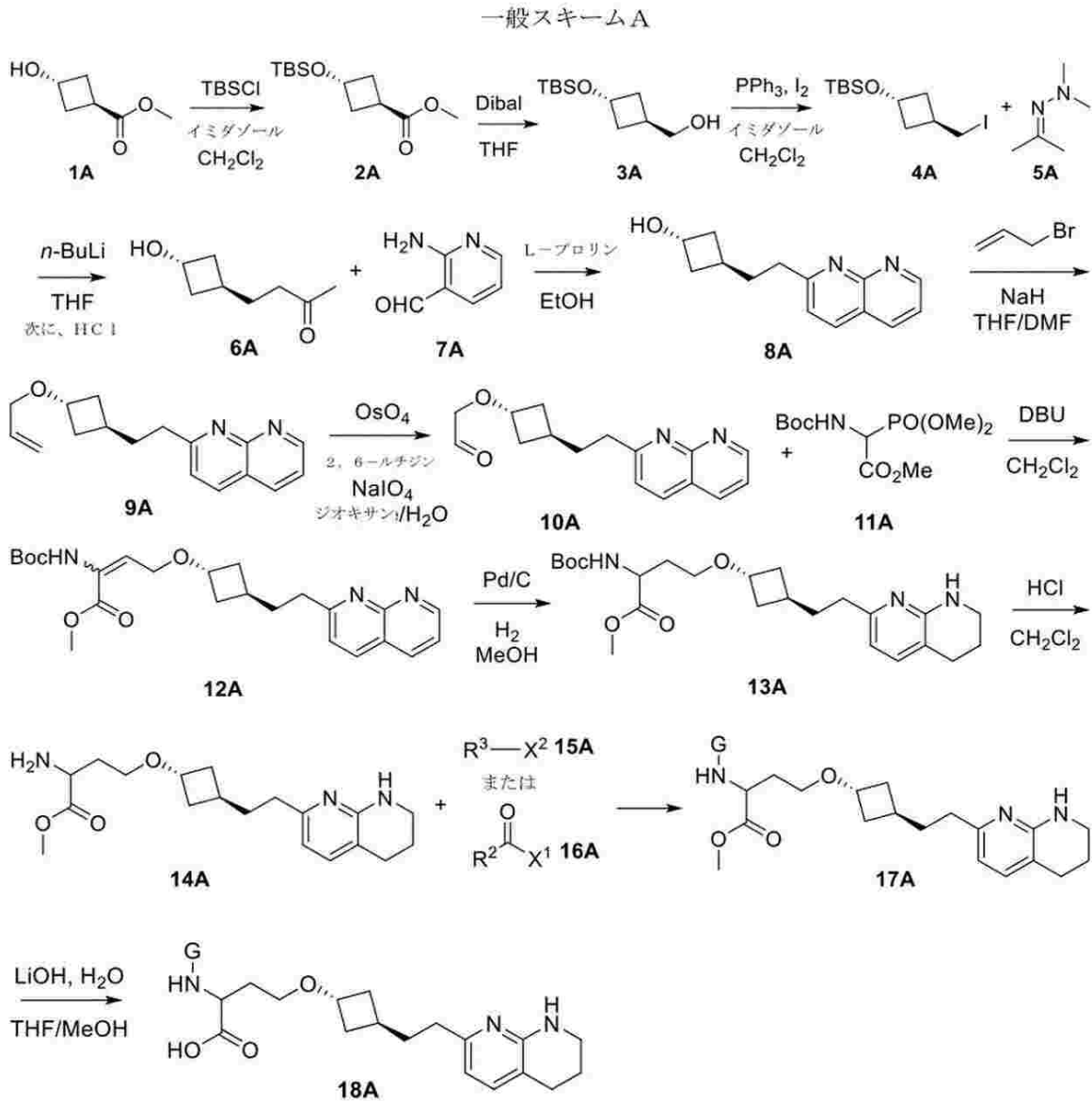
など）であり、X²が、別の脱離基（例えば、-Cl、-Br、-I、-OTfなど）である。

30

40

50

【化 70】



化合物 1 A のシリル化により化合物 2 A が得られ、これを好適な還元剤で還元して、化合物 3 A を得ることができる。3 A のヨウ素化により化合物 4 A が得られ、これを塩基性条件下で化合物 5 A でアルキル化して、化合物 6 A を得ることができる。適切な触媒の存在下での化合物 6 A と化合物 7 A との縮合により化合物 8 A が得られ、これをハロゲン化アルキルでアルキル化して、化合物 9 A を得ることができる。9 A の酸化的開裂により化合物 10 A が得られ、これを塩基性条件下で化合物 11 A で処理して、化合物 12 A を得ることができる。化合物 12 A の還元により化合物 13 A が得られ、これを適切な酸に曝露して、化合物 14 A を得ることができる。化合物 14 A と式 15 A または 16 A の化合物とのカップリングにより化合物 17 A がもたらされ、これを好適な水酸化物源の存在下で加水分解して、化合物 18 A を得ることができる。

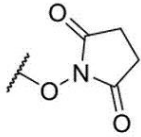
【0169】

一般スキーム A の変換のための反応条件は、以下の一般手順、特に一般手順 D、E、F、H、I、K、および N に提供される。一般スキーム A の変換のための例示的な反応条件が、一般手順 A の最後のキラル分離ステップを省略して、一般手順 A に提供される。

【0170】

式 18 B の化合物は、一般スキーム B に従って調製することができ、式中、G、R²、および R³ が、式 (I)、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形について定

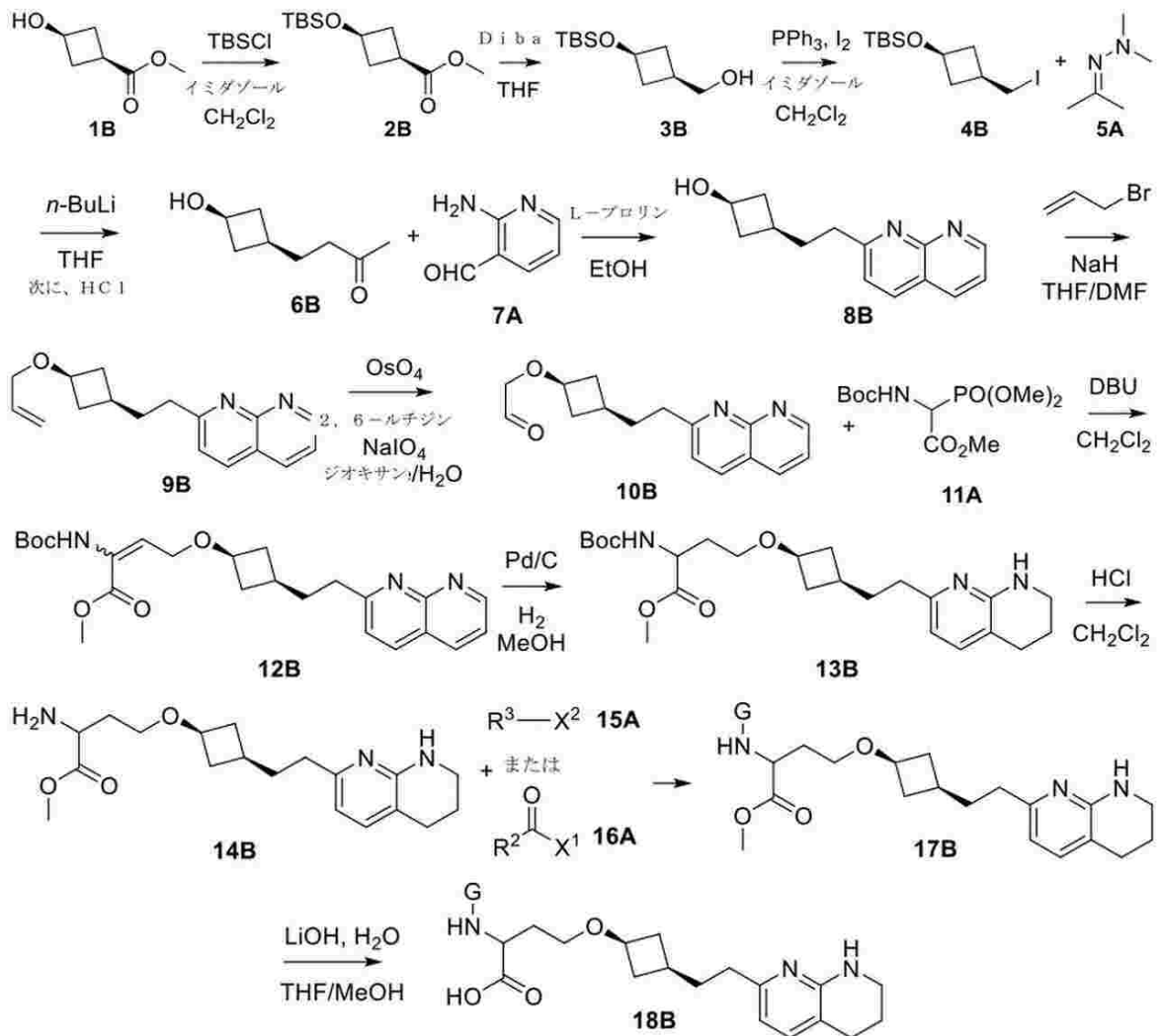
義される通りであり、 X^1 が、脱離基（例えば、 OH 、 $-Cl$ 、
【化 7 1】



など）であり、 X^2 が、別の脱離基（例えば、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OTf$ など）で
ある。

【化 7 2】

一般スキーム B



【0171】

化合物 1 B のシリル化により化合物 2 B が得られ、これを好適な還元剤で還元して、化合物 3 B を得ることができる。3 B のヨウ素化により化合物 4 B が得られ、これを塩基性条件下で化合物 5 A でアルキル化して、化合物 6 B を得ることができる。適切な触媒の存在下での化合物 6 B と化合物 7 A との縮合により化合物 8 B が得られ、これをハロゲン化アルキルでアルキル化して、化合物 9 B を得ることができる。9 B の酸化的開裂により化合物 10 B が得られ、これを塩基性条件下で化合物 11 A で処理して、化合物 12 B を得ることができる。化合物 12 B の還元により化合物 13 B が得られ、これを適切な酸に曝

露して、化合物 1 4 B を得ることができる。化合物 1 4 B と式 1 5 A または 1 6 A の化合物とのカップリングにより化合物 1 7 B がもたらされ、これを好適な水酸化物源の存在下で加水分解して、化合物 1 8 B を得ることができる。

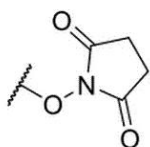
【0172】

一般スキーム B の変換のための反応条件は、以下の一般手順、特に一般手順 D、E、F、H、I、K、および N に提供される。一般スキーム B の変換のための例示的な反応条件が、一般手順 B の最後のキラル分離ステップを省略して、一般手順 B に提供される。

【0173】

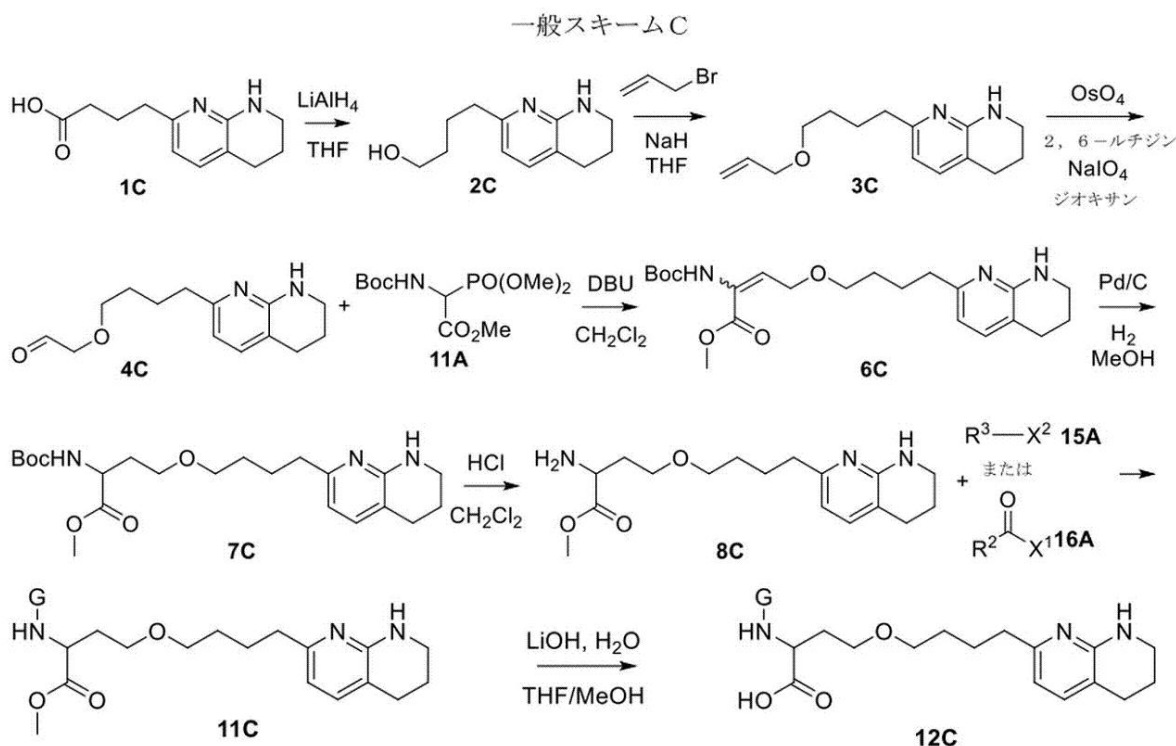
式 1 2 C の化合物は、一般スキーム C に従って調製することができ、式中、 G 、 R^2 、および R^3 が、式 (I)、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形について定義される通りであり、 X^1 が、脱離基（例えば、 OH 、 $-Cl$ 、

【化 7 3】



など）であり、 X^2 が、別の脱離基（例えば、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OTf$ など）である。

【化 7 4】



【0174】

化合物 1 C の還元により化合物 2 C が得られ、これをハロゲン化アルキルでアルキル化して、化合物 3 C を得ることができる。3 C の酸化的開裂により化合物 4 C が得られ、これを塩基性条件下で化合物 1 1 A で処理して、化合物 6 C を得ることができる。化合物 6 C の還元により化合物 7 C が得られ、これを適切な酸に曝露して、化合物 8 C を得ることができる。化合物 8 C と式 1 5 A または 1 6 A の化合物とのカップリングにより式 1 1 C の化合物がもたらされ、これを好適な水酸化物源の存在下で加水分解して、化合物 1 2 C を得ることができる。

【0175】

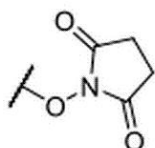
一般スキームCの変換のための反応条件は、以下の一般手順、特に一般手順D、E、F、H、I、K、およびNに提供される。一般スキームCの変換のための例示的な反応条件が、一般手順Cの最後のキラル分離ステップを省略して、一般手順Cに提供される。

【0176】

式18Dの化合物は、スキームD-1、その後一般スキームD-2に従って調製することができ、式中、 G 、 R^2 、および R^3 が、式(I)、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形について定義される通りであり、 X^1 が、脱離基（例えば、OH、 $-Cl$ 、

【化75】

10

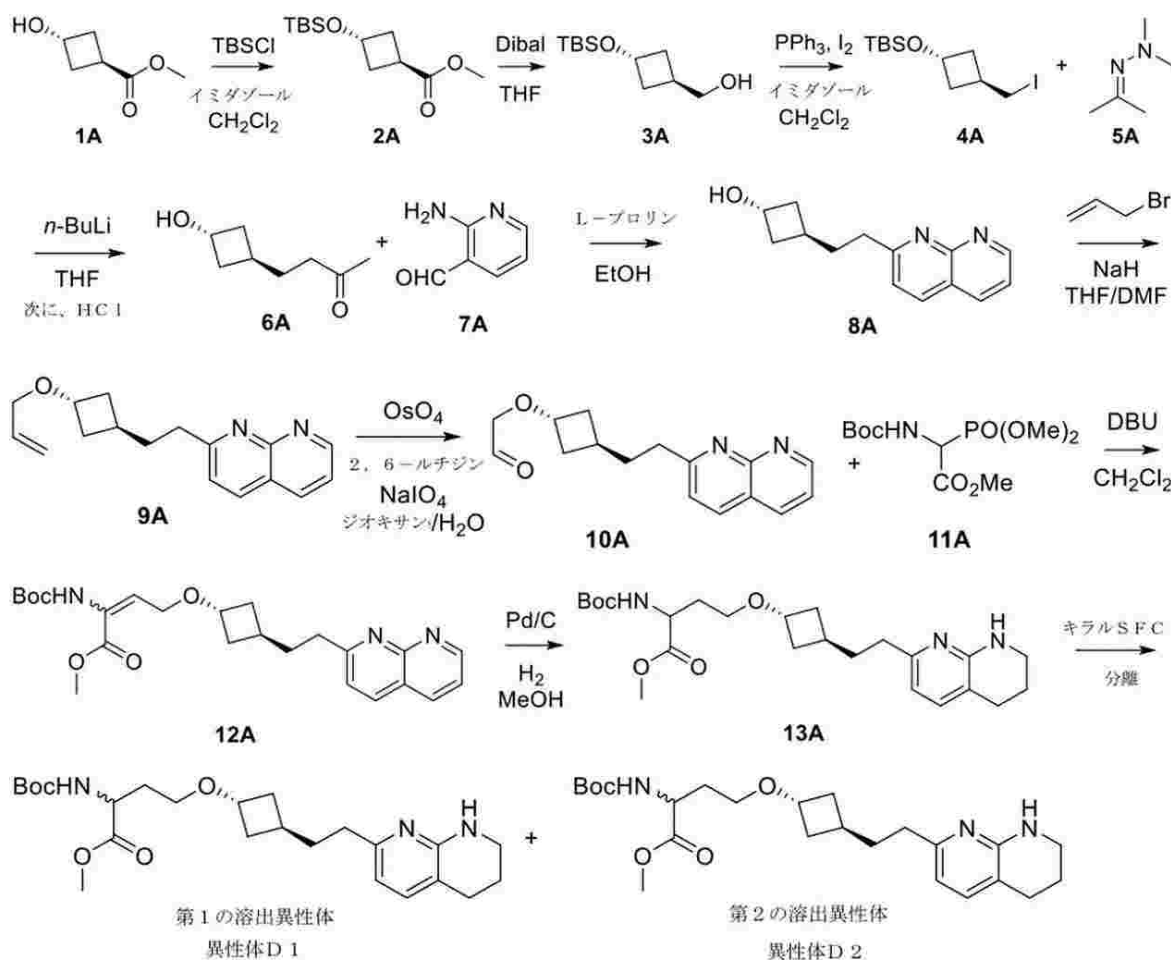


など）であり、 X^2 が、別の脱離基（例えば、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OTf$ など）である。

スキームD-1

【化76】

20



30

40

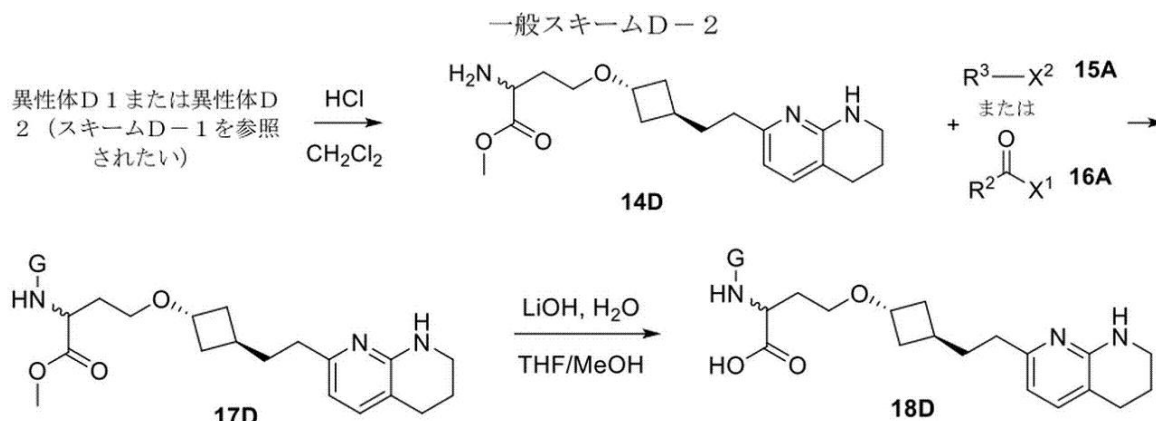
【0177】

化合物1Aのシリル化により化合物2Aが得られ、これを好適な還元剤で還元して、化合物3Aを得ることができる。3Aのヨウ素化により化合物4Aが得られ、これを塩基性条件下で化合物5Aでアルキル化して、化合物6Aを得ることができる。適切な触媒の存

50

在下での化合物 6 A と化合物 7 A との縮合により化合物 8 A が得られ、これをハロゲン化アルキルでアルキル化して、化合物 9 A を得ることができる。9 A の酸化的開裂により化合物 10 A が得られ、これを塩基性条件下で化合物 11 A で処理して、化合物 12 A を得ることができる。化合物 12 A の還元により化合物 13 A が得られ、これをキラル S F C を使用して分離して、異性体 D 1 および異性体 D 2 を得ることができる。

【化 7 7】



10

【0178】

20

異性体 D 1 (すなわち、スキーム D-1 からの第 1 の溶出異性体) または異性体 D 2 (すなわち、スキーム D-1 からの第 2 の溶出異性体) を適切な酸に曝露することにより、化合物 14 D が得られ、化合物 14 D の波線は、異性体 D 1 または異性体 D 2 のいずれかの反応時に得られる異性体を指す。化合物 14 D と式 15 A または 16 A の化合物とのカップリングにより、化合物 17 D がもたらされ、これを好適な水酸化物源の存在下で加水分解して、化合物 18 D を得ることができる。

【0179】

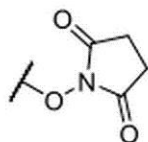
一般スキーム D-2 の変換のための反応条件は、以下の一般手順、特に一般手順 D、E、F、H、I、K、および N に提供される。スキーム D-1 の変換のための例示的な反応条件が、一般手順 A に提供される。

30

【0180】

式 18 E の化合物は、一般スキーム E-1、その後一般スキーム E-2 に従って調製することができ、式中、G、R²、および R³ が、式 (I)、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形について定義される通りであり、X¹ が、脱離基 (例えば、OH、-Cl、

【化 7 8】

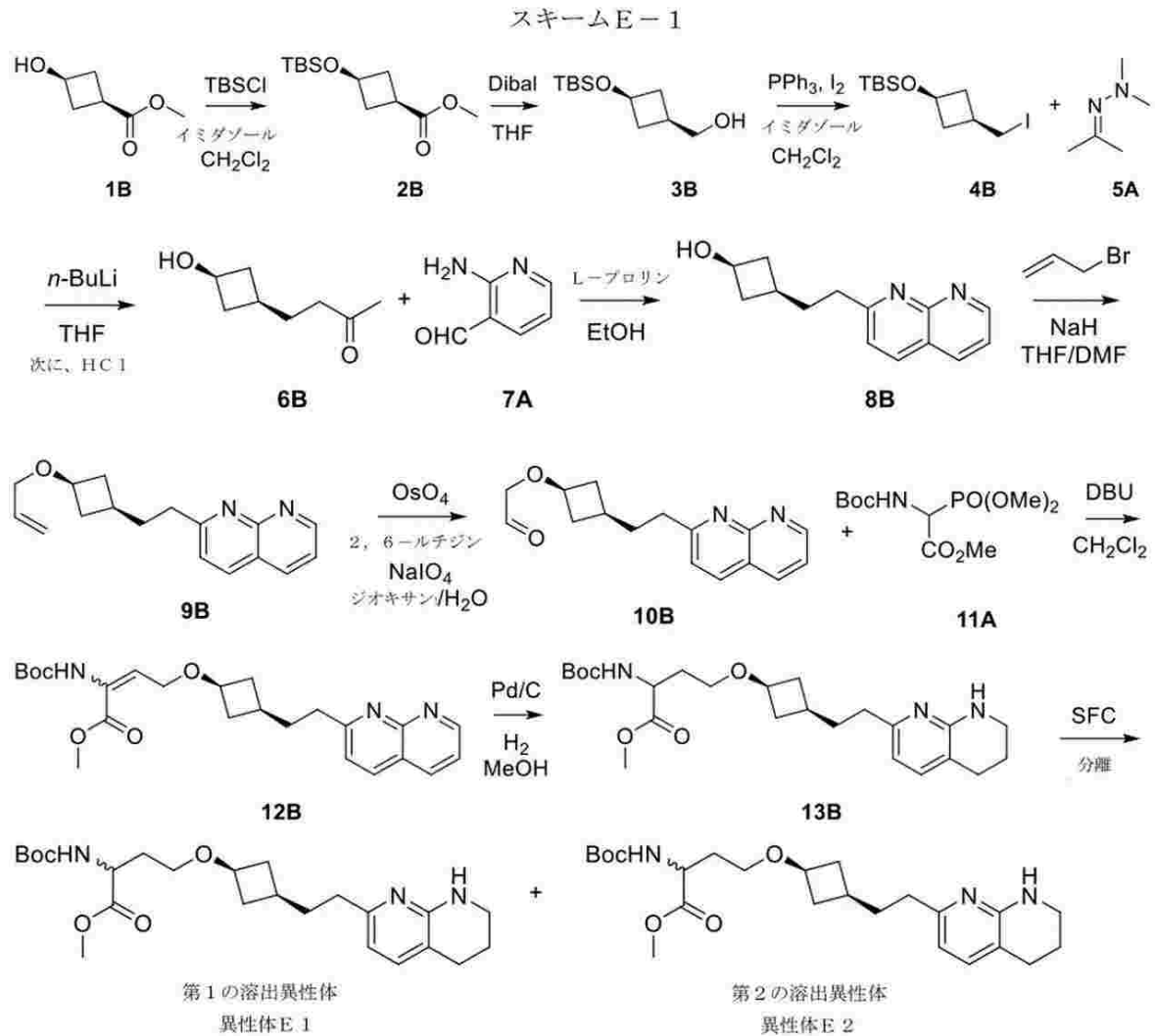


40

など) であり、X² が、別の脱離基 (例えば、-Cl、-Br、-I、-OTf など) である。

50

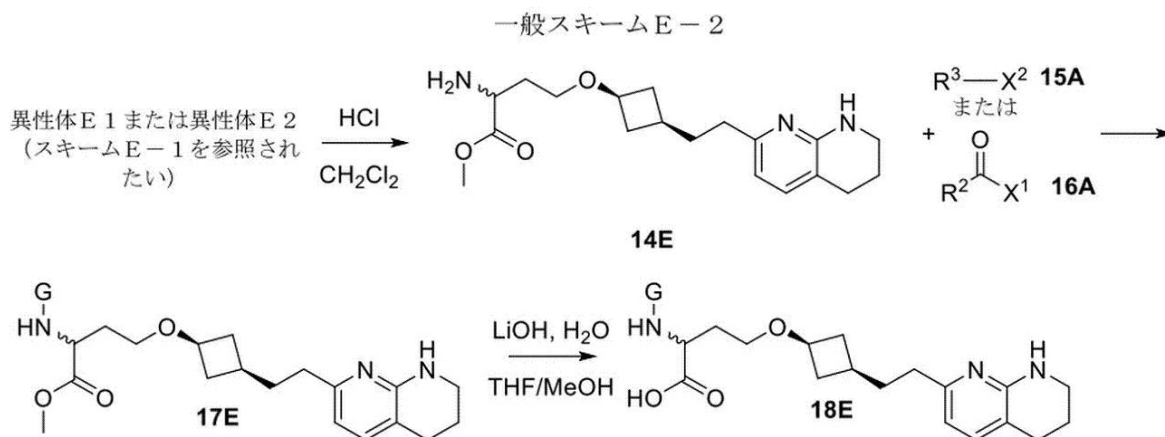
【化 7 9】



【0181】

化合物1Bのシリル化により化合物2Bが得られ、これを好適な還元剤で還元して、化合物3Bを得ることができる。3Bのヨウ素化により化合物4Bが得られ、これを塩基性条件下で化合物5Aでアルキル化して、化合物6Bを得ることができる。適切な触媒の存在下での化合物6Bと化合物7Aとの縮合により化合物8Bが得られ、これをハロゲン化アルキルでアルキル化して、化合物9Bを得ることができる。9Bの酸化的開裂により化合物10Bが得られ、これを塩基性条件下で化合物11Aで処理して、化合物12Bを得ることができる。化合物12Bの還元により化合物13Bが得られ、これを超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）を介して異性体E1および異性体E2に分離することができる。

【化 8 0】



10

【0182】

異性体 E 1 (すなわち、スキーム E-1 からの第 1 の溶出異性体) または異性体 E 2 (すなわち、スキーム E-1 からの第 2 の溶出異性体) を適切な酸に曝露することにより、化合物 14E が得られ、化合物 14E の波線は、異性体 E 1 または異性体 E 2 のいずれかの反応時に得られる異性体を指す。化合物 14E と式 15A または 16A の化合物とのカップリングにより、化合物 17E がもたらされ、これを好適な水酸化物源の存在下で加水分解して、化合物 18E を得ることができる。

20

【0183】

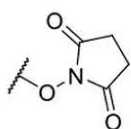
一般スキーム E-2 の変換のための反応条件は、以下の一般手順、特に一般手順 D、E、F、H、I、K、および N に提供される。スキーム E-1 の変換のための例示的な反応条件が、一般手順 B に提供される。

【0184】

式 12F の化合物は、一般スキーム F-1、その後一般スキーム F-2 に従って調製することができ、式中、G、R²、および R³ が、式 (I)、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形について定義される通りであり、X¹ が、脱離基 (例えば、OH、-Cl、

30

【化 8 1】

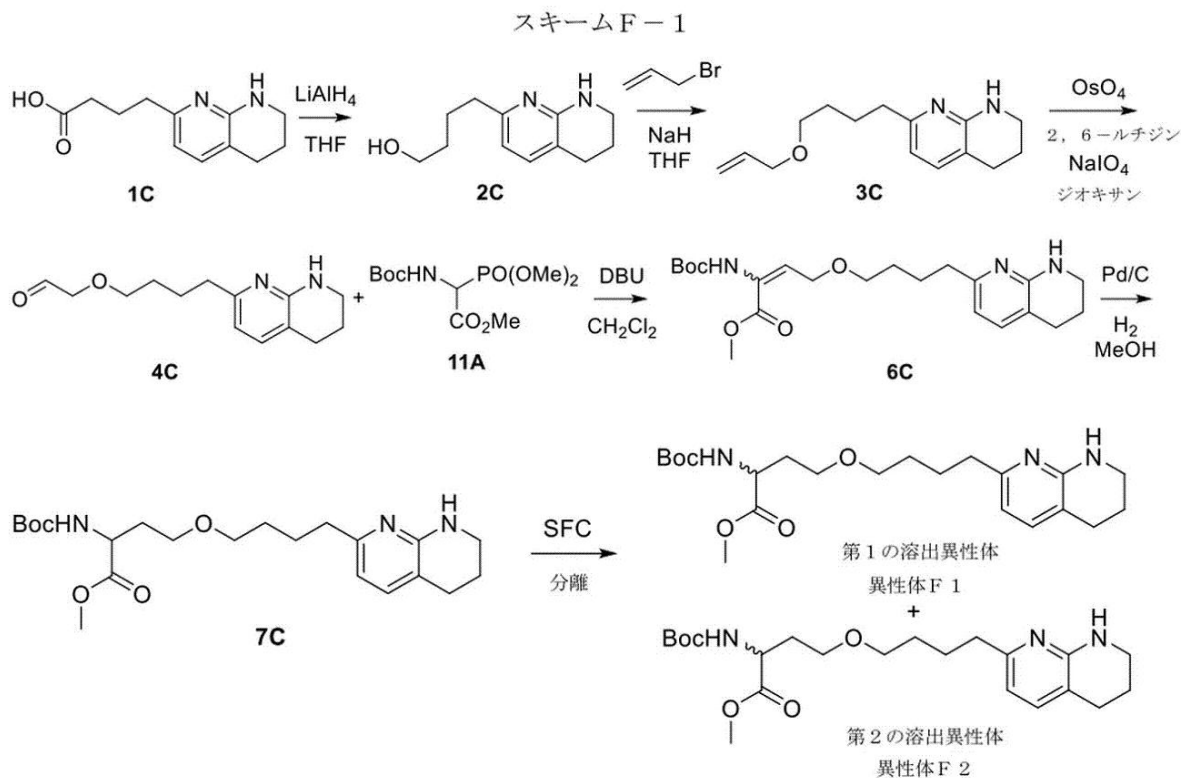


など) であり、X² が、別の脱離基 (例えば、-Cl、-Br、-I、-OTf など) である。

40

50

【化 8 2】



10

20

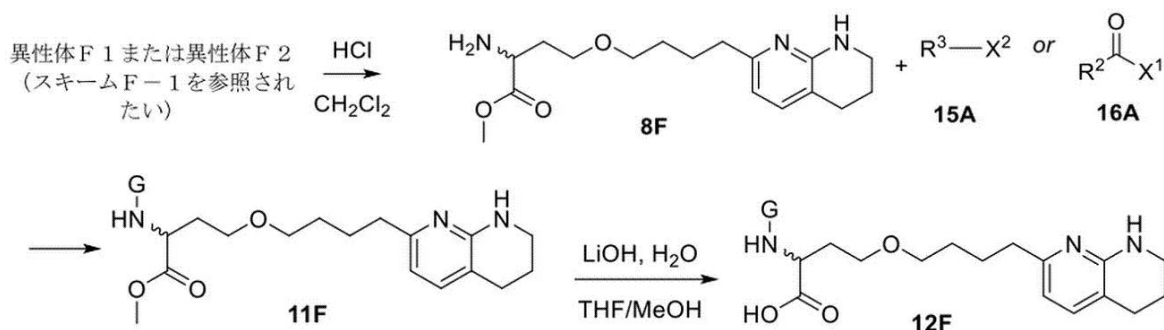
【0185】

化合物 1C の還元により化合物 2C が得られ、これをハロゲン化アルキルでアルキル化して、化合物 3C を得ることができる。3C の酸化的開裂により化合物 4C が得られ、これを塩基性条件下で化合物 11A で処理して、化合物 6C を得ることができる。化合物 6C の還元により化合物 7C が得られ、これを超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) を介して異性体 F 1 および異性体 F 2 に分離することができる。

一般スキーム F-2

30

【化 8 3】



40

【0186】

異性体 F 1 (すなわち、スキーム F-1 からの第 1 の溶出異性体) または異性体 F 2 (すなわち、スキーム F-1 からの第 2 の溶出異性体) を適切な酸に曝露することにより、化合物 8F が得られ、化合物 8F の波線は、異性体 F 1 または異性体 F 2 のいずれかの反応時に得られる異性体を指す。化合物 8F と式 15A または 16A の化合物とのカップリングにより式 11F の化合物がもたらされ、これを好適な水酸化物源の存在下で加水分解して、化合物 12F を得ることができる。

【0187】

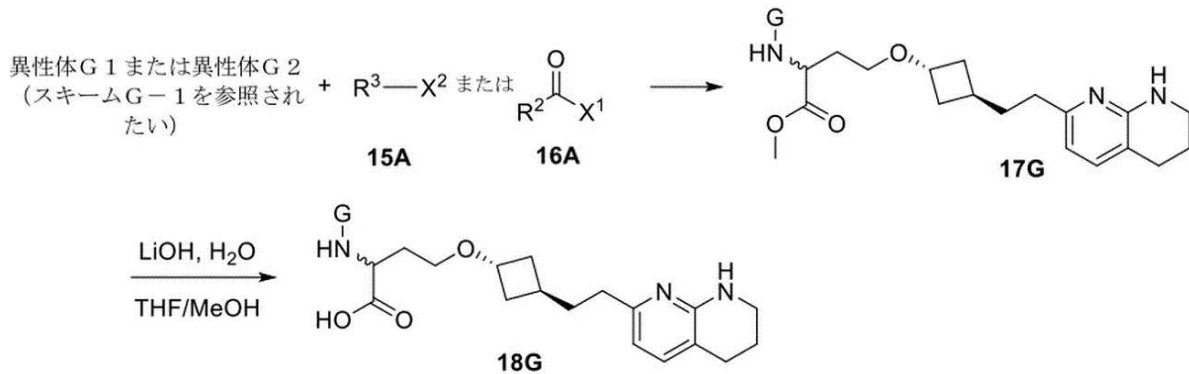
一般スキーム F-2 の変換のための反応条件は、以下の一般手順、特に一般手順 D、E

50

して、異性体 G 1 および異性体 G 2 を得ることができる。

【化 8 6】

一般スキーム G-2



10

【0190】

異性体 G 1 (すなわち、スキーム G-1 からの第 1 の溶出異性体) または異性体 G 2 (すなわち、スキーム G-1 からの第 2 の溶出異性体) を式 15 A または 16 A の化合物とカップリングすることにより、化合物 17 G が得られ、化合物 17 G の波線は、異性体 G 1 または異性体 G 2 のいずれかの反応時に得られる異性体を指す。化合物 17 G を好適な水酸化物源の存在下で加水分解して、化合物 18 G を得ることができる。

20

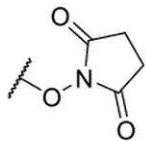
【0191】

一般スキーム G-1 および一般スキーム G-2 の変換のための反応条件は、以下の一般手順、特に一般手順 D、E、F、H、I、K、および N に提供される。スキーム G-1 の変換のための例示的な反応条件が、一般手順 A に提供される。

【0192】

式 18 H の化合物は、一般スキーム H に従って調製することができ、式中、G、 R^2 、および R^3 が、式 (I)、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形について定義される通りであり、 X^1 が、脱離基 (例えば、OH、 $-Cl$ 、

【化 8 7】



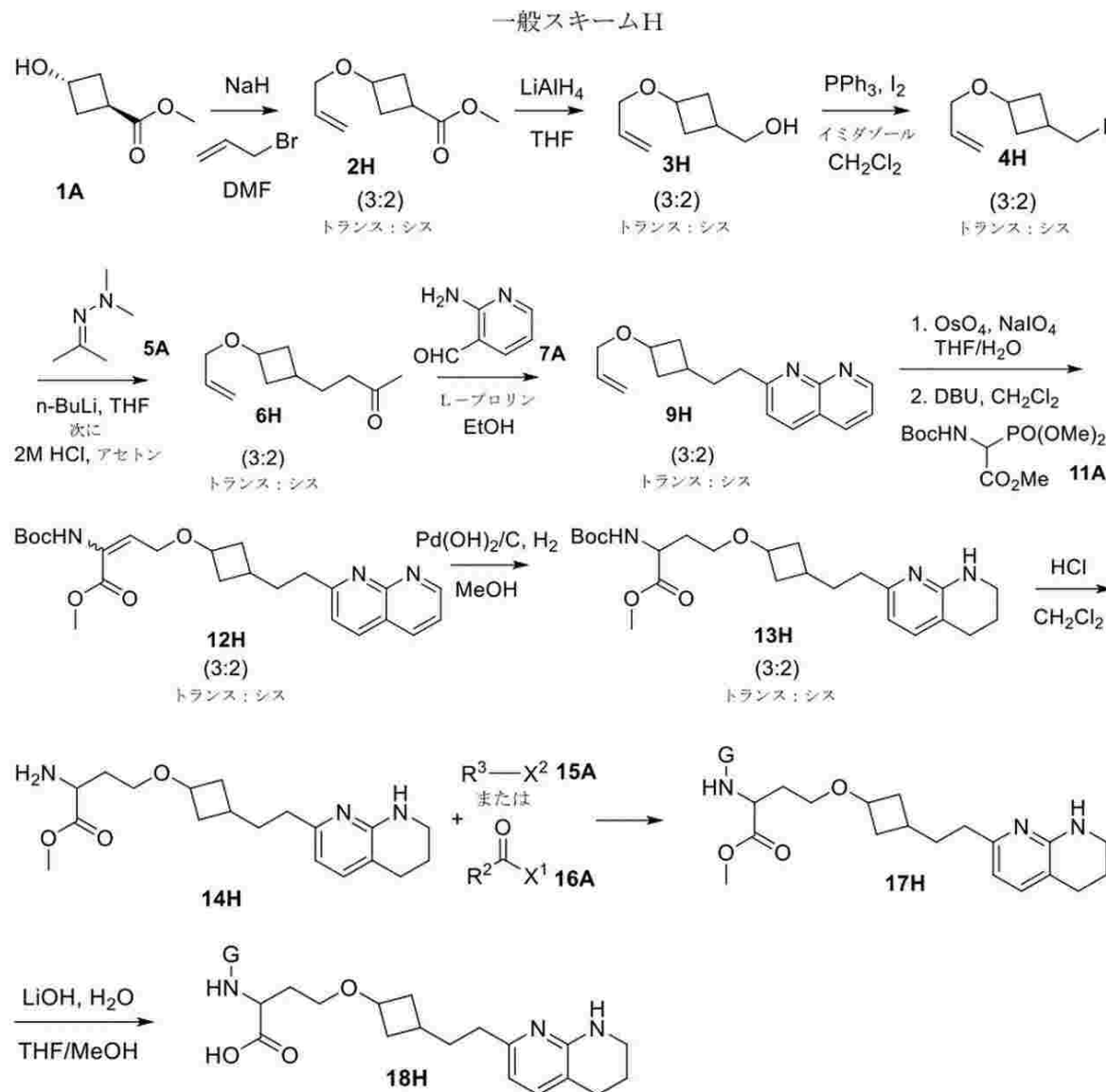
30

など) であり、 X^2 が、別の脱離基 (例えば、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OTf$ など) である。

40

50

【化 8 8】



【0193】

化合物 1 A のアリル化により化合物 2 H が得られ、これを好適な還元剤で還元して、化合物 3 H を得ることができる。3 H のヨウ素化により化合物 4 H が得られ、これを塩基性条件下で化合物 5 A でアルキル化して、化合物 6 H を得ることができる。適切な触媒の存在下での化合物 6 H と化合物 7 A との縮合により化合物 9 H が得られ、これをハロゲン化アルキルでアルキル化して、化合物 9 H を得ることができる。9 H の酸化的開裂、その後塩基性条件下での化合物 11 A での処理により化合物 12 H が得られる。化合物 12 H の還元により化合物 13 H が得られ、これを適切な酸に曝露して、化合物 14 H を得ることができる。化合物 14 H と式 15 A または 16 A の化合物とのカップリングにより、化合物 17 H がもたらされ、これを好適な水酸化物源の存在下で加水分解して、化合物 18 H を得ることができる。

【0194】

一般スキーム H の変換のための反応条件は、以下の一般手順、特に一般手順 D、E、F、H、I、K、および N に提供される。

【0195】

上記のスキームは、適切な試薬および出発材料を選択することによって、本発明の様々な化合物に到達するように修正され得ることが理解される。保護基およびその使用の一般的な説明については、P. G. M. W u t s および T. W. G r e e n e の G r e e n e ' ,

s Protective Groups in Organic Synthesis 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 2006を参照されたい。

【0196】

式(I)に従って化合物を調製する追加の方法、およびその塩を実施例で提供する。当業者が認識するように、本明細書で教示される調製の方法は、例えば、所望の化合物を提供するであろう出発材料を選択することによって、式(I)の範囲内で追加の化合物を提供するように適合され得る。

【0197】

医薬組成物および製剤

式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、および(Vb-2)の化合物を含む、本明細書に詳述される化合物、またはその塩、または表1に示される化合物、またはその塩、またはそれらの混合物のいずれかの医薬組成物が、本発明によって包含される。したがって、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物を含む。一態様では、薬学的に許容される塩は、無機酸または有機酸で形成された塩などの酸付加塩である。本発明による医薬組成物は、経口、頬側、非経口、経鼻、局所、もしくは直腸投与に好適な形態、または吸入による投与に好適な形態を取ることができる。一実施形態では、医薬組成物は、本明細書に詳述される化合物、またはその塩のいずれかの混合物から調製される。一実施形態では、医薬組成物は、本明細書に詳述される化合物のいずれかの制御放出のための組成物である。

【0198】

式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)、もしくは(II-B-3b)の化合物、表1もしくは表2の化合物、または化合物1~329のいずれか1つ、またはその塩、またはそれらの混合物を含む、本明細書に詳述される化合物のいずれかの医薬組成物もまた、本発明によって包含される。

【0199】

本明細書に詳述される化合物は、一態様では、精製された形態であり得、精製された形態の化合物を含む組成物は、本明細書に詳述される。一実施形態では、組成物は、35%以下の不純物を有してもよく、不純物は、組成物の大部分を含む化合物またはその塩以外の化合物を示し、例えば、表1の化合物から選択される化合物の組成物は、35%以下の不純物を含有してもよく、不純物は、表1の化合物またはその塩以外の化合物を示す。

実施形態では、組成物は、25%以下の不純物を含有し得る。一実施形態では、組成物は、20%以下の不純物を含有し得る。さらなる実施形態では、本明細書に詳述される化合物、またはその塩を含む組成物は、実質的に純粋な化合物の組成物として提供される。「実質的に純粋な」組成物は、10%以下の不純物を含み、例えば、組成物は、9%、7%、5%、3%、1%、または0.5%未満の不純物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に詳述される化合物またはその塩を含有する組成物は、実質的に純粋な形態である。さらに別の変形形態では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、10%以下の不純物を含有する。さらなる変形形態では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、9%以下の不純物を含有する。さらなる変形形態では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、7%以下の不純物を含有する。さらなる変形形態では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、5%以下の不純物を含有する。別の変形形態では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、3%以下の不純物を含有する。さらに別の変形形態では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、1%以下の不純物を含有する。さらなる変形形態では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、0.5%以下の不純物を含有する。さらに他の変形形態では、実質的に純粋な化合物の組成物は、組成物が10%以下、好ましくは5%以下、より好ましくは3%以下、さらにより好ましくは1%以下の不純物、または最も好ましくは0.5%以下不純物を含有すること意味し、不純物は、異なる立体化学形態の化合物であり得る。例えば、実質的に純粋な(S)化合物の組成物は、組成物が10%以下、5%以下、3%以下、1%以下、または0.5%以下の(R)形態の化合物を含有することを意味する。

【0200】

さらなる実施形態では、化合物の精製された形態および実質的に純粋な形態は、式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)、もしくは(II-B-3b)の任意の化合物、表1もしくは表2の化合物、または化合物1~329のいずれか1つに適用される。

【0201】

一変形形態では、本明細書の化合物は、ヒトなどの個体に投与するために調製された合成化合物である。別の変形形態では、実質的に純粋な形態の化合物を含有する組成物が提供される。別の変形形態では、本発明は、本明細書に詳述される化合物と、薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む医薬組成物を包含する。別の変形形態では、化合物を投与する方法が提供される。精製された形態、医薬組成物、および化合物を投与する方法

が、本明細書に詳述される任意の化合物またはその形態に好適である。

【0202】

本明細書に詳述される化合物またはその塩は、経口、粘膜（例えば、鼻、舌下、膣、頬、もしくは直腸）、非経口（例えば、筋肉内、皮下、もしくは静脈内）、局所、または経皮送達形態を含む、任意の利用可能な送達経路のために製剤化され得る。化合物またはその塩は、錠剤、カプレット、カプセル（ハードゼラチンカプセルまたはソフト弾性ゼラチンカプセルなど）、カシェ、トローチ、のど飴、ガム、分散液、坐剤、軟膏、ハップ（湿布）、ペースト、粉末、ドレッシング、クリーム、溶液、パッチ、エアロゾル（例えば、点鼻薬または吸入剤）、ゲル、懸濁液（例えば、水性または非水性液体懸濁液、水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョン）、溶液、およびエリキシルを含むがこれらに限定されない、送達形態を提供するように、好適な担体とともに製剤化され得る。

10

【0203】

本明細書に記載の1つもしくはいくつかの化合物またはその塩は、有効成分としての化合物もしくは複数の化合物またはその塩を、上述のものなどの薬学的に許容される担体と組み合わせることによって、医薬製剤などの製剤の調製に使用することができる。システムの治療形態（例えば、経皮パッチ対経口錠剤）に応じて、担体は、様々な形態であり得る。さらに、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味料、染料、調整剤、および浸透圧を調整するための塩、緩衝液、コーティング剤、または抗酸化剤を含有し得る。化合物を含む製剤はまた、価値のある治療特性を有する他の物質を含有し得る。医薬製剤は、既知の医薬的方法によって調製することができる。好適な製剤は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed (2005)で見ることができ、これは、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0204】

本明細書に記載の化合物は、錠剤、コーティング錠、およびハードシェルもしくはソフトシェルのゲルカプセル、エマルジョン、または懸濁液などの一般に許容される経口組成物の形態で個体（例えば、ヒト）に投与することができる。そのような組成物の調製に使用できる担体の例としては、ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸塩またはその塩などである。ソフトシェルを伴うゲルカプセルに対して許容される担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体および液体のポリオールなどである。さらに、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味料、染料、調整剤、および浸透圧を調整するための塩、緩衝液、コーティング剤、または抗酸化剤を含有し得る。

30

【0205】

本明細書に記載の化合物のいずれも、記載される任意の剤形で錠剤に製剤化することができ、例えば、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩は、10 mgの錠剤として製剤化することができる。

【0206】

本明細書で提供される化合物を含む組成物も、記載される。一変形形態では、組成物は、化合物と、薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む。別の変形形態では、実質的に純粋な化合物の組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、ヒトまたは動物用薬剤として使用するためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の方法で使用するためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の疾患または障害の治療に使用するためのものである。

40

使用方法

【0207】

本発明の化合物および組成物、例えば、本明細書で提供される任意の式の化合物またはその塩、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含有する医薬組成物は、本明細書で提供される投与および治療の方法で使用することができる。化合物および組成物はまた、スクリーニングの目的で、および／または品質管理アッセイを実施するために化合物ま

50

たは組成物を細胞に投与するインビトロ法などのインビトロ法で 사용할 ことができる。

【0208】

一態様では、線維性疾患の治療を必要とする個体において線維性疾患を治療する方法であって、治療有効量の式 (I) の化合物、またはその任意の変形、例えば、式 (I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、もしくは (Vb-2) の化合物、表 1 に示される化合物から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、方法が提供される。一態様では、個体は、ヒトである。ヒトなどの個体は、治療を必要としている場合がある (線維性疾患を有するか、またはそれを有する疑いのあるヒトなど)。一実施形態では、化合物の変形には、その任意の立体異性体が含まれる。

10

【0209】

さらなる態様では、線維性疾患の治療を必要とする個体において線維性疾患を治療する方法であって、治療有効量の式 (I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)、もしくは (II-B-3b) の化合物、表 1 もしくは表 2 に示される化合物から選択される化合物、または化合物 1~329 のいずれか 1 つ、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、方法が提供される。一態様では、個体は、ヒトである。ヒトなどの個体は、治療を必要としている場合がある (線維性疾患を有するか、またはそれを有する疑いのあるヒトなど)。一実施形態では、化合物の変形は、その任意の立体異性体を含む。

20

30

【0210】

別の態様では、線維性疾患を発症するリスクのある個体 (ヒトなど) における線維性疾患の発症および／または発症を遅らせる方法が提供される。個体が線維性疾患を発症しない場合、発症の遅延は、予防を包含し得ることが理解される。一態様では、線維性疾患を発症するリスクのある個体は、線維性疾患を発症するための 1 つ以上のリスク因子を有するか、または有する疑いがある。線維性疾患のリスク因子としては、個体の年齢 (例えば、中年以上の成人)、炎症の存在、線維性疾患の発症に関連する 1 つ以上の遺伝的要素を有する、線維症に対する感受性の増強に関連すると考えられる薬もしくは処置を伴う治療 (例えば、放射線) などの病歴、または線維症に関連すると考えられる病状、喫煙歴、線維性疾患の発症に関連する汚染物質へ暴露などの職業的および／または環境的要因の存在が挙げられる。いくつかの実施形態では、線維性疾患を発症するリスクのある個体は、NAFLD、NASH、CKD、強皮症、クローン病、NSIP、PSC、PBC を有するか、もしくは有する疑いのある個体であるか、または心筋梗塞を起こしたことがあるか、

40

50

または起こしたことがある疑いのある個体である。

【0211】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、肺（肺線維症）、肝臓、皮膚、心臓（心臓線維症）、腎臓（腎線維症）、または胃腸管（胃腸線維症）などの組織の線維症である。

【0212】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、肺線維症（IPFなど）、肝線維症、皮膚線維症、強皮症、心臓線維症、腎線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症（PBCなど）である。

【0213】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、肺線維症、例えば、特発性肺線維症（IPF）、間質性肺疾患、全身性硬化症関連の間質性肺疾患、または放射線誘発性肺線維症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患を発症するリスクのある個体は、ウイルス性肺炎感染症の病歴を有するか、またはそれを有する疑いのある個体である。

10

【0214】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、原発性硬化性胆管炎、または胆汁性線維症である。

【0215】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、線維性非特異的間質性肺炎（NSIP）である。

【0216】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、肝線維症、例えば、感染性肝線維症（HCV、HBV、または住血吸虫症などの寄生虫などの病原体）、NASH、アルコール性肝疾患誘発性線維症、アルコール性脂肪症誘発性肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患、および肝硬変である。

20

【0217】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、胆道線維症である。

【0218】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、腎線維症、例えば、糖尿病性腎疾患、糖尿病性腎硬化症、高血圧性腎硬化症、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症（「FSGS」）、アルポート症候群、慢性腎疾患、および造影剤誘発性腎症による急性腎損傷である。

30

【0219】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、全身性および局所性硬化症もしくは強皮症、ケロイドおよび肥厚性瘢痕、または術後癒着である。

【0220】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、アテローム性動脈硬化症または再狭窄である。

【0221】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、胃腸線維症、例えば、クローン病である。

【0222】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は、心臓線維症、例えば、心筋梗塞後誘発性線維症および遺伝性心筋症である。

40

【0223】

一態様では、線維性疾患の治療に使用するための、式（I）の化合物、またはその任意の変形、例えば、式（I）、（IIa）、（IIb）、（IIIa）、（IIIb）、（IVa）、（IVb）、（Va）、（Va-1）、（Va-2）、（Vb）、（Vb-1）、もしくは（Vb-2）の化合物、表1に示される化合物から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0224】

線維性疾患の治療のための薬剤の製造における、式（I）の化合物、またはその任意の変形、例えば、式（II）の化合物、表1に示される化合物から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

50

【0225】

一態様では、個体において $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害する方法であって、式(I)の化合物、またはその任意の変形、例えば、式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、もしくは(Vb-2)の化合物、その立体異性体、または表1に示される化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0226】

細胞内のTGF β 活性化を阻害する方法であって、式(I)の化合物、またはその任意の変形、例えば、式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、もしくは(Vb-2)の化合物、表1に示される化合物から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を細胞に投与することを含む、方法も提供される。

【0227】

$\alpha_v\beta_6$ インテグリンの阻害を必要とする個体において $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害する方法であって、式(I)の化合物、またはその任意の変形、例えば、式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、もしくは(Vb-2)の化合物、表1に示される化合物から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、方法も提供される。1つのそのような方法では、化合物は、選択的な $\alpha_v\beta_6$ インテグリン阻害剤である。別のそのような実施形態では、化合物は、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、および/または $\alpha_2\beta_3$ インテグリンを実質的に阻害しない。さらに別のそのような方法では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha_4\beta_1$ インテグリンを実質的に阻害しない。さらに別のそのような方法では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha_v\beta_8$ インテグリンを実質的に阻害しない。さらなるそのような方法では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha_2\beta_3$ インテグリンを実質的に阻害しない。一実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、ならびに $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ インテグリン、 $\alpha_7\beta_1$ 、および $\alpha_{11}\beta_1$ のうちの1つ以上の阻害を必要とする個体において、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、ならびに $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ インテグリン、 $\alpha_7\beta_1$ 、および $\alpha_{11}\beta_1$ のうちの1つ以上を阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリン、および $\alpha_v\beta_5$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_2\beta_1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、 $\alpha_2\beta_1$ インテグリン、および $\alpha_3\beta_1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_6\beta_1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_7\beta_1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_{11}\beta_1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。すべてのそのような実施形態では、一態様では、阻害の方法は、線維性疾患を有するか、または有する疑いのある個体などの阻害を必要とする固体のためであり、方法は、式(I)の化合物、またはその任意の変形、例えば、式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、もしくは(Vb-2)の化合物、表1に示される化合物から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む。

【0228】

対象において少なくとも1つのインテグリンを調節する方法であって、少なくとも1つのインテグリンが、 α_v サブユニットを含み、方法が、有効量の式(I)の化合物、また

10

20

30

40

50

はその任意の変形、例えば、式 (I Ia)、(I Ib)、(I II a)、(I II b)、(I Va)、(I Vb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、もしくは(Vb-2)の化合物、その立体異性体、または表1に示される化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法も提供される。別の態様では、調節することは、対象において少なくとも1つのインテグリンを阻害することを含む。別の態様では、少なくとも1つのインテグリンは、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンのうちの少なくとも1つを含む。別の態様では、対象は、特発性肺線維症(IPF)、間質性肺疾患、放射線誘発性肺線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性肝疾患誘発性線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎(PS C)、原発性胆汁性胆管炎、胆汁閉鎖症、全身性硬化症関連の間質性肺疾患、強皮症、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、限局性分節性糸球体硬化症、慢性腎臓病、およびクローン病からなる群から選択される線維性疾患を有するか、またはそのリスクがあり、方法は、対象において $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの一方または両方を阻害することを含み、それにより、対象において線維性疾患を治療する。別の態様では、対象は、NASHの治療を必要とし、対象に投与される有効量は、少なくとも $\alpha_v\beta_1$ インテグリンを阻害するのに有効であり、それにより、対象をNASHに対して治療する。別の態様では、対象は、IPFの治療を必要とし、対象に投与される有効量は、少なくとも $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害するのに有効であり、それにより、対象をIPFに対して治療する。別の態様では、対象は、PS Cの治療を必要とし、対象に投与される有効量は、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンのうちの少なくとも1つを阻害するのに有効であり、それにより、対象をPS Cに対して治療する。

【0229】

細胞内のTGF β 活性化を調節する方法であって、細胞を、式(I)の化合物、またはその任意の変形、例えば、式(I Ia)、(I Ib)、(I II a)、(I II b)、(I Va)、(I Vb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、もしくは(Vb-2)の化合物、その立体異性体、または表1に示される化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法が提供される。別の態様では、調節することは、細胞内のTGF β 活性化を阻害することを含む。別の態様では、TGF β 活性化は、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ のうちの少なくとも1つによって細胞内で仲介される。

【0230】

治療を必要とする対象を治療する方法であって、治療有効量の式(I)の化合物、またはその任意の変形、例えば、式(I Ia)、(I Ib)、(I II a)、(I II b)、(I Va)、(I Vb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、もしくは(Vb-2)の化合物、その立体異性体、または表1に示される化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、対象が、療法を必要とする少なくとも1つの組織を有し、組織が、少なくとも1つの上昇したレベルのTGF β 活性化および／もしくは発現、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリン活性および／もしくは発現、または $\alpha_v\beta_6$ インテグリン活性および／もしくは発現を有し、少なくとも1つの上昇したレベルが、組織の健康な状態と比較して上昇している、方法。いくつかの態様では、方法は、対象において、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンと比較して、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンを選択的に阻害する。いくつかの態様では、方法は、対象において、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンと比較して、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを選択的に阻害する。いくつかの態様では、方法は、対象において、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの両方を阻害する。いくつかの態様では、方法は、対象において、少なくとも1つの他の α_v を含有するインテグリンと比較して、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ の両方を選択的に阻害する。いくつかの態様では、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンは、対象における1つ以上の線維芽細胞内で阻害される。いくつかの態様では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンは、対象における1つ以上の上皮細胞内で阻害される。いくつかの態様では、対象における少なくとも1つの組織は、肺組

10

20

30

40

50

組織、肝臓組織、皮膚組織、心臓組織、腎臓組織、胃腸組織、胆嚢組織、および胆管組織のうちの1つ以上を含む。

【0231】

一態様では、線維性疾患の治療に使用するための、式(I)の化合物、またはその任意の変形、例えば、式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)、もしくは(II-B-3b)の化合物、表1もしくは表2に示される化合物から選択される化合物、または化合物1~329のいずれか1つ、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0232】

一態様では、線維性疾患の治療のための薬剤の製造における、式(I)の化合物、またはその任意の変形、例えば、式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)、もしくは(II-B-3b)の化合物、表1もしくは表2に示される化合物から選択される化合物、または化合物1~329のいずれか1つ、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

【0233】

別の態様では、個体において $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害する方法であって、式(I)

の化合物、またはその任意の変形、例えば、式 (I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)、もしくは(II-B-3b)の化合物、表1もしくは表2に示される化合物から選択される化合物、または化合物1~329のいずれか1つ、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0234】

細胞内のTGFβ活性化を阻害する方法であって、式(I)の化合物、またはその任意の変形、例えば、式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)、もしくは(II-B-3b)の化合物、表1もしくは表2に示される化合物から選択される化合物、または化合物1~329のいずれか1つ、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を細胞に投与することを含む、方法も提供される。

【0235】

α_vβ₆インテグリンの阻害を必要とする個体においてα_vβ₆インテグリンを阻害する方法であって、式(I)の化合物、またはその任意の変形、例えば、式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)

、(II-A-2)、(II-A-2 i)、(II-A-2 i i)、(II-A-1 a-1)、(II-A-1 a-2)、(II-A-1 a-3)、(II-A-1 b-1)、(II-A-1 b-2)、(II-A-1 c-1)、(II-A-1 c-2)、(II-A-1 d-1)、(II-A-1 d-2)、(II-A-1 d-3)、(II-A-2 a-1)、(II-A-2 a-2)、(II-A-2 a-3)、(II-A-2 a-4)、(II-A-2 b-1)、(II-A-2 b-2)、(II-A-2 c-1)、(II-A-2 c-2)、(II-A-2 c-3)、(II-A-2 c-4)、(II-A-2 d-1)、(II-A-2 d-2)、(II-A-2 d-3)、(II-A-2 d-4)、(II-A-2 d-5)、(II-A-2 d-6)、(II-A-2 e-1)、(II-A-2 e-2)、(II-A-2 e-3)、(II-A-2 e-4)、(II-A-2 e-5)、(II-A-2 e-6)、(II-A-2 e-7)、(II-A-2 e-8)、(II-A-2 f-1)、(II-A-2 f-2)、(II-A-2 f-3)、(II-A-2 f-4)、(II-A-2 f-5)、(II-A-2 f-6)、(II-A-2 f-7)、(II-A-2 f-8)、(II-A-2 f-9)、(II-A-2 f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1 a)、(II-B-2 a)、(II-B-2 b)、(II-B-3 a)、もしくは(II-B-3 b)の化合物、表1もしくは表2に示される化合物から選択される化合物、または化合物1～329のいずれか1つ、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、方法も提供される。1つのそのような方法では、化合物は、選択的な $\alpha_v\beta_6$ インテグリン阻害剤である。別のそのような実施形態では、化合物は、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、および／または $\alpha_2\beta_3$ インテグリンを実質的に阻害しない。さらに別のそのような方法では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha_4\beta_1$ インテグリンを実質的に阻害しない。さらに別のそのような方法では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha_v\beta_8$ インテグリンを実質的に阻害しない。さらなるそのような方法では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha_2\beta_3$ インテグリンを実質的に阻害しない。一実施形態では、化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、ならびに $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ インテグリン、 $\alpha_7\beta_1$ 、および $\alpha_{11}\beta_1$ のうちの1つ以上の阻害を必要とする個体において、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、ならびに $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ インテグリン、 $\alpha_7\beta_1$ 、および $\alpha_{11}\beta_1$ のうちの1つ以上を阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリン、および $\alpha_v\beta_5$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_2\beta_1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、 $\alpha_2\beta_1$ インテグリン、および $\alpha_3\beta_1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_6\beta_1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_7\beta_1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_{11}\beta_1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。すべてのそのような実施形態では、一態様では、阻害の方法は、線維性疾患を有するか、または有する疑いのある個体などの阻害を必要とする固体のためであり、方法は、式(I)の化合物、またはその任意の変形、例えば、式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2 i)、(II-A-2 i i)、(II-A-1 a-1)、(II-A-1 a-2)、(II-A-1 a-3)、(II-A-1 b-1)、(II-A-1 b-2)、(II-A-1 c-1)、(II-A-1 c-2)、(II-A-1 d-1)、(II-A-1 d-2)、(II-A-1 d-3)、(II-A-2 a-1)、(II-A-2 a-2)、(II-A-2 a-3)、(II-A-2 a-4)、(II-A-2 b-1)、(II-A-2 b-2)、(II-A-2 c-1)、(II-A-2 c-2)、(II-A-2 c-3)、(II-A-2 c-4)、(II-A-2 d-1)、(II

10

20

30

40

50

－A－2d－2）、（II－A－2d－3）、（II－A－2d－4）、（II－A－2d－5）、（II－A－2d－6）、（II－A－2e－1）、（II－A－2e－2）、（II－A－2e－3）、（II－A－2e－4）、（II－A－2e－5）、（II－A－2e－6）、（II－A－2e－7）、（II－A－2e－8）、（II－A－2f－1）、（II－A－2f－2）、（II－A－2f－3）、（II－A－2f－4）、（II－A－2f－5）、（II－A－2f－6）、（II－A－2f－7）、（II－A－2f－8）、（II－A－2f－9）、（II－A－2f－10）、（II－B－1）、（II－B－2）、（II－B－3）、（II－B－1a）、（II－B－2a）、（II－B－2b）、（II－B－3a）、もしくは（II－B－3b）の化合物、表1もしくは表2に示される化合物から選択される化合物、または化合物1～329のいずれか1つ、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む。

10

【0236】

対象において少なくとも1つのインテグリンを調節する方法であって、少なくとも1つのインテグリンが、 α_v サブユニットを含み、方法が、有効量の式（I）の化合物、またはその任意の変形、例えば、式（I）、（IIa）、（IIb）、（IIIa）、（IIIb）、（IVa）、（IVb）、（Va）、（Va－1）、（Va－2）、（Vb）、（Vb－1）、（Vb－2）、（II－A－1）、（II－A－2）、（II－A－2i）、（II－A－2ii）、（II－A－1a－1）、（II－A－1a－2）、（II－A－1a－3）、（II－A－1b－1）、（II－A－1b－2）、（II－A－1c－1）、（II－A－1c－2）、（II－A－1d－1）、（II－A－1d－2）、（II－A－1d－3）、（II－A－2a－1）、（II－A－2a－2）、（II－A－2a－3）、（II－A－2a－4）、（II－A－2b－1）、（II－A－2b－2）、（II－A－2c－1）、（II－A－2c－2）、（II－A－2c－3）、（II－A－2c－4）、（II－A－2d－1）、（II－A－2d－2）、（II－A－2d－3）、（II－A－2d－4）、（II－A－2d－5）、（II－A－2d－6）、（II－A－2e－1）、（II－A－2e－2）、（II－A－2e－3）、（II－A－2e－4）、（II－A－2e－5）、（II－A－2e－6）、（II－A－2e－7）、（II－A－2e－8）、（II－A－2f－1）、（II－A－2f－2）、（II－A－2f－3）、（II－A－2f－4）、（II－A－2f－5）、（II－A－2f－6）、（II－A－2f－7）、（II－A－2f－8）、（II－A－2f－9）、（II－A－2f－10）、（II－B－1）、（II－B－2）、（II－B－3）、（II－B－1a）、（II－B－2a）、（II－B－2b）、（II－B－3a）、もしくは（II－B－3b）の化合物、表1もしくは表2に示される化合物から選択される化合物、または化合物1～329のいずれか1つ、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法も提供される。別の態様では、調節することは、対象において少なくとも1つのインテグリンを阻害することを含む。別の態様では、少なくとも1つのインテグリンは、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンのうちの少なくとも1つを含む。別の態様では、対象は、特発性肺線維症（IPF）、間質性肺疾患、放射線誘発性肺線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性肝疾患誘発性線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆汁性胆管炎、胆汁閉鎖症、全身性硬化症関連の間質性肺疾患、強皮症、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、限局性分節性糸球体硬化症、慢性腎臓病、およびクローン病からなる群から選択される線維性疾患を有するか、またはそのリスクがあり、方法は、対象において $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの一方または両方を阻害することを含み、それにより、対象において線維性疾患を治療する。別の態様では、対象は、NASHの治療を必要とし、対象に投与される有効量は、少なくとも $\alpha_v\beta_1$ インテグリンを阻害するのに有効であり、それにより、対象をNASHに対して治療する。別の態様では、対象は、IPFの治療を必要とし、対象に投与される有効量は、少なくとも $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害

20

30

40

50

するのに有効であり、それにより、対象をIPFに対して治療する。別の態様では、対象は、PSCの治療を必要とし、対象に投与される有効量は、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンのうちの少なくとも1つを阻害するのに有効であり、それにより、対象をPSCに対して治療する。

【0237】

細胞内のTGF β 活性化を調節する方法であって、細胞を、式(I)の化合物、またはその任意の変形、例えば、式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)、もしくは(II-B-3b)の化合物、表1もしくは表2に示される化合物から選択される化合物、または化合物1~329のいずれか1つ、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法も提供される。別の態様では、調節することは、細胞内のTGF β 活性化を阻害することを含む。別の態様では、TGF β 活性化は、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ のうちの少なくとも1つによって細胞内で仲介される。

【0238】

治療を必要とする対象を治療する方法であって、治療有効量の式(I)の化合物、またはその任意の変形、例えば、式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(

ⅠⅠ－Ｂ－３ａ）、もしくは（ⅠⅠ－Ｂ－３ｂ）の化合物、表１もしくは表２に示される化合物から選択される化合物、または化合物１～３２９のいずれか１つ、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、対象が、療法を必要とする少なくとも１つの組織を有し、組織が、少なくとも１つの上昇したレベルのＴＧＦβ活性化および／もしくは発現、α_vβ₁インテグリン活性および／もしくは発現、またはα_vβ₆インテグリン活性および／もしくは発現を有し、少なくとも１つの上昇したレベルが、組織の健康な状態と比較して上昇している、方法も提供される。いくつかの態様では、方法は、対象において、α_vβ₆インテグリンと比較して、α_vβ₁インテグリンを選択的に阻害する。いくつかの態様では、方法は、対象において、α_vβ₁インテグリンと比較して、α_vβ₆インテグリンを選択的に阻害する。いくつかの態様では、方法は、対象において、α_vβ₁インテグリンおよびα_vβ₆インテグリンの両方を阻害する。いくつかの態様では、方法は、対象において、少なくとも１つの他のα_vを含有するインテグリンと比較して、α_vβ₁インテグリンおよびα_vβ₆の両方を選択的に阻害する。いくつかの態様では、α_vβ₁インテグリンは、対象における１つ以上の線維芽細胞内で阻害される。いくつかの態様では、α_vβ₆インテグリンは、対象における１つ以上の上皮細胞内で阻害される。いくつかの態様では、対象における少なくとも１つの組織は、肺組織、肝臓組織、皮膚組織、心臓組織、腎臓組織、胃腸組織、胆嚢組織、および胆管組織のうちの１つ以上を含む。

10

【０２３９】

記載された方法のいずれにおいても、一態様では、個体は、ヒト、例えば、その方法を必要とするヒトである。個体は、線維性疾患と診断されたか、またはそれを有する疑いがあるヒトであり得る。個体は、検出可能な疾患を有さないが、線維性疾患を発症するための１つ以上のリスク因子を有するヒトであり得る。

20

【０２４０】

キット

本発明はさらに、本明細書に記載の１つ以上の化合物、もしくはその塩、または本明細書に記載の化合物を含む薬理的組成物を含む、本発明の方法を実施するためのキットを提供する。キットは、本明細書に開示される化合物のいずれかを用いることができる。一変形態態では、キットは、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いる。キットは、本明細書に記載の使用のうちの任意の１つ以上に使用することができ、したがって、線維性疾患の治療に使用するための説明書を含有し得る。

30

【０２４１】

キットは、一般に、好適なパッケージで構成されている。キットは、本明細書に記載の任意の化合物を含む１つ以上の容器を含み得る。各構成要素（２つ以上の構成要素がある場合）は、別々の容器にパッケージ化することができ、または交差反応性および保存可能期間が許す限り、いくつかの構成要素は、１つの容器内に組み合わせることができる。キットの１つ以上の構成要素は、無菌であり得、および／または無菌パッケージ内に含有され得る。

【０２４２】

キットは、単位剤形、大量包装（例えば、複数回投与包装）またはサブユニット用量であり得る。例えば、１週間、２週間、３週間、４週間、６週間、８週間、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、またはそれ以上のうちのいずれかなどの長期間、個体の有効な治療を提供するために、本明細書に開示される化合物の十分な用量（例えば、治療有効量）および／または本明細書に詳述される疾患（例えば、線維症）に有用な第２の薬学的に活性化化合物を含有するキットが提供され得る。キットには、複数の単位用量の化合物および使用説明書が含まれている場合があり、薬局（例えば、病院の薬局および調剤薬局）での保管および使用に十分な量でパッケージ化されている場合がある。

40

【０２４３】

キットは、説明書を含有する電子記憶媒体（例えば、磁気ディスクまたは光ディスク）も許容されるが、本発明の方法の構成要素（複数可）の使用に関連する、一般には書

50

面の説明書である一連の説明書を任意に含むことができる。キットに含まれている説明書には、一般に、構成要素、および個体へのそれらの投与に関する情報が含まれている。

【0244】

一般手順

本明細書で提供される化合物は、一般手順および実施例によって例示される一般スキームに従って調製することができる。

【0245】

特定の立体異性体、または不特定の立体異性体、または立体異性体の混合物が以下の一般手順で示される場合、同様の化学変換を、他の特定の立体異性体、または不特定の立体異性体、またはそれらの混合物に対して実施することができることが理解される。例えば、*L*-ホモセリン酸エステルの*L*-ホモセリン（すなわち、遊離酸）への加水分解反応を、*D*-ホモセリン酸エステルに対して実施して、*D*-ホモセリン酸エステルを調製すること、または*L*-ホモセリン酸エステルと*D*-ホモセリン酸エステルとの混合物に対して実施して、*L*-ホモセリンと*D*-ホモセリンとの混合物を調製することもできる。別の例として、トランス-シクロブチル基を含有する化合物に対する官能基の反応を、シス-シクロブチル基を含有する化合物、またはシス-シクロブチル基を含有する化合物とトランス-シクロブチル基を含む化合物との混合物に対して実施することもできる。別の例として、シクロアルキルY基を含有する化合物に対する官能基の反応を、Y基を欠く化合物（すなわち、式(I)で定義されるように、リンカーが $L_1-O-L_2-L_3$ である場合）、またはシクロアルキル基を含有する化合物とY基を欠く化合物との混合物に対して実施することもできる。

【0246】

以下の一般手順のいくつかは、特定の化合物を使用して、一般的な反応を例示する（例えば、酸を使用する、脱保護アミンを有する化合物へのBoc保護アミンを有する化合物の脱保護）。一般的な反応は、そのような他の特定の化合物が一般的な反応によって影響を受ける追加の官能基を含有しない（すなわち、そのような他の特定の化合物が酸感受性官能基を含有しない）限り、またはそれらの追加の官能基に対する一般的な反応の効果が望ましい（例えば、そのような他の特定の化合物が酸によって影響を受ける別の基を有し、酸がその他の基に与える影響が望ましい反応である）場合、同じ官能基を有する他の特定の化合物（例えば、同じ方法で酸を使用してBoc保護基を除去することができる保護アミンを有する異なる化合物）に対して実施することができる。

【0247】

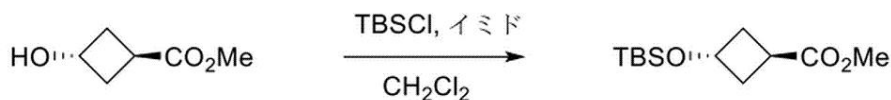
一般手順の反応について、特定の試薬または溶媒が指定される場合、当業者は、必要に応じて他の試薬または溶媒が置換され得ることを認識するであろう。例えば、アセチル化は、一般的な例では無水酢酸で実施されるが、酢酸の活性エステルもまた使用され得る。別の例として、塩酸を使用して、Boc基を除去する場合、代わりにトリフルオロ酢酸が使用され得る。別の例として、HATUをカップリング試薬として使用する場合、代わりにBOPまたはPyBOPが使用され得る。

【0248】

一般手順A

一般スキームAおよびスキームD-1の詳細な手順

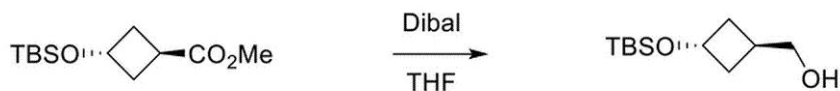
【化89】



メチル(1R, 3R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブタン-1-カルボキシレート。メチル(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボキシレート(5.0g、38.42mmol)のCH₂Cl₂溶液(100mL

に、イミダゾール（3.92 g、57.63 mmol）、次にTBSCL（6.95 g、46.10 mmol）を室温で添加し、結果として生じる不均一な混合物を30分間激しく攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃および水で希釈し、5分間攪拌した。層を分離し、有機層を水（50 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル（1R, 3R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロブタン-1-カルボキシレートを得た。

【化90】



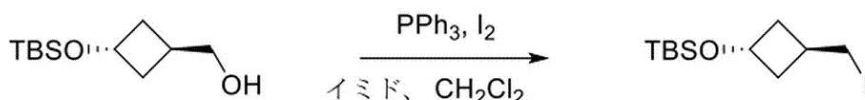
10

【0249】

（（1R, 3R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロブチル）メタノール。-78℃のメチル（1R, 3R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロブタン-1-カルボキシレート（9.19 g、37.60 mmol）のTHF溶液（92 mL）に、Dibal-H（ヘプタン中1.0 M、94 mL、94.00 mmol）を滴加し、結果として生じる溶液を-78℃で1時間攪拌させた。次に、混合物を0℃に温め、次にこれにEtOAc（100 mL）を緩徐に添加し、その後酒石酸カリウムナトリウム（250 mL）および水（100 mL）の飽和水溶液を添加し、次に結果として生じる混合物を室温に温め、4時間激しく攪拌した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、（（1R, 3R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロブチル）メタノールを得た。

20

【化91】



30

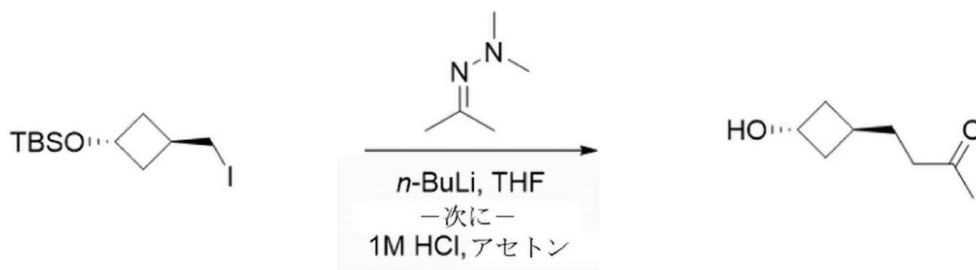
【0250】

tert-ブチル（（1R, 3R）-3-（ヨードメチル）シクロブトキシ）ジメチルシラン。0℃のPPh₃（13.09 g、49.91 mmol）およびイミダゾール（4.53 g、66.54 mmol）のCH₂Cl₂溶液（78 mL）に、I₂（12.24 g、48.24 mmol）を緩徐に添加し、混合物をさらに30分間攪拌し、次に室温に温めた。次に、（（1R, 3R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロブチル）メタノール（7.2 g、33.27 mmol）のCH₂Cl₂溶液（20 mL）を反応混合物に添加し、室温で6分間攪拌した。次に、反応混合物を飽和NaHCO₃で希釈し、15分間攪拌した。層を分離し、有機層をH₂Oで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル（（1R, 3R）-3-（ヨードメチル）シクロブトキシ）ジメチルシランを得た。

40

50

【化 9 2】



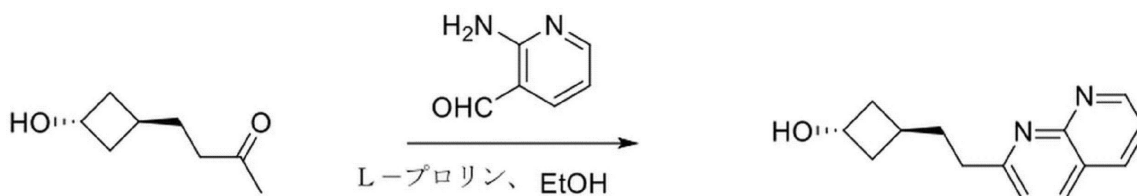
10

【0 2 5 1】

4-((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)ブタン-2-オン。-78℃のアセトンジメチルヒドラゾン(8.33g、83.13mmol)のTHF(83mL)溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.5M、32.59mL、81.46mmol)を緩徐に添加し、淡黄色の懸濁液を生じさせた。添加の完了時に、結果として生じる懸濁液をさらに15分間攪拌し、その時点で、tert-ブチル((1R, 3R)-3-(ヨードメチル)シクロブトキシ)ジメチルシラン(10.85g、33.25mmol)のTHF溶液(20mL)を緩徐に滴加した。結果として生じる混合物を0℃に温め、30分間攪拌し、次に1M HCl水溶液(250mL)およびアセトン(50mL)で慎重にクエンチした。結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌し、次にEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗残留物を順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、4-((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)ブタン-2-オンを得た。

20

【化 9 3】



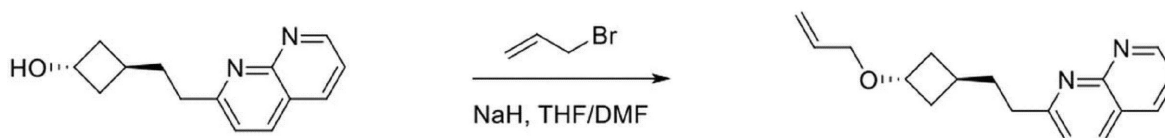
30

【0 2 5 2】

(1S, 3R)-3-(2-((1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブタン-1-オール。4-((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)ブタン-2-オン(2.46g、17.30mmol)を含有する密封管に、L-プロリン(996mg、8.65mmol)および2-アミノニコチンアルデヒド(2.53g、20.76mmol)を充填し、次に200プールのEtOH(50mL)で希釈し、次に密封し、アルミニウムブロックに入れ、95℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、次に真空で濃縮した。粗残留物を順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、(1S, 3R)-3-(2-((1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブタン-1-オールを得た。

40

【化 9 4】



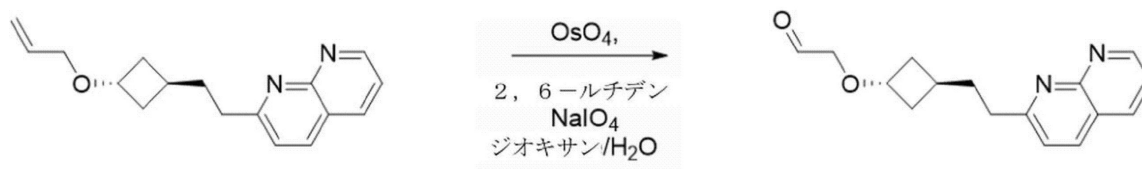
【0 2 5 3】

2-(2-((1R, 3S)-3-(アリルオキシ)シクロブチル)エチル)-1,8-ナフチリジン。室温の(1S, 3R)-3-(2-((1,8-ナフチリジン-2-イル

50

エチル) シクロブタン-1-オール (3.36 g、14.72 mmol) の2:1のTHF/DMF溶液 (34 mL) に、NaH (鉱油中60%分散液、883 mg、22.08 mmol) を緩徐に添加し、結果として生じる混合物を30分間攪拌し、その時点で、臭化アリル (1.91 mL、22.08 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を1時間にわたって50℃に温めた。反応混合物を室温に冷却し、次に飽和NaHCO₃およびH₂Oで慎重に希釈した。結果として生じる混合物を4:1のDCM/iPrOHで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗残留物を順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(2-((1R, 3S)-3-(アリロキシ)シクロブチル)エチル)-1,8-ナフチリジンを得た。

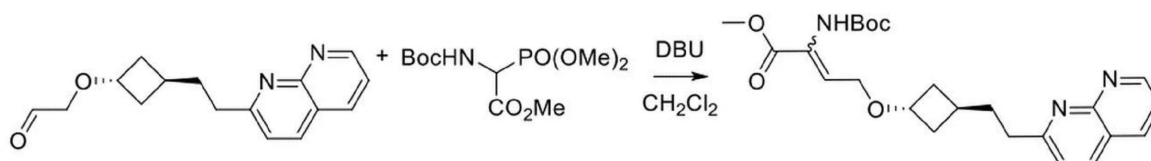
【化95】



【0254】

2-((1S, 3R)-3-(2-(1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)アセトアルデヒド。2-(2-((1R, 3S)-3-(アリロキシ)シクロブチル)エチル)-1,8-ナフチリジン (1.38 g、5.14 mmol) の3:1のジオキサン/H₂O溶液 (14 mL) に、2,6-ルチジン (1.2 mL、10.28 mmol)、NaIO₄ (4.40 g、20.56 mmol) を添加し、次にOsO₄ (t-BuOH中2.5重量%、1.05 mL、0.10 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を室温で4時間攪拌させた。反応混合物を飽和NaHCO₃およびH₂Oで希釈し、15分間攪拌し、次に粗フリット漏斗を通して濾過し、濾過ケーキを4:1のDCM/iPrOHで濯いだ。層を分離し、水層を4:1のDCM/iPrOHで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、2-((1S, 3R)-3-(2-(1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)アセトアルデヒドを得た。

【化96】



【0255】

メチル4-((1S, 3R)-3-(2-(1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブト-2-エノエート。2-((1S, 3R)-3-(2-(1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)アセトアルデヒドのCH₂Cl₂溶液 (14 mL) に対して、これに、メチル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(ジメトキシホスホリル)アセテート (2.29 g、7.71 mmol)、次にDBU (1.16 mL、7.71 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を室温で30分間攪拌し、次に真空で濃縮した。粗残留物を順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル4-((1S, 3R)-3-(2-(1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブト-2-エノエートを得た。

10

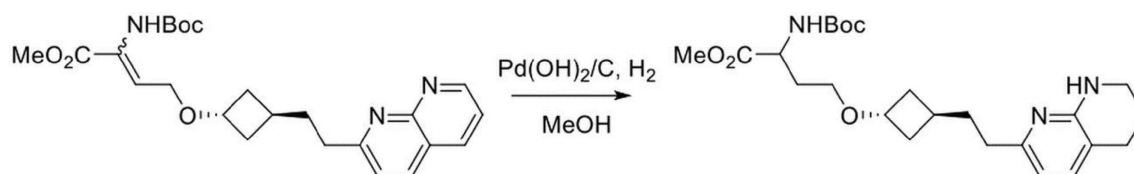
20

30

40

50

【化 9 7】



【0 2 5 6】

メチル N- (tert-ブトキシカルボニル) -O- ((1S, 3R) -3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリネート。メチル 4- ((1S, 3R) -3- (2- (1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブトキシ) -2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブト-2-エノエート (2.27 g、5.14 mmol) を含有するフラスコに、Pd (OH)₂/C (炭素上 20 重量%、454 mg) を充填し、次に MeOH (23 mL) で希釈した。次に、フラスコを排気し、3 サイクルにわたって H₂ を戻し充填し、次に H₂ 雰囲気下で一晩攪拌した。次に、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、次に真空で濃縮した。粗残留物を順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル N- (tert-ブトキシカルボニル) -O- ((1S, 3R) -3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリネートを得た。

【0 2 5 7】

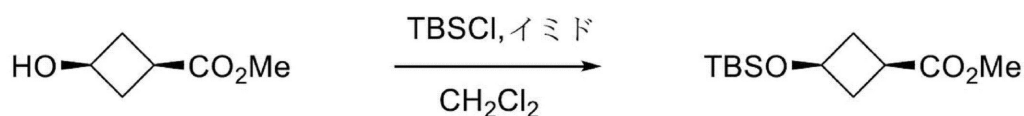
前のステップで示されるようにラセミ材料を合成した後、キラル分離を実施して、以下の方法でキラル SFC を使用して 2 つの単一エナンチオマーを得ることができる：Chiralpak AY-H、250*25 mm 内径 10 μm；移動相：CO₂ の場合は A、EtOH (0.1% の NH₃・H₂O) の場合は B；勾配：B% = 45%；流量：80 g/分；波長：220 nm；カラム温度：40℃；システム背圧：100 バール。

【0 2 5 8】

一般手順 B

一般スキーム B およびスキーム E-1 の詳細な手順

【化 9 8】



メチル (1S, 3S) -3- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロブタン-1-カルボキシレート。メチル (1S, 3S) -3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボキシレート (5.0 g、38.16 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (100 mL) に、イミダゾール (3.92 g、57.63 mmol)、次に TBSCl (6.95 g、49.61 mmol) を室温で添加し、結果として生じる不均一な混合物を 30 分間激しく攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ (50 mL) および水 (50 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。層を分離し、有機層を水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル (1S, 3S) -3- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロブタン-1-カルボキシレートを得た。

【化 9 9】

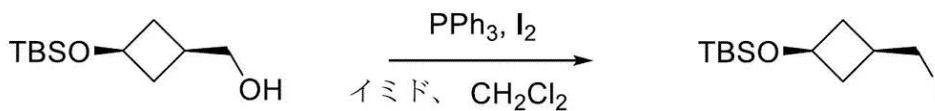


【0 2 5 9】

(1 S, 3 S) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロブチル) メタノール。-78℃のメチル(1 S, 3 S) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロブタン-1-カルボキシレート(9.20 g、37.76 mmol)のTHF溶液(92 mL)に、Dibal-H(ヘプタン中1.0 M、113 mL、113.00 mmol)を滴加し、結果として生じる溶液を-78℃で1時間攪拌させた。次に、混合物を0℃に温め、次にこれにEtOAc(100 mL)を緩徐に添加し、その後酒石酸カリウムナトリウム(250 mL)および水(100 mL)の飽和水溶液を添加し、次に結果として生じる混合物を室温に温め、4時間激しく攪拌した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(1 S, 3 S) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロブチル) メタノールを得た。

10

【化100】

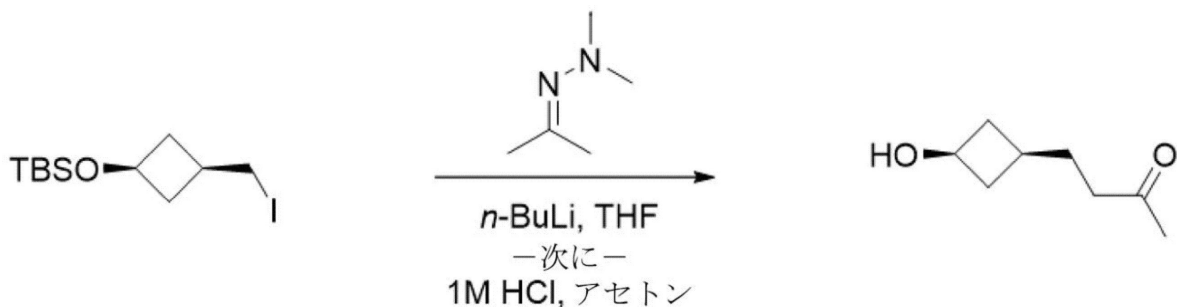


【0260】

tert-ブチル(1 S, 3 S) - 3 - (ヨードメチル) シクロブトキシ) ジメチルシラン。0℃のPPh₃(12.80 g、48.79 mmol)およびイミダゾール(4.43 g、65.05 mmol)のCH₂Cl₂溶液(72 mL)に、I₂(11.97 g、47.16 mmol)を緩徐に添加し、混合物をさらに30分間攪拌し、次に室温に温めた。次に、(1 S, 3 S) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロブチル) メタノール(7.04 g、32.53 mmol)のCH₂Cl₂溶液(20 mL)を反応混合物に添加し、室温で6分間攪拌した。次に、反応混合物を飽和。NaHCO₃で希釈し、15分間攪拌した。層を分離し、有機層をH₂Oで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(1 S, 3 S) - 3 - (ヨードメチル) シクロブトキシ) ジメチルシランを得た。

20

【化101】



30

【0261】

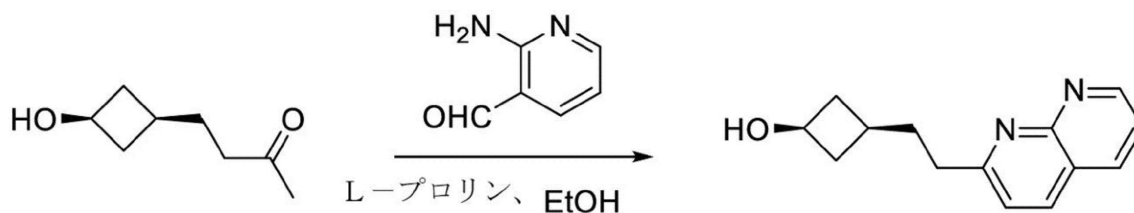
4 - (1 S, 3 R) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) ブタン-2-オン。-78℃のアセトンジメチルヒドラゾン(8.15 g、81.39 mmol)のTHF(82 mL)溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.5 M、31.25 mL、78.13 mmol)を緩徐に添加し、淡黄色の懸濁液を生じさせた。添加の完了時に、結果として生じる懸濁液をさらに15分間攪拌し、その時点で、tert-ブチル(1 S, 3 S) - 3 - (ヨードメチル) シクロブトキシ) ジメチルシラン(10.62 g、32.55 mmol)のTHF溶液(20 mL)を緩徐に滴加した。結果として生じる混合物を0℃に温め、30分間攪拌し、次に1M HCl水溶液(250 mL)およびアセトン(50 mL)で慎重にクエンチした。結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌し、次にEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物を順

40

50

相カラムクロマトグラフィーによって精製して、4-((1*S*, 3*R*)-3-ヒドロキシシクロブチル)ブタン-2-オンを得た。

【化102】



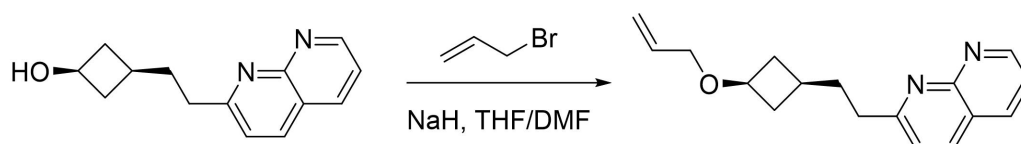
10

【0262】

(1*R*, 3*S*)-3-(2-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブタン-1-オール。4-((1*S*, 3*R*)-3-ヒドロキシシクロブチル)ブタン-2-オン(2.72 g、19.18 mmol)を含有する密封管に、L-プロリン(1.10 g、9.59 mmol)および2-アミノニコチンアルデヒド(3.51 g、28.77 mmol)を充填し、次に200プールのEtOH(50 mL)で希釈し、次に密封し、アルミニウムブロックに入れ、95℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、次に真空中で濃縮した。粗残留物を順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、(1*R*, 3*S*)-3-(2-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブタン-1-オールを得た。

20

【化103】



【0263】

2-(2-((1*S*, 3*R*)-3-(アリルオキシ)シクロブチル)エチル)-1, 8-ナフチリジン。室温の(1*R*, 3*S*)-3-(2-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブタン-1-オール(3.72 g、16.30 mmol)の2:1のTHF/DMF溶液(37 mL)に、NaH(鉱油中60%分散液、847 mg、21.18 mmol)を緩徐に添加し、結果として生じる混合物を30分間攪拌し、その時点で、臭化アリル(1.83 mL、21.18 mmol)を添加し、結果として生じる混合物を1時間にわたって50℃に温めた。反応混合物を室温に冷却し、次に飽和NaHCO₃およびH₂Oで慎重に希釈した。結果として生じる混合物を4:1のDCM/iPrOHで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物を順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(2-((1*S*, 3*R*)-3-(アリルオキシ)シクロブチル)エチル)-1, 8-ナフチリジンを得た。

30

【化104】



40

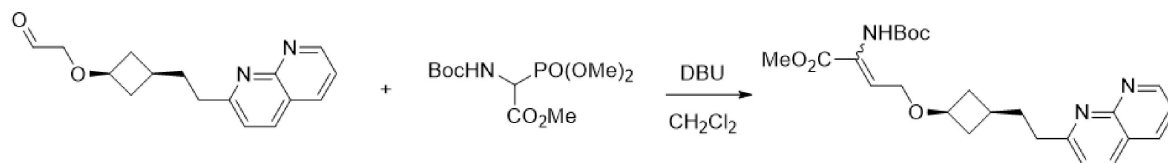
【0264】

2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)アセトアルデヒド。2-(2-((1*S*, 3*R*)-3-(アリルオキシ)シクロブチル)エチル)-1, 8-ナフチリジン(946 mg、3.53 mmol)の3:1のジオキサン/H₂O溶液(10 mL)に、2, 6-ルチジン(0.82 mL、7.0

50

5 mmol)、 NaIO_4 (3.02 g、14.10 mmol) を添加し、次に OsO_4 ($t\text{-BuOH}$ 中 2.5 重量%、0.88 mL、0.07 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を室温で 4 時間攪拌させた。反応混合物を飽和 NaHCO_3 および H_2O で希釈し、15 分間攪拌し、次に粗フリット漏斗を通して濾過し、濾過ケーキを 4 : 1 の $\text{DCM}/i\text{PrOH}$ で濯いだ。層を分離し、水層を 4 : 1 の $\text{DCM}/i\text{PrOH}$ で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)アセトアルデヒドを得た。

【化105】



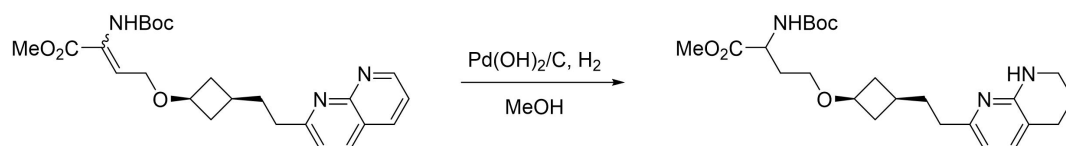
10

【0265】

メチル 4-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブト-2-エノエート。2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)アセトアルデヒド (953 mg、3.53 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (10 mL) に対して、これに、メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(ジメトキシホスホリル)アセテート (1.57 g、5.29 mmol)、次に DBU (0.64 mL、4.23 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に真空中で濃縮した。粗残留物を順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル 4-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブト-2-エノエートを得た。

20

【化106】



30

【0266】

メチル *N*-((tert-ブトキシカルボニル)-O-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネート。メチル 4-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブト-2-エノエート (846 mg、1.92 mmol) を含有するフラスコに、 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (炭素上 20 重量%、169 mg) を充填し、次に MeOH (9 mL) で希釈した。次に、フラスコを排気し、3 サイクルにわたって H_2 を戻し充填し、次に H_2 雰囲気下で一晩攪拌した。次に、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、次に真空中で濃縮した。粗残留物を順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル *N*-((tert-ブトキシカルボニル)-O-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネートを得た。

40

【0267】

前のステップで示されるようにラセミ材料を合成した後、キラル分離を実施して、以下の方法でキラル SFC を使用して 2 つの単一エナンチオマーを得ることができる：*Chiralpak AY-H*、250×30 mm 内径 5 μ ；移動相： CO_2 の場合は A、 EtOH (0.1% の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) の場合は B；勾配： $B\% = 50\%$ ；流量：80 g/分；

50

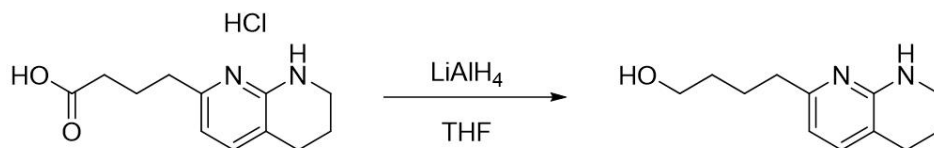
波長：220 nm；カラム温度：40℃；システム背圧：100バール。

【0268】

一般手順 C

一般スキーム C およびスキーム F-1 の詳細な手順

【化107】

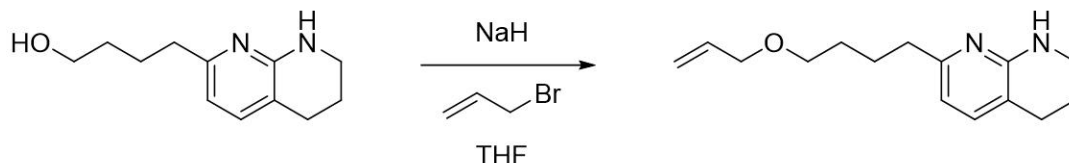


10

4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-オール。4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン酸塩酸塩 (1.23 g、4.79 mmol、1.0 当量) の THF 懸濁液に、 LiAlH_4 (1.0 M THF、10.6 mL、10.6 mmol) を滴加し、結果として生じる混合物を一晩還流した。次に、混合物を氷浴中で冷却し、これに、 H_2O (400 μL)、次に水性 1.0 M NaOH (400 μL)、次に再度 H_2O (400 μL) を緩徐に添加し、15 分間攪拌し、次に大過剰の MgSO_4 を添加し、さらに 30 分間攪拌した。結果として生じる有機混合物を濾過し、次に真空中で濃縮して、4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-オールを得た。

20

【化108】

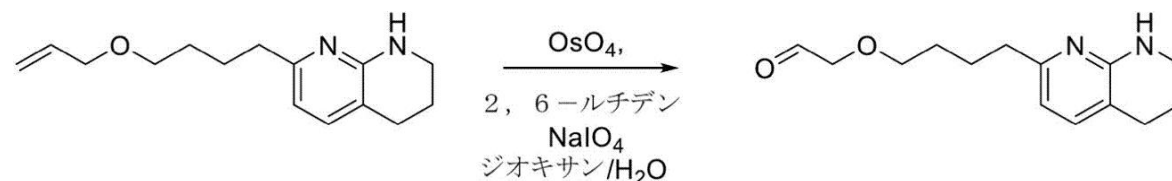


【0269】

7-(4-(アリルオキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン。0℃の NaH (鉱油中 60 重量%の分散液、238 mg、5.96 mmol) の THF 攪拌懸濁液 (8.2 mL) に、4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-オール (820 mg、3.98 mmol) の THF 溶液 (4.1 mL) を滴加した。添加の完了時に、氷浴を除去し、結果として生じる混合物を室温で 30 分間攪拌し、その時点で、臭化アリル (400 μL 、4.62 mmol) を滴加した。懸濁液を室温でさらに 6 時間攪拌し、次に H_2O および EtOAc で慎重に希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、7-(4-(アリルオキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジンを得た。

30

【化109】



40

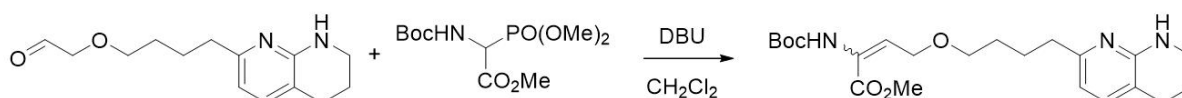
【0270】

2-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ)アセトアルデヒド。室温の 7-(4-(アリルオキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン (582 mg、2.36 mmol) の 3:1 の T

50

H F / H₂ O 溶液 (6 m L) に、N a I O₄ (2.02 g、9.44 m m o l)、その後 O s O₄ (t-BuOH 中 2.5 重量%、480 μ L、0.05 m m o l) を添加した。結果として生じる懸濁液を室温で 5 時間攪拌し、次に 1 : 1 の飽和。N a H C O₃ 水溶液 / 飽和。N a₂ S₂ O₃ 水溶液および E t O A c で希釈し、次に室温で 1 時間攪拌した。二相混合物をセライトの小さなパッドを通して濾過し、次に層を分離した。水層を E t O A c で抽出し、合わせた有機抽出物を M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、2-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ) アセトアルデヒドを得、これをさらに精製することなく使用した。

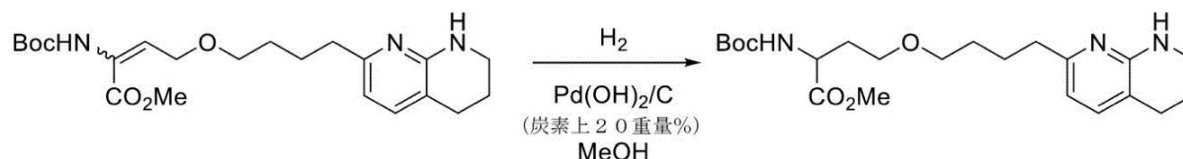
【化 1 1 0】



【0 2 7 1】

メチル 2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ) ブト-2-エノエート。室温の 2-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ) アセトアルデヒド (586 mg、2.36 m m o l) の C H₂ C l₂ 溶液 (6 m L) に、メチル 2-((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ-2-(ジメトキシホスホリル) アセテート (860 mg、2.60 m m o l)、その後 D B U (391 μ L、2.60 m m o l) を添加し、室温で 30 分間攪拌した。混合物を飽和。N H₄ C l 水溶液で希釈し、室温で 5 分間攪拌した。層を分離し、水層を E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル 2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ) ブト-2-エノエートを得た。

【化 1 1 1】



【0 2 7 2】

メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリネート。メチル 2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ) ブト-2-エノエート (497 mg、1.10 m m o l) および炭素上 20 重量%の P d (O H)₂ (100 mg) を含有するフラスコを M e O H (5 m l) で希釈し、次に排気し、3 サイクルにわたって H₂ を戻し充填し、次に H₂ 雰囲気下で 3 時間攪拌した。結果として生じる混合物をセライトのパッドを通して濾過し、次に真空で濃縮して、メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリネートを (352 mg) 得、これをさらに精製することなく使用した。

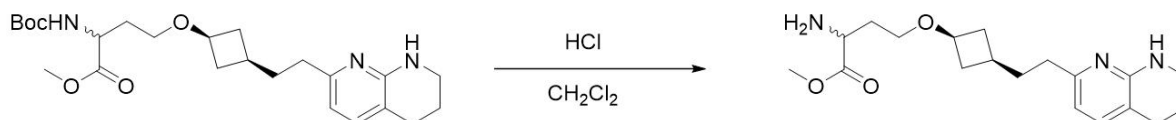
【0 2 7 3】

前のステップで示されるようにラセミ材料を合成した後、キラル分離を実施して、以下の方法でキラル S F C を使用して 2 つの単一エナンチオマーを得ることができる: C h i r a l p a k A Y-H、250 * 30 mm 内径 5 μ; 移動相: C O₂ の場合は A、I P A (0.1% の N H₃ H₂ O) の場合は B; 勾配: B % = 40%; 流量: 70 g / 分; 波長: 220 nm; カラム温度: 40 °C; システム背圧: 100 バール。

【0 2 7 4】

一般手順 D

【化 1 1 2】

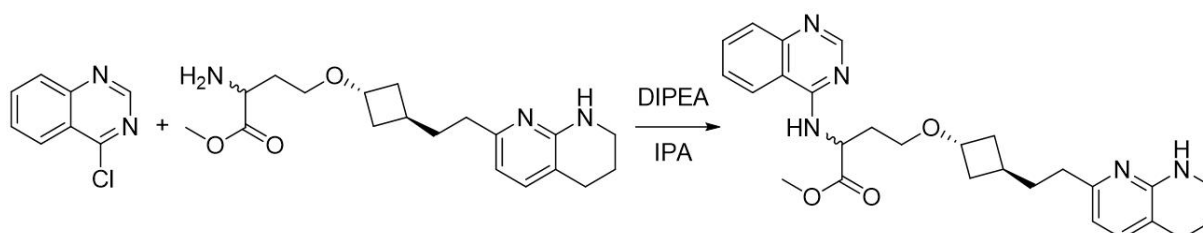


メチル O- (シス-3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリネート。メチル N- (tert-ブトキシカルボニル) -O- (シス-3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリネート (2.26 g、5.05 mmol) の DCM 溶液 (13 mL) に、1, 4-ジオキサン (10 mL、40 mmol) 中 4 N HCl を添加した。反応物を室温で一晩攪拌させた。次に、LCMS は、出発材料の消費を示した。反応物を濃縮し、さらに精製することなく次のステップで使用了。

【0 2 7 5】

一般手順 E

【化 1 1 3】



メチル N- (キナゾリン-4-イル) -O- (トランス-3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリネート。メチル O- (トランス-3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリネート (14 mg、0.040 mmol) の IPA 溶液 (2 mL) に、4-クロロキナゾリン (9.9 mg、0.060 mmol) および DIPEA (0.035 mL、0.20 mmol) を添加した。反応物を 18 時間にわたって 60°C で加熱した。次に、反応混合物を濃縮するか、または次のステップで直接使用した。

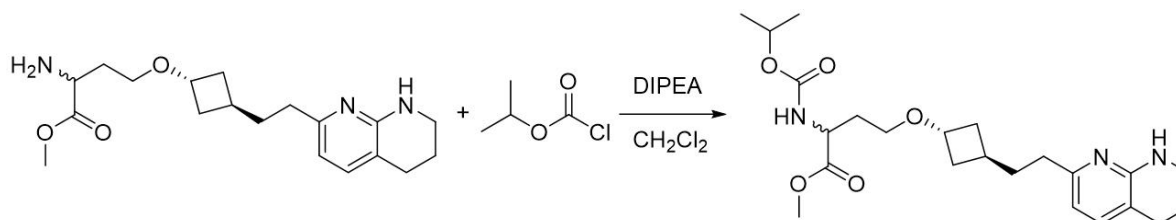
【0 2 7 6】

一般手順 E は、化合物 1 4 A または同様の化合物と、一般スキーム A、一般スキーム B、一般スキーム C、一般スキーム D-2、一般スキーム E-2、一般スキーム F-2、一般スキーム G-2、または一般スキーム H の化合物 1 5 A とのカップリングステップで使用する事ができる。

【0 2 7 7】

一般手順 F

【化 1 1 4】



メチル N- (イソプロポキシカルボニル) -O- (トランス-3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリネート。CH₂Cl₂ (2.0 mL) 中メチル O- (トランス-3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモ

セリネート（54 mg、0.16 mmol）に、DIPEA（60 mg、0.47 mmol）を添加し、イソプロピルカルボノクロリデート（23 mg、0.19 mmol）および結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌し、次に真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

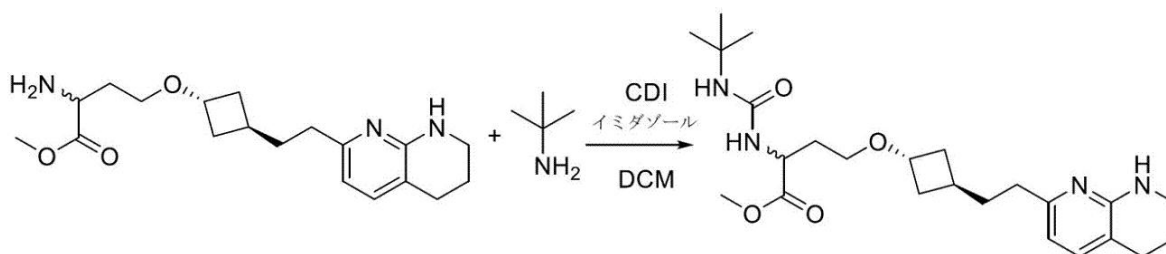
【0278】

一般手順Fは、化合物14Aまたは同様の化合物と、一般スキームA、一般スキームB、一般スキームC、一般スキームD-2、一般スキームE-2、一般スキームF-2、一般スキームG-2、または一般スキームHの化合物16Aとのカップリングステップで使用する事ができる。

【0279】

一般手順G

【化115】

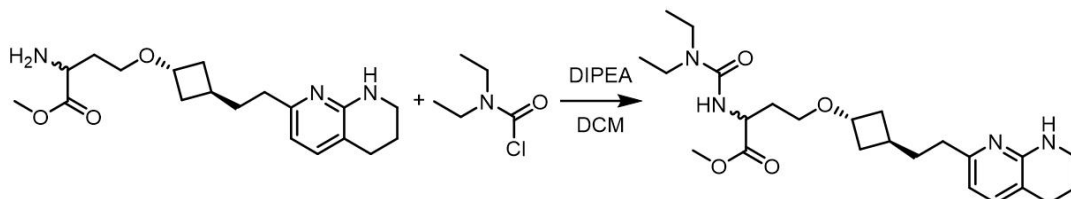


メチルN-(tert-ブチルカルバモイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネート。メチルO-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネート（71 mg、0.20 mmol）のDCM溶液（2.4 mL）に、イミダゾール（15 mg、0.22 mmol）およびCDI（36 mg、0.22 mmol）を添加した。この混合物を室温で30分間攪拌させた後、tert-ブチルアミン（22 mg、0.31 mmol）を添加した。反応物を室温で18時間攪拌した。LCMSは、メチルO-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネートが残ることを示し、イミダゾール（15 mg、0.22 mmol）、CDI（36 mg、0.22 mmol）、およびtert-ブチルアミン（22 mg、0.31 mmol）を添加した。5時間後、反応物を真空中で濃縮し、結果として生じる粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチルN-(tert-ブチルカルバモイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネートを得た。

【0280】

一般手順H

【化116】



メチルN-(ジエチルカルバモイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネート。室温のメチルO-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネート（57 mg、0.16 mmol）のDCM混合物（2.4 mL）に、DIPEA（0.23 mL、1.3 mmol）を添加した。この混合物を室温で30分間攪拌させた後、tert-ブチルアミン（22 mg、0.31 mmol）を添加した。反応物を室温で18時間攪拌した。LCMSは、メチルO-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネートが残ることを示し、イミダゾール（15 mg、0.22 mmol）、CDI（36 mg、0.22 mmol）、およびtert-ブチルアミン（22 mg、0.31 mmol）を添加した。5時間後、反応物を真空中で濃縮し、結果として生じる粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチルN-(ジエチルカルバモイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネートを得た。

mol)、次にジエチルカルバモイルクロリド(0.10mL、0.82mmol)を添加し、結果として生じる反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空で濃縮し、結果として生じる粗残留物を分取逆相HPLCによって精製して、メチルN-(ジエチルカルバモイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネートを得た。

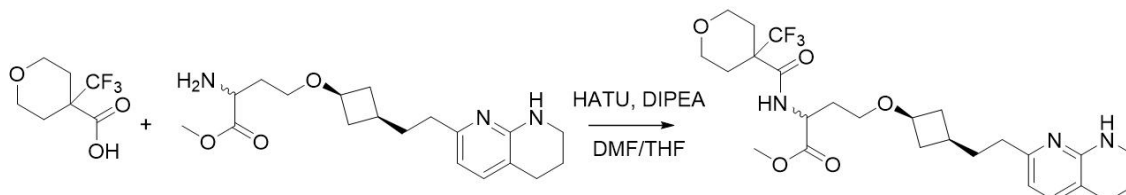
【0281】

一般手順Hは、化合物14Aまたは同様の化合物と、一般スキームA、一般スキームB、一般スキームC、一般スキームD-2、一般スキームE-2、一般スキームF-2、一般スキームG-2、または一般スキームHの化合物16Aとのカップリングステップで使用する事ができる。

【0282】

一般手順I

【化117】



メチルO-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ホモセリネート。メチルO-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネート(1.62g、4.68mmol)のDMF溶液(10mL)に、DIPEA(5.7mL、32mmol)、HATU(2.0g、5.1mmol)、および4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(1.0g、5.1mmol)を添加した。反応物を室温で18時間攪拌させた。LCMSは、生成物の質量を示し、反応物を濃縮し、EtOAcおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。層を分離し、水層を2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチルO-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ホモセリネートを得た。

【0283】

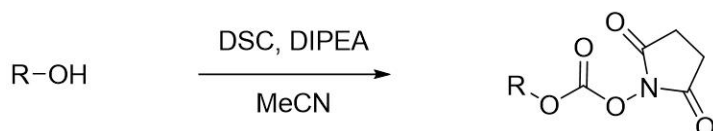
一般手順Iは、化合物14Aまたは同様の化合物と、一般スキームA、一般スキームB、一般スキームC、一般スキームD-2、一般スキームE-2、一般スキームF-2、一般スキームG-2、または一般スキームHの化合物16Aとのカップリングステップで使用する事ができる。

【0284】

一般手順J

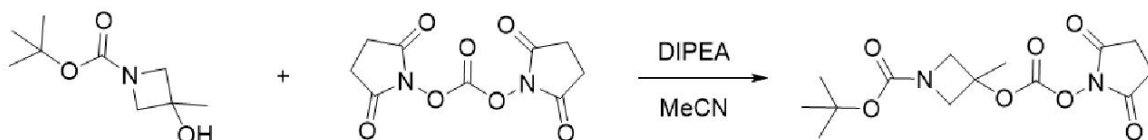
以下の変換：

【化118】



(式中、Rが、式(I)について定義されるR^{2f}、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形である)は、以下に例示されるように実施され得る。

【化 1 1 9】



【0 2 8 5】

tert-ブチル 3-((2,5-ジオキソスピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート。tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (1.1 g、5.8 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.02 mL、11.6 mmol) のアセトニトリル混合物 (10 mL) に、炭酸ジスクシンイミジル (3.0 g、11.6 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 3-((2,5-ジオキソスピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレートを得た。

【0 2 8 6】

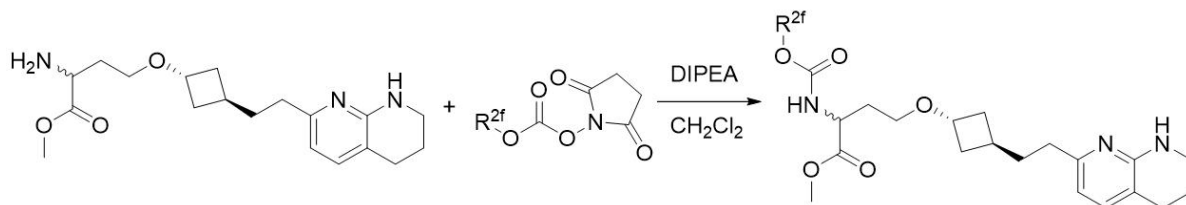
一般手順 J を使用して、一般手順 K に使用するための適切な試薬を作製することができる。

【0 2 8 7】

一般手順 K

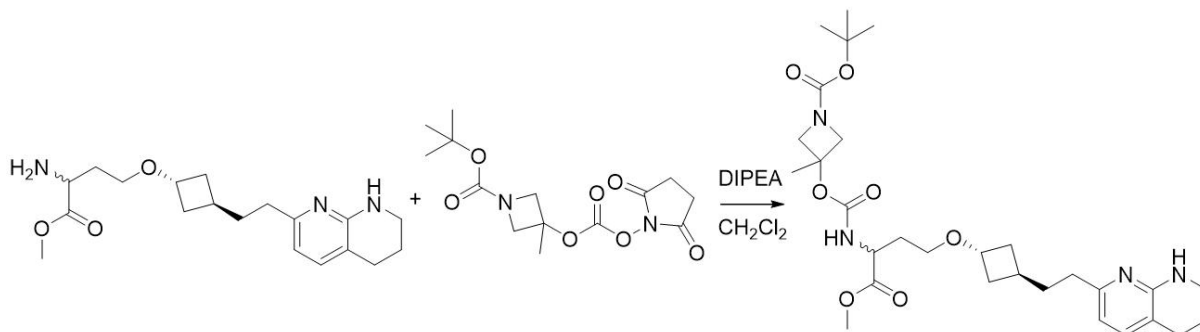
以下の変換：

【化 1 2 0】



(式中、 R^{2f} が、式 (I) について定義される通り、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形である) は、以下に例示されるように実施され得る。

【化 1 2 1】



【0 2 8 8】

tert-ブチル 3-((1-メトキシ-1-オキソ-4-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)ブタン-2-イル)カルバモイル)オキシ)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート。メチル O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1

、8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネートジヒドロクロリド(220.0mg、0.63mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.4mL、2.5mmol)のジクロロメタン溶液(2.0mL)に、tert-ブチル3-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(249.5mg、0.8mmol)を添加し、結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、順相シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル3-(((1-メトキシ-1-オキソ-4-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)ブタン-2-イル)カルバモイル)オキシ)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレートを得た。

10

【0289】

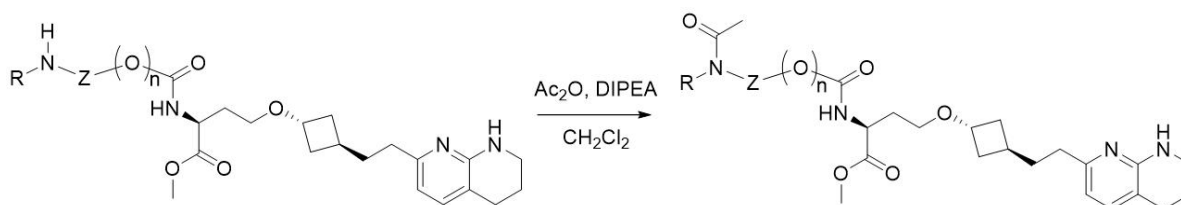
一般手順Kは、化合物14Aまたは同様の化合物と、一般スキームA、一般スキームB、一般スキームC、一般スキームD-2、一般スキームE-2、一般スキームF-2、一般スキームG-2、または一般スキームHの化合物16Aとのカップリングステップで使用する事ができる。

【0290】

一般手順L

以下の変換：

【化122】



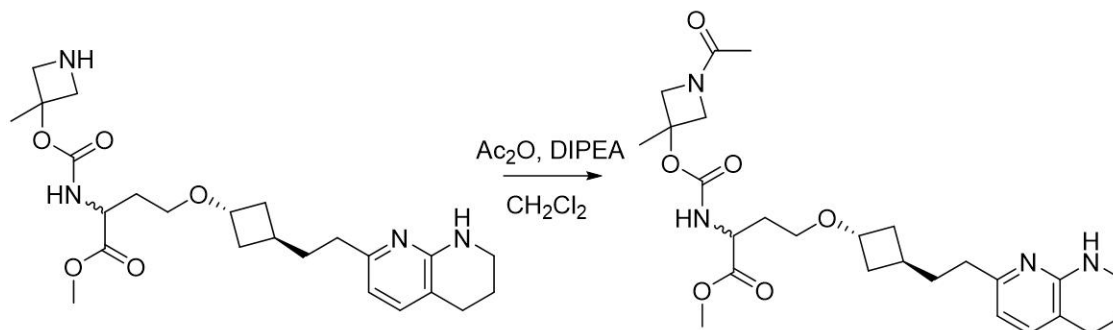
20

(式中、Zが、

分子の-(O)_nC(O)N(H)CH(COOCH₃)L¹部分をR²部分の残りと接続する分子のその部分を指し、nが、0または1であり、L¹およびR²が、式(I)について定義される通り、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形である)は、以下に例示されるように実施され得る。いくつかの変形形態では、Zは、アルキレン部分であり、Rは、水素である。いくつかの変形形態では、Zは、隣接する「NR」基と一緒に、複素環を形成する。

30

【化123】



40

【0291】

メチルN-(((1-アセチル-3-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネート。0℃のメチルN-(((3-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネートビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)(35.0mg、0.0

50

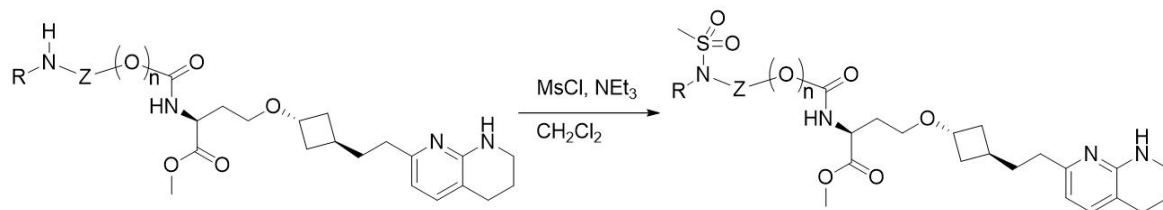
5 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (52.9 μ L、0.304 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) に、無水酢酸 (8.6 μ L、0.091 mmol) を添加した。反応混合物を氷浴から除去し、室温に温めた。20分後、反応混合物を真空中で濃縮し、さらに精製することなく使用した。

【0292】

一般手順 M

以下の変換：

【化124】



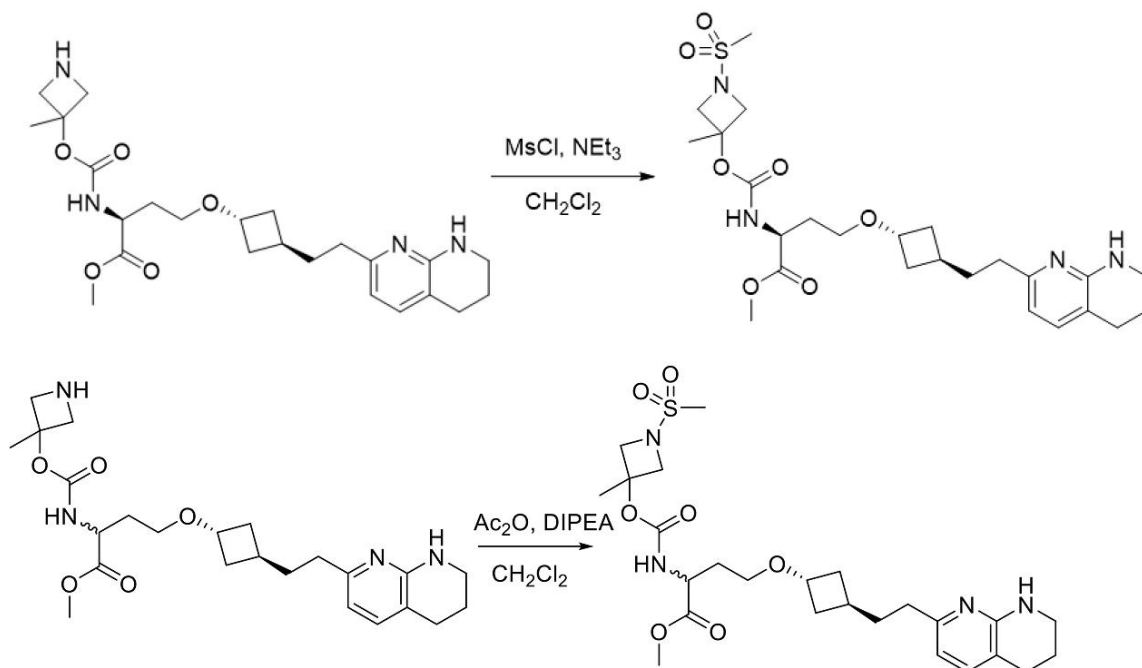
10

(式中、Zが、

分子の $-(O)_n C(O) N(H) CH(COOCH_3) L^1$ -部分を R^2 部分の残りと接続する分子のその部分を指し、nが、0または1であり、 L^1 および R^2 が、式(I)について定義される通り、または本明細書に詳述される任意の適用可能な変形形態である) は、以下に例示されるように実施され得る。いくつかの変形形態では、Zは、アルキレン部分であり、Rは、水素である。いくつかの変形形態では、Zは、隣接する「NR」基と一緒に、複素環を形成する。

20

【化125】



30

40

【0293】

メチル N-((3-メチル-1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネート。0℃のメチル N-((3-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネートビス(2,2,2-トリフルオロアセテート) (28.0 mg、0.04 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (42.4 μ L、

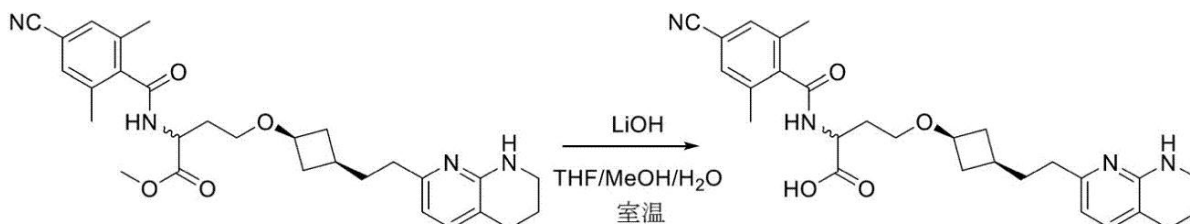
50

0.24 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) に、メタンスルホニルクロリド (5.6 μ L、0.073 mmol) を添加した。反応混合物を氷浴から除去し、室温に温めた。20分後、反応混合物を真空中で濃縮し、さらに精製することなく使用した。

【0294】

一般手順 N

【化126】



10

N-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンゾイル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。メチル N-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンゾイル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネート (427 mg、0.846 mmol) の THF/MeOH/H₂O の 3:1:1 溶液に、LiOH (81.0 mg、3.38 mmol) を添加した。反応物を室温で4時間攪拌させた。LCMSは、生成物への変換を示し、反応混合物を水で希釈し、逆相分取 HPLC によって精製して、N-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンゾイル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネートを TFA 塩として得た。

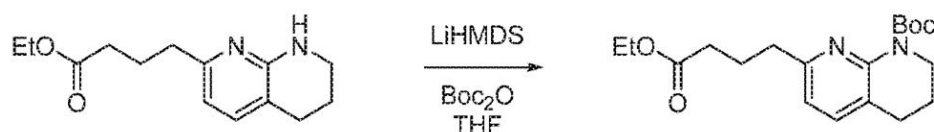
20

【0295】

一般手順 O

tert-ブチル 7-(4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート の合成

【化127】



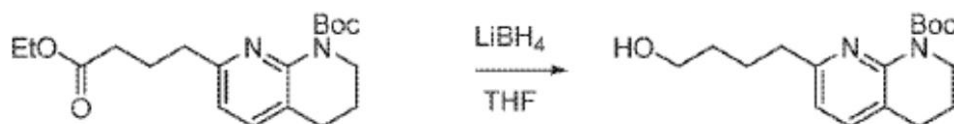
30

tert-ブチル 7-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート。エチル 4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタノエート (5.25 g、21.1 mmol) および二炭酸ジ-tert-ブチル (5.89 mL、25.4 mmol) の THF 溶液 (70 mL) に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (25.4 mL、25.4 mmol) を 0°C で添加した。2時間後、反応物を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl (50 mL) でクエンチした。30分間攪拌した後、層を分離し、有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 7-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレートを得た。

40

50

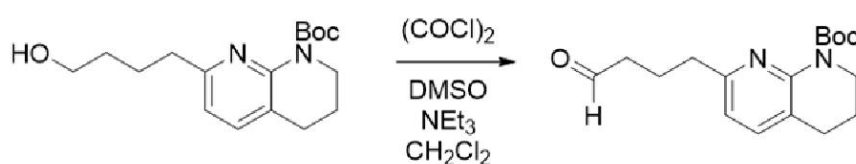
【化128】



【0296】

tert-ブチル7-(4-ヒドロキシブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート。tert-ブチル7-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート (6.81g、19.5mmol) のTHF溶液(50mL)に、LiBH₄(THF中1.0M、19.5mL、19.5mmol)を室温で添加した。混合物を一晩攪拌し、次に飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。結果として生じる粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル7-(4-ヒドロキシブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレートを得た。

【化129】



【0297】

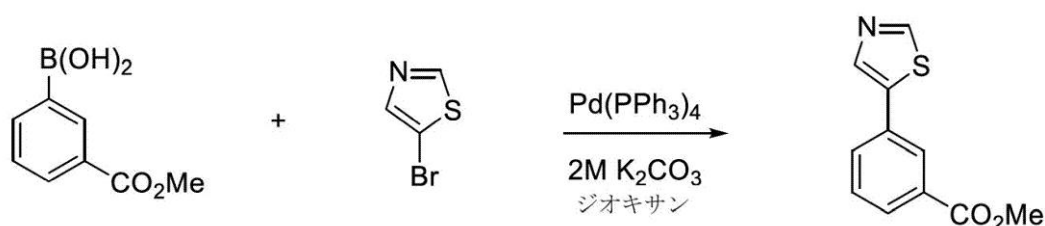
tert-ブチル7-(4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート。塩化オキサリル(2.57mL、29.3mmol)のCH₂Cl₂溶液(69mL)を5分間にわたって-78℃に冷却し、その時点で、ジメチルスルホキシド(4.2mL、58.6mmol)を添加し、混合物を30分間攪拌した。tert-ブチル7-(4-ヒドロキシブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,8-ナフチリジン-1-カルボキシレート(6.9g、22.6mmol)のCH₂Cl₂溶液(10.5mL)を添加し、78℃で1時間にわたって攪拌した。次に、トリエチルアミン(10.5mL、75.1mmol)を反応混合物に添加し、30分間攪拌した。反応物を水でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濃縮して、tert-ブチル7-(4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレートを得、これをさらに精製することなく使用した。

【0298】

一般手順P

3-(チアゾール-5-イル)安息香酸の合成

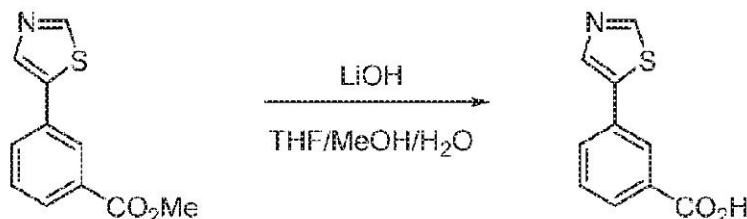
【化130】



メチル3-(チアゾール-5-イル)安息香酸。マイクロ波バイアルに、(3-(メト

キシカルボニル) フェニル) ボロン酸 (513 mg、2.85 mmol)、5-ブロモチアゾール (513 mg、3.13 mmol)、および Pd(PPh₃)₄ (132 mg、0.11 mmol) を充填し、次にジオキサン (5 mL) および 2 M K₂CO₃ 水溶液 (4.25 mL) で希釈した。室温で激しく攪拌しながら溶液を通して N₂ を通気することによって混合物を脱気し、次に密封し、30 分間にわたって 100 °C に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc および H₂O で希釈した。層を分離し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル 3-(チアゾール-5-イル) 安息香酸を得た。

【化 131】



10

【0299】

3-(チアゾール-5-イル) 安息香酸。メチル 3-(チアゾール-5-イル) 安息香酸 (600 mg、2.74 mmol) の 4:1:1 の THF/MeOH/H₂O 混合物 (6 mL) に、LiOH (98 mg、4.10 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を真空で部分的に濃縮して、揮発性有機物を除去し、次に 1 M HCl で pH = 1 に酸性化し、沈殿物を形成させた。懸濁液を濾過し、収集した固体を H₂O で洗浄し、高真空で乾燥させて、3-(チアゾール-5-イル) 安息香酸を得た。

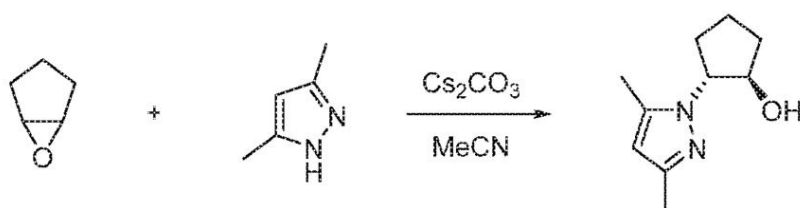
20

【0300】

一般手順 Q

ラセミトランス-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンタン-1-オール の合成

【化 132】



30

トランス-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンタン-1-オール (ラセミ)。シクロペンテンオキシド (2.03 g、24.1 mmol) の MeCN 溶液 (10 mL) に、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール (2.78 g、28.96 mmol)、次に Cs₂CO₃ (9.43 g、28.96 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を 16 時間加熱還流した。混合物を室温に冷却させ、次に濾過し、真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、トランス-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンタン-1-オール (ラセミ) を得た。

40

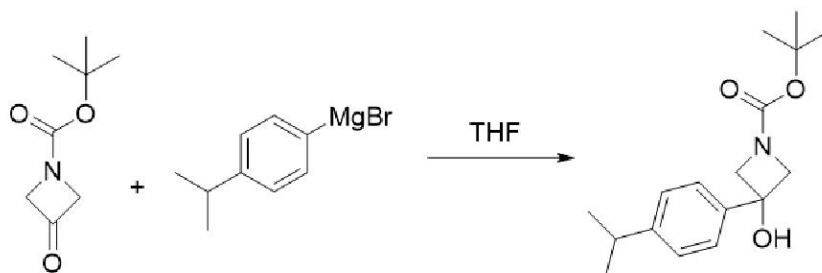
【0301】

一般手順 R

tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(4-イソプロピルフェニル) アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

50

【化 1 3 3】



tert-ブチル3-ヒドロキシ-3-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート。-78℃のtert-ブチル3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート(793mg、4.63mmol)のTHF溶液(4mL)に、(4-イソプロピルフェニル)マグネシウムブロミド(THF中0.5M、5mL、5.0mmol)を滴加し、結果として生じる混合物を-78℃で30分間攪拌した。混合物を飽和。NH₄Cl水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル3-ヒドロキシ-3-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た。

【0302】

合成実施例

記載される合成実施例における化学反応は、本発明の他のいくつかの化合物を調製するために容易に適応することができ、本発明の化合物を調製するための代替方法は、本発明の範囲内であると見なされる。例えば、本発明による非例示化合物の合成は、当業者に明らかな修正によって、例えば、干渉基を適切に保護することによって、記載された試薬以外の当業者に知られている他の好適な試薬を利用することによって、または反応条件の定期的な修正を行うことによって、成功裏に実施することができる。あるいは、本明細書に開示されるか、または当技術分野で知られている他の反応は、本発明の他の化合物を調製するための適用可能性を有すると認識されるであろう。以下の実施例では、特定の化合物は、ラセミ、分離された異性体、またはいくつかの立体中心での割り当てられていない絶対立体化学などとして示される。いくつかの化合物では、異性体のさらなる分離および／または絶対立体化学の割り当てを実施した。そのような化合物の割り当てられた立体化学を、図1、表2に示される構造に示す。

実施例1、化合物1

N-(2-クロロ-3-フルオロベンゾイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリンの2つの合成

実施例1a

10

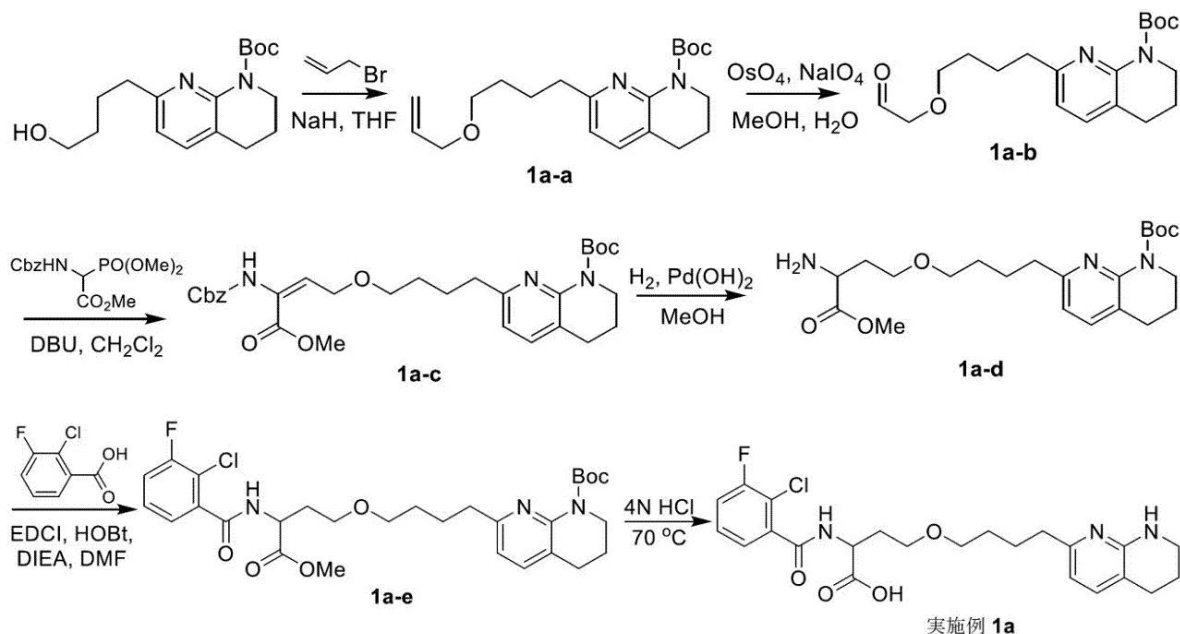
20

30

40

50

【化 1 3 4】



10

【0 3 0 3】

化合物 1 a - a : *tert*-ブチル 7-(4-ヒドロキシブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,8-ナフチリジン-1-カルボキシレート (11 g、35.90 mmol) の DMF 溶液 (150 mL) に、N₂ 下、0 °C の NaH (2.15 g、53.85 mmol、鉱油中 60 % の懸濁液) を添加した。混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次に 3-ブプロモブプロ-1-エン (5.21 g、43.08 mmol、1.2 当量) を 0 °C で混合物に添加した。溶液を 20 °C で 10 時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 3/1、R_f = 0.1) は、*tert*-ブチル 7-(4-ヒドロキシブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,8-ナフチリジン-1-カルボキシレート (11 g、35.90 mmol) が完全に消費されたことを示した。LCMS は、所望の M+H⁺ が検出されたことを示した。混合物を NH₄Cl 溶液によってクエンチし、EtOAc (3 × 50 mL) によって抽出した。有機層をブラインおよび Na₂SO₄ によって乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 5:1) によって精製して、化合物 1 a - a (6 g、16.64 mmol、46.36 % 収率) を無色の油として得た。LCMS (ESI⁺): m/z = 347.3 (M+H)⁺、保持時間 = 0.943 分。

20

30

【0 3 0 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29 (s, 1 H) 6.82 (d, J = 7.50 Hz, 1 H) 5.92 (td, J = 11.19, 5.18 Hz, 1 H) 5.11–5.32 (m, 2 H) 3.96 (br d, J = 5.51 Hz, 2 H) 3.75 (t, J = 5.95 Hz, 2 H) 3.47 (t, J = 6.50 Hz, 2 H) 2.70–2.77 (m, 4 H) 1.89–1.95 (m, 2 H) 1.81 (br t, J = 7.83 Hz, 2 H) 1.64–1.72 (m, 2 H) 1.52 (s, 9 H)。

40

【0 3 0 5】

20 °C の化合物 1 a - b : 20 °C の化合物 1 a - a (3 g、8.66 mmol) の MeOH (25 mL) および H₂O (25 mL) 溶液に、NaIO₄ (4.63 g、21.65 mmol、1.2 mL) および OsO₄ (44.03 mg、173.18 μmol、8.99 μL) を添加した。結果として生じる懸濁液を 20 °C で 10 時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1/1、R_f = 0.6) は、化合物 1 a - a が完全に消費され、新たなスポットが検出されたことを示した。混合物を Na₂SO₃ 溶液 (150 mL) によってクエンチし、EtOAc (3 × 60 mL) で抽出した。有機層をブラインお

50

よび Na_2SO_4 によって乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 1a-b を黄色の油として得た (2.7 g、7.75 mmol、89.5% 収率)。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0306】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.73 (s, 1 H) 7.29 (br d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 6.80–6.83 (m, 1 H) 3.74 (br d, $J=5.95$ Hz, 2 H) 3.57 (br t, $J=6.39$ Hz, 2 H) 3.44–3.49 (m, 2 H) 2.72 (br t, $J=6.28$ Hz, 4 H) 1.90–1.94 (m, 2 H) 1.70–1.84 (m, 4 H) 1.52 (s, 9 H)

10

【0307】

化合物 1a-c: 化合物 1a-b (2.7 g、7.75 mmol) の DCM 溶液 (30 mL) に、メチル 2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ジメトキシホスホリル-アセテート (2.82 g、8.52 mmol)、その後 DBU (1.30 g、8.52 mmol、1.28 mL) を添加した。結果として生じる懸濁液を 20°C で 1 時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル=1/1、 $R_f=0.26$) は、化合物 1a-b が完全に消費され、1つの主要な新たなスポットが検出されたことを示した。混合物を NH_4Cl 溶液によってクエンチし、EtOAc (3×40 mL) で抽出した。有機層をブラインおよび Na_2SO_4 によって乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1:1) によって精製した。生成物化合物 1a-c (3 g、5.42 mmol、94.40% 収率) を褐色の油として得た。

20

【0308】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.32–7.39 (m, 5 H) 6.80 (d, $J=7.50$ Hz, 1 H) 6.68 (br s, 1 H) 6.57 (t, $J=5.62$ Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 4.15 (d, $J=5.51$ Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 3.74 (d, $J=5.95$ Hz, 2 H) 3.47 (t, $J=6.50$ Hz, 2 H) 2.70–2.75 (m, 4 H) 1.92 (quin, $J=6.34$ Hz, 2 H) 1.76–1.84 (m, 2 H) 1.63–1.68 (m, 2 H) 1.52 (s, 10 H)。

30

【0309】

化合物 1a-d: 溶媒 MeOH (30 mL) に、Pd(OH)₂/C (507.31 mg、722.48 μmol 、20% 純度) を添加し、真空で脱気し、 H_2 で数回パージした。混合物を H_2 (50 psi) 下、50°C で 4 時間攪拌した。次に、化合物 1a-c (2 g、3.61 mmol) を混合物に添加した。懸濁液を真空で脱気し、 H_2 で 3 回パージした。混合物を H_2 (50 psi) 下、50°C で 4 時間攪拌した。LCMS は、所望の MS が検出されたことを示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。生成物化合物 1a-d (1.4 g、粗) を黄色の油として得、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。LCMS (ESI+) : $m/z=422.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺、保持時間=0.752 分。

40

【0310】

化合物 1a-e: 2-クロロ-3-フルオロ-安息香酸 (807.50 mg、4.63 mmol) の DMF 混合物 (15 mL) に、HOBt (721.25 mg、5.34 mmol)、EDCI (1.02 g、5.34 mmol)、および DIEA (1.38 g、10.68 mmol、1.86 mL) を添加した。次に、化合物 1a-d (1.5 g、3.56 mmol) を混合物に添加した。混合物を 20°C で 5 時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル=0/1、 $R_f=0.2$) は、化合物 1a-d が完全に消費されたことを示した。混合物を H_2O (40 mL) および EtOAc (3×20 mL) によって抽出した。有機層をブラインおよび Na_2SO_4 によって乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (中性条件) によって精製して、化合物 1a-e (1.3

50

g、2.2 mmol、61.69%収率、97.61%純度)を褐色の油として得た。HPLC精製条件：カラム：Phenomenex Gemini C18 250×50 mm×10 μm；移動相：[水(10 mM NH₄HCO₃)–ACN]；B%：40%～70%、20分。LCMS (ESI+)：m/z = 578.4 (M+H)⁺；保持時間 = 1.038分。

【0311】

実施例1a：化合物1a–e (500 mg、864.94 μmol)の混合物に、HCl (4 M、3.24 mL、15当量)を添加した。混合物を70℃で10時間攪拌した。LCMSは、所望のM+H⁺が検出されたことを示した。混合物を直接凍結乾燥して、実施例1a (304.47 mg、587.12 μmol、67.88%収率、96.492%純度、HCl)を得、これをさらに精製することなく送達した。LCMS (ESI+)：m/z = 464.1 (M+H)⁺、保持時間 = 2.450分；HPLC純度：96.492%、保持時間 = 6.566分；キラルSFC純度：52.72%、ee値：0%、保持時間 = 3.447分。

【0312】

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 7.57 (d, J = 7.28 Hz, 1 H) 7.32–7.47 (m, 3 H) 6.65 (d, J = 7.28 Hz, 1 H) 3.54–3.64 (m, 3 H) 3.43–3.50 (m, 3 H) 2.80 (t, J = 6.28 Hz, 2 H) 2.70–2.77 (m, 2 H) 2.29 (ddt, J = 14.08, 9.40, 4.80, 4.80 Hz, 1 H) 1.62–2.00 (m, 8 H)。

実施例1b

10

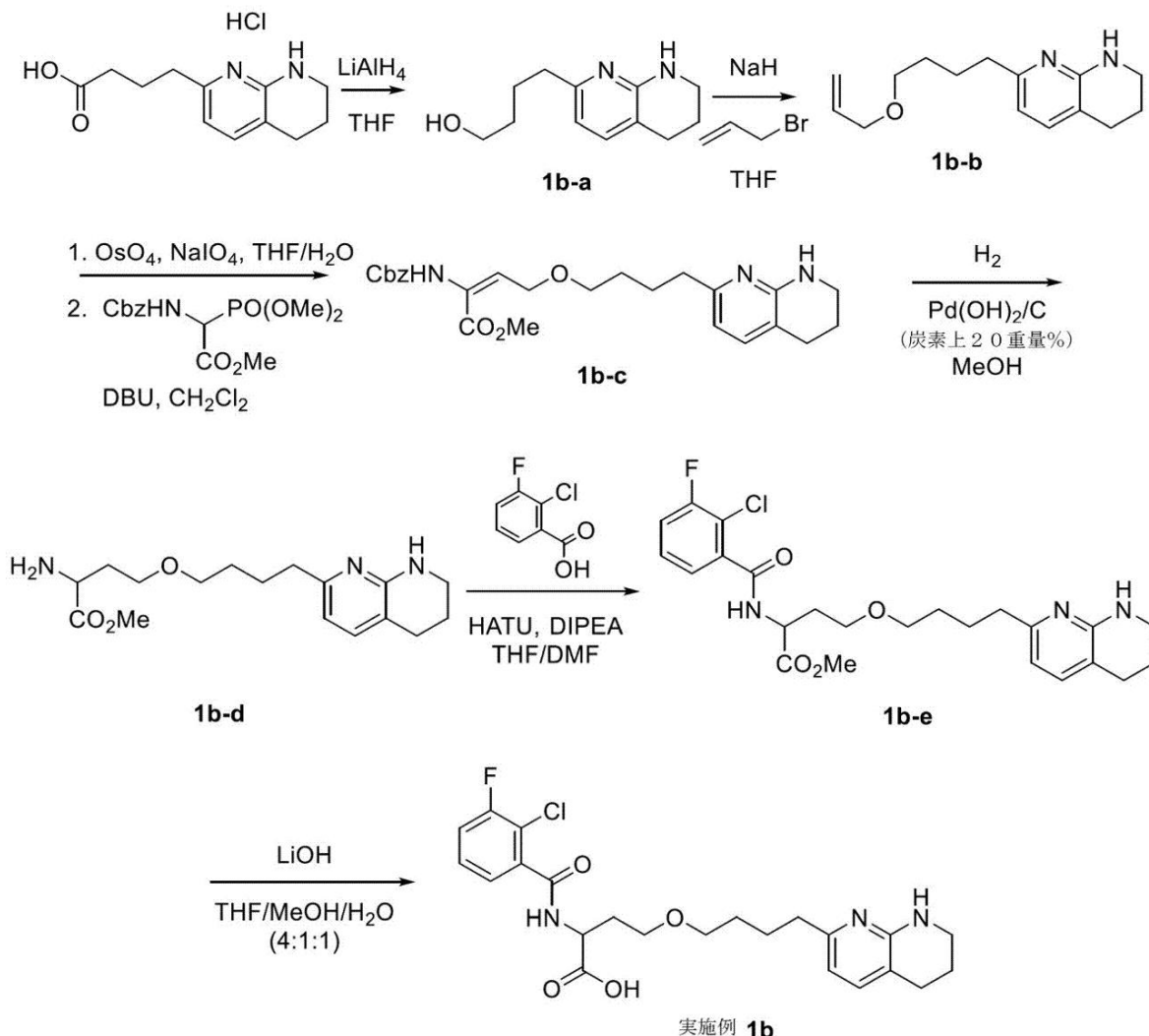
20

30

40

50

【化 1 3 5】



【0 3 1 3】

化合物 1b-a : 4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン酸塩酸塩 (1.23 g、4.79 mmol、1.0 当量) の THF 懸濁液に、 LiAlH_4 (THF 中 1.0 M、10.6 mL、10.6 mmol) を滴加し、結果として生じる混合物を一晩還流した。次に、混合物を氷浴で冷却し、これに、 H_2O (400 μL)、次に水性 1.0 M NaOH (400 μL)、次に再度 H_2O (400 μL) を緩徐に添加し、15 分間攪拌し、次に大過剰の MgSO_4 を添加し、さらに 30 分間攪拌した。結果として生じる有機混合物を濾過し、次に真空中で濃縮して、化合物 1b-a を得た。

【0 3 1 4】

化合物 1b-b : 0°C の NaH (鉱油中 60 重量%の分散液、238 mg、5.96 mmol) の THF 攪拌懸濁液 (8.2 mL) に、1b-a (820 mg、3.98 mmol) の THF 溶液 (4.1 mL) を滴加した。添加の完了時に、氷浴を除去し、結果として生じる混合物を室温で 30 分間攪拌し、その時点で、臭化アリル (400 μL 、4.62 mmol) を滴加した。懸濁液を室温でさらに 6 時間攪拌し、次に H_2O および EtOAc で慎重に希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 1b-b を得た。

【0 3 1 5】

化合物 1b-c : 室温の 1b-b (582 mg、2.36 mmol) の 3 : 1 の THF

10

20

30

40

50

／H₂O溶液（6 mL）に、NaIO₄（2.02 g、9.44 mmol）、その後OsO₄（t-BuOH中2.5重量%、480 μL、0.05 mmol）を添加した。結果として生じる懸濁液を室温で5時間攪拌し、次に1：1の飽和NaHCO₃水溶液／飽和Na₂S₂O₃水溶液およびEtOAcで希釈し、次に室温で1時間攪拌した。二相混合物をセライトの小さなパッドを通して濾過し、次に層を分離した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗残留物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

【0316】

前の反応から得られた室温のCH₂Cl₂（6 mL）中粗残留物（586 mg、2.36 mmol）に、メチル2-（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-2-（ジメトキシホスホリル）アセテート（860 mg、2.60 mmol）、その後DBU（391 μL、2.60 mmol）を添加し、室温で30分間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液で希釈し、室温で5分間攪拌した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物1b-cを得た。

10

【0317】

化合物1b-d：1b-c（497 mg、1.10 mmol）および炭素上20重量%のPd（OH）₂（100 mg）を含有するフラスコをMeOH（5 mL）で希釈し、次に排気し、3サイクルにわたってH₂を戻し充填し、次にH₂雰囲気下で3時間攪拌した。結果として生じる混合物をセライトのパッドを通して濾過し、次に真空中で濃縮して、化合物1b-d（352 mg）を得、これをさらに精製することなく使用した。

20

【0318】

化合物1b-e：1b-d（50.0 mg、0.15 mmol）を含有するフラスコに、2-クロロ-3-フルオロ安息香酸（40.7 mg、0.23 mmol）を充填し、次に10：1のTHF／DMF（2.0 mL）で希釈した。次に、これに、DIPEA（81 μL、0.47 mmol）、その後HATU（89 mg、0.23 mmol）を添加し、室温で30分間攪拌し、次に真空中で濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物1b-eを得た。

【0319】

実施例1b：1b-e（61 mg、0.13 mmol）の4：1：1のTHF／MeOH／H₂O溶液（2.0 mL）に、LiOH（9 mg、0.39 mmol）を添加し、結果として生じる混合物を室温で30分間攪拌した。次に、混合物をAcOHで中和し、次に分取逆相HPLCによって精製して、実施例1bをトリフルオロ酢酸塩として得た。LCMS理論値m/z = 464.9 [M+H]⁺、実測値：464.9。

30

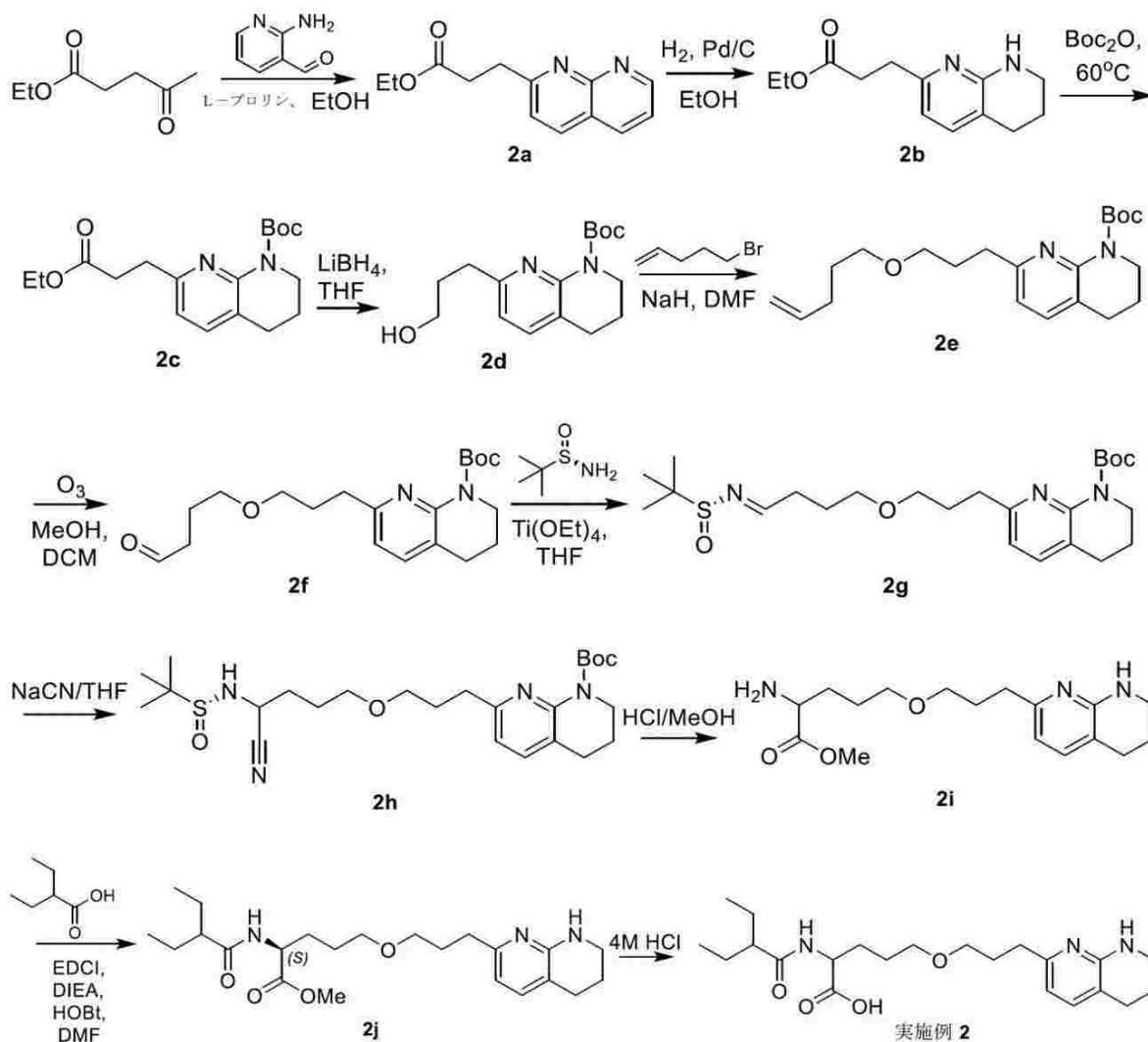
実施例2、化合物8

2-（2-エチルブタンアミド）-5-（3-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）プロポキシ）ペンタン酸

40

50

【化 1 3 6】



10

20

30

【0 3 2 0】

化合物 2 a : 2つのバッチ並行 : エチル 4-オキソペンタノエート (50 g、346.82 mmol、49.50 mL) と 2-アミノピリジン-3-カルバルデヒド (42.35 g、346.82 mmol) との EtOH 混合物 (800 mL) に、レブプロリン (19.96 g、173.41 mmol) を添加した。混合物を $85^\circ C$ で 12 時間還流した。LCMS は、反応が完了したことを示した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1、 $R_f = 0.31$) は、生成物のスポットであった。混合物を合わせ、減圧下で濃縮した。混合物を H_2O (1000 mL) および EtOAc (3×800 mL) によって抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 : 1) によって精製して、化合物 2 a (60 g、240.85 mmol、34.72% 収率、92.4% 純度) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 231.1$ ($M+H$)⁺、保持時間 = 0.68 分。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.08 (dd, $J = 4.19, 1.98$ Hz, 1H) 8.07–8.19 (m, 2H) 7.42–7.48 (m, 2H) 4.12 (q, $J = 7.06$ Hz, 2H) 3.32–3.39 (m, 2H) 3.06 (t, $J = 7.28$ Hz, 2H) 1.23 (t, $J = 7.17$ Hz, 3H)。

40

【0 3 2 1】

化合物 2 b : 2つのバッチを並行して処理した : 化合物 2 a (26 g、112.91 mmol) の EtOH 溶液 (300 mL) に、 N_2 下で Pd/C (3 g、10%) を添加し

50

た。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で数回パージした。混合物を H_2 (50 psi) 下、 $20^\circ C$ で10時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル=0:1、 $R_f=0.3$) は、化合物5aが完全に消費され、新たなスポットが検出されたことを示した。LCMSは、所望のMSが検出されたことを示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、化合物2b (46 g、196.33 mmol、86.94%収率) を白色の固体として得た。生成物をさらに精製して次のステップに使用した。LCMS (ESI+) : $m/z=235.1$ (M+H)⁺、保持時間=0.772分。

【0322】

化合物2c: 化合物2b (46 g、196.33 mmol) と Boc_2 (100 mL) との混合物を $40^\circ C$ で15時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル=2:1、 $R_f=0.11$) は、化合物2cが形成されたことを示した。混合物を後処理せずに蒸発させ、シリカゲルのカラムに適用した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~5:1) によって精製して、化合物2c (32 g、95.69 mmol、48.74%収率) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33 (d, $J=7.72$ Hz, 1H) 6.88 (d, $J=7.72$ Hz, 1H) 4.17 (q, $J=7.06$ Hz, 2H) 3.76–3.81 (m, 2H) 3.04–3.10 (m, 2H) 2.81–2.86 (m, 2H) 2.76 (t, $J=6.62$ Hz, 2H) 1.95 (quin, $J=6.34$ Hz, 2H) 1.51 (s, 9H) 1.28 (t, $J=7.06$ Hz, 3H)。

【0323】

化合物2d: 化合物2c (14 g、41.86 mmol) のTHF溶液 (140 mL) に、 N_2 下、 $0^\circ C$ で、 $LiBH_4$ (1.82 g、83.73 mmol) を数回に分けて添加した。反応混合物を1時間にわたって $15^\circ C$ に温めた。反応混合物を $40^\circ C$ で12時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル=1:1、 $R_f=0.61$) は、化合物2cが完全に消費されたことを示した。混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (500 mL) に注ぎ、 $EtOAc$ (3×300 mL) によって抽出した。有機層をブラインおよび Na_2SO_4 によって乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=0:1) によって精製して、化合物2d (18 g、61.57 mmol、73.53%収率) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.31 (d, $J=7.72$ Hz, 1H) 6.83 (d, $J=7.72$ Hz, 1H) 3.74–3.78 (m, 2H) 3.69 (br t, $J=5.62$ Hz, 2H) 2.88–2.93 (m, 2H) 2.73 (t, $J=6.50$ Hz, 2H) 1.89–1.96 (m, 4H) 1.54 (s, 9H)。

【0324】

化合物2e: 化合物2d (3 g、10.26 mmol) のDMF (30 mL) 混合物に、 $0^\circ C$ で NaH (2.46 g、61.57 mmol、60%純度) を添加した。次に、混合物を $0^\circ C$ で0.5時間攪拌した。次に、5-ブロモペンター-1-エン (6.12 g、41.04 mmol) を $0^\circ C$ で混合物に添加した。混合物を12時間にわたって $15^\circ C$ に温めた。LCMSは、所望のMSが検出されたことを示した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル=3/1、 $R_f=0.18$) は、化合物2dが消費されたことを示した。混合物を NH_4Cl 溶液 (50 mL) に注ぎ、 $EtOAc$ (3×30 mL) によって抽出した。有機層をブラインおよび Na_2SO_4 によって乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~10:1) によって精製して、化合物2e (2.8 g、7.77 mmol、75.70%収率) を黄色の油として得た。LCMS (ESI+) : $m/z=361.3$ (M+H)⁺、保持時間: 1.016分。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.25 (d, $J=3.09$ Hz, 1H) 6.80 (d, $J=7.72$ Hz, 1H) 5.80 (ddt, $J=17.03, 10.31, 6.61, 6.61$ Hz, 1H) 4.92–5.02 (m, 2H) 3.72 (d, $J=5.95$ Hz, 2H) 3.40–3.44 (m, 4H) 2.69–2.77 (m, 4H) 2.08–2.13 (m, 2H) 1.97–2.0

2 (m, 2H) 1.88–1.92 (m, 2H) 1.62–1.67 (m, 2H) 1.49 (s, 9H).

【0325】

化合物 2 f : 化合物 2 e (2.8 g、7.77 mmol) の DCM (20 mL) および MeOH (10 mL) 溶液に、オゾンで 30 分間通気した。過剰の O₃ を O₂ によってパージした後、Me₂S (4.83 g、77.67 mmol、5.70 mL) を −78℃ で添加した。溶液を 20℃ で 12 時間撹拌した。LCMS は、所望の MS が検出されたことを示した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル=1:1、R_f=0.6) は、化合物 2 e が完全に消費されたことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=30:1~8:1) によって精製して、化合物 2 f (1.4 g、3.86 mmol、49.73% 収率) を褐色の油として得た。LCMS (ESI+) : m/z = 363.3 (M+H)⁺、保持時間 = 0.853 分。

【0326】

化合物 2 g : 化合物 2 f (1.4 g、3.86 mmol、1 当量) の THF (10 mL) 溶液に、2-メチルプロパン-2-スルフィアミド (514.95 mg、4.25 mmol) およびテトラエトキシチタン (2.64 g、11.59 mmol、2.40 mL) を添加した。混合物を 50℃ で 12 時間撹拌した。LCMS は、所望の MS を示した。混合物を減圧下で濃縮して、化合物 2 g (1.7 g、粗) を褐色の油として得た。粗生成物を精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS (ESI+) : m/z = 466.3 (M+H)⁺、保持時間 : 0.991 分。

【0327】

化合物 2 h : 化合物 2 g (1.7 g、3.65 mmol) の乾燥 THF 混合物 (20 mL) に、NaCN (536.75 mg、10.95 mmol) を添加した。混合物を 40℃ で 12 時間撹拌した。NaCN (536.75 mg、10.95 mmol) および i-PrOH (658.19 mg、10.95 mmol、838.46 μL) を、55℃ で 16 時間撹拌しながら混合物に添加した。LCMS は、所望の M+H が検出されたことを示した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル=1:1、R_f=0.72) は、化合物 2 g が消費されたことを示した。混合物を H₂O (50 mL) および EtOAc (3×30 mL) によって抽出した。有機層をブラインおよび Na₂SO₄ によって乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。H₂O 層を NaClO 溶液によってクエンチした。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10:1~1:1) によって精製して、化合物 2 h (450 mg、850.45 μmol、23.29% 収率) を黄色の油として得た。LCMS (ESI+) : m/z = 493.4 (M+H)⁺、保持時間 : 0.958 分。

【0328】

化合物 2 i : 化合物 2 h (450 mg、913.38 μmol) の HCl/MeOH 混合物 (5 mL) を 50℃ で 16 時間撹拌した。LCMS は、所望の MS が検出されたことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物 2 i (360 mg、粗) を褐色の油として得、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS (ESI+) : m/z = 322.3 (M+H)⁺、保持時間 : 0.628 分。

【0329】

化合物 2 j : 2-エチルブタン酸 (79.53 mg、684.7 μmol、86.26 μL) の DMF 混合物 (3 mL) に、HOBt (92.52 mg、684.70 μmol)、EDCI (131.26 mg、684.7 μmol)、および DIEA (176.98 mg、1.37 mmol、238.52 μL) を添加した。次に、化合物 2 i (180 mg、456.46 μmol) を混合物に添加した。混合物を 15℃ で 10 時間撹拌した。LCMS は、所望の MS が検出されたことを示した。混合物を H₂O (20 mL) および EtOAc (3×10 mL) によって抽出した。有機層をブラインおよび Na₂SO₄ によって乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (SiO₂、酢酸

10

20

30

40

50

エチル／MeOH＝10：1）によって精製して、化合物2j（65mg、154.93 μ mol、33.94%収率）を黄色の油として得た。LCMS（ESI⁺）： m/z ＝419.56（M+H）⁺、保持時間：0.855分。

【0330】

実施例2：化合物2j（65mg、154.92 μ m）の混合物に、HCl（4M、193.66 μ L）を添加した。混合物を70℃で12時間攪拌した。LCMSは、所望のMSが検出されたことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC（TFA条件）によって精製して、実施例2（40mg、76.13 μ mol、49.14%収率、98.887%純度、TFA）を無色の油として得た。

【0331】

HPLC精製条件：カラム：Luna C18 100×30 5 μ ；移動相：[水（0.1%TFA）－ACN]；B%：1%～40%、5分。

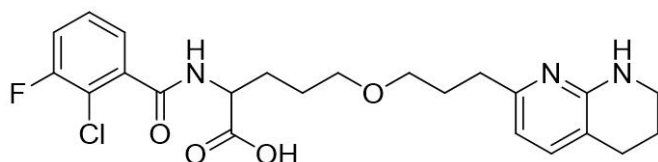
【0332】

¹H NMR（400MHz，MeOH-*d*₄） δ ppm 7.59（d，J＝7.50Hz，1H）6.64（d，J＝7.28Hz，1H）4.46（dd，J＝9.26，4.85Hz，1H）3.44－3.53（m，6H）2.78－2.85（m，4H）2.14（tt，J＝9.59，4.96Hz，1H）1.91－1.98（m，5H）1.44－1.75（m，7H）0.87－0.95（m，6H）；LCMS（ESI⁺）： m/z ＝406.2（M+H）⁺、保持時間＝2.336分；HPLC純度：98.887%、保持時間＝6.242分；キラルSFC純度：52.72%、ee値：5.44%、保持時間＝2.013分。

実施例3、化合物9

2－（2－クロロ－3－フルオロベンズアミド）－5－（3－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）プロポキシ）ペンタン酸

【化137】



【0333】

実施例3は、中間体2iとの反応において酸を2－クロロ－3－フルオロ安息香酸によって置換したことを除いて、実施例2の調製に使用したものと同一手順によって調製した。

【0334】

HPLC精製条件：カラム：Phenomenex Synergi C18 100×21.2mm×4 μ m；移動相：[水（0.1%TFA）－ACN]；B%：15%～45%、10分

【0335】

¹H NMR（400MHz，MeOH-*d*₄） δ ppm 7.57（d，J＝7.50Hz，1H）7.30－7.43（m，3H）6.63（d，J＝7.28Hz，1H）4.63（dd，J＝9.26，4.85Hz，1H）3.47－3.52（m，6H）2.78－2.83（m，4H）2.01－2.09（m，1H）1.92－1.97（m，4H）1.71－1.87（m，3H）；HPLC純度：99.041%、保持時間：6.480分；LCMS（ESI⁺）： m/z ＝464.1（M+H）⁺、保持時間＝2.399分；キラルSFC純度：52.42%、ee値：4.84%、保持時間＝3.870分。

実施例4、化合物2

10

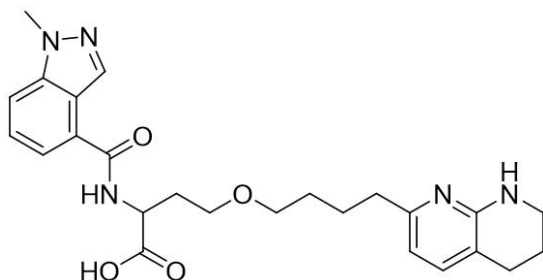
20

30

40

50

【化 1 3 8】



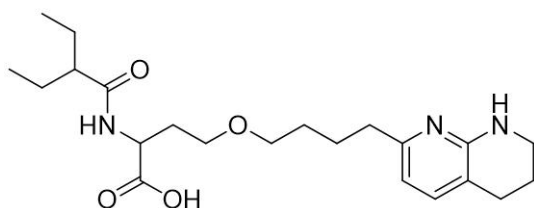
【0 3 3 6】

10

N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボニル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームCに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 466.2$ 。[M+H]⁺、実測値466.2。

実施例5、化合物3

【化 1 3 9】



20

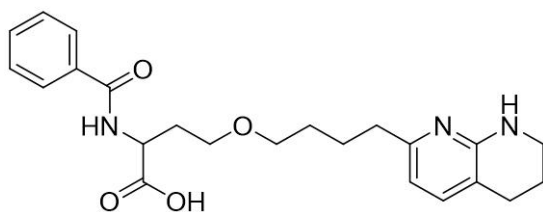
【0 3 3 7】

N-(2-エチルブタノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。2-エチルブタン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームCに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 406.3$ [M+H]⁺、実測値：406.3。

実施例6、化合物4

【化 1 4 0】

30



【0 3 3 8】

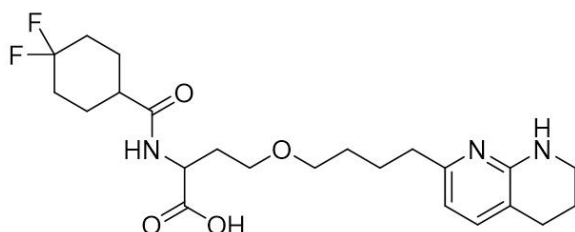
N-ベンゾイル-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームCに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 412.2$ [M+H]⁺、実測値：412.2。

40

実施例7、化合物5

50

【化 1 4 1】

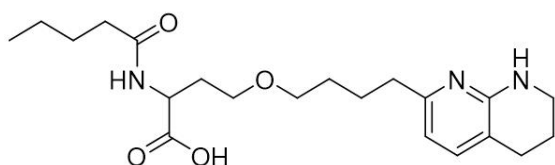


【0 3 3 9】

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボニル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームCに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 454.3$ [M+H]⁺、実測値：454.3。

実施例 8、化合物 6

【化 1 4 2】

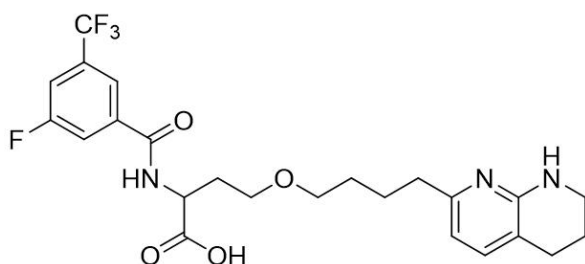


【0 3 4 0】

N-ペンタノイル-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。ブタン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームCに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 392.3$ [M+H]⁺、実測値：392.3。

実施例 9、化合物 7

【化 1 4 3】



【0 3 4 1】

N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームCに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 498.2$ [M+H]⁺、実測値：498.2。

実施例 10、化合物 15

10

20

30

40

50

CC1(C)CC(OC(=O)C(NC(=O)c2cc(C(F)(F)F)cc(F)c2)C(=O)O)CC1Cc3cnc4c(c3)CCN4

【 0 3 4 2 】

实施例 11、化合物 18

CCCC(=O)NC(C(=O)O)CCOC1CCC1CCc2cnc3c2cnc3

【 0 3 4 3 】

实施例 12、化合物 19

CC(C)(C)OC(=O)NC(=O)CCOC1CCC1CCc2cnc3c2cnc3

【 0 3 4 4 】

实施例 12 A、化合物 19

CC(C)(C)OC(=O)NC(C(=O)O)CCOC[C@H]1CC[C@@H]1CCc2cnc3c2c[nH]3

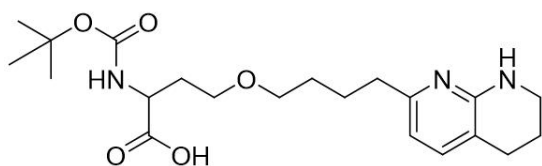
50

【0345】

N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。中間体13Aを通して、その後一般手順Nによって一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 434.3$ [M+H]⁺、実測値434.3。

実施例13、化合物22

【化148】



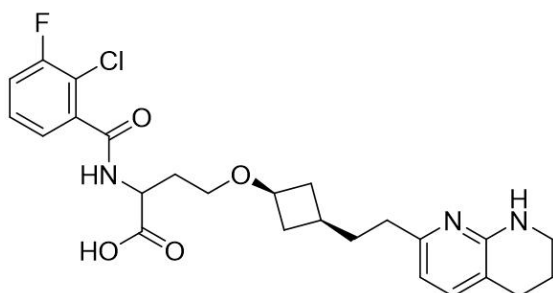
10

【0346】

N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。中間体7Cを通して、その後一般手順Nによって一般スキームCに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 408.2$ [M+H]⁺、実測値408.2。

実施例14、化合物14

【化149】



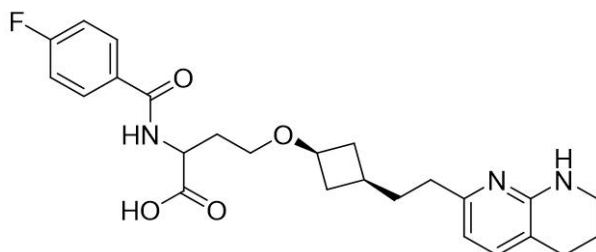
20

【0347】

N-(2-クロロ-3-フルオロベンゾイル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2-クロロ-3-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームBに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 490.2$ [M+H]⁺、実測値490.2。

実施例15、化合物24

【化150】



40

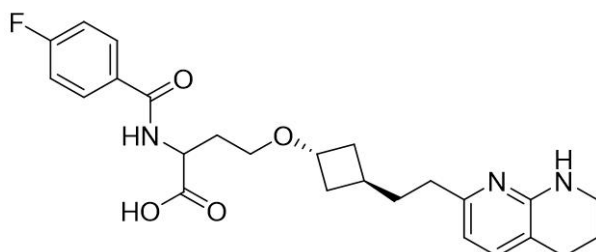
【0348】

N-(4-フルオロベンゾイル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。4-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームBに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 456.2$ [M+H]⁺、実測値456.2。

実施例16、化合物24

50

【化 1 5 1】

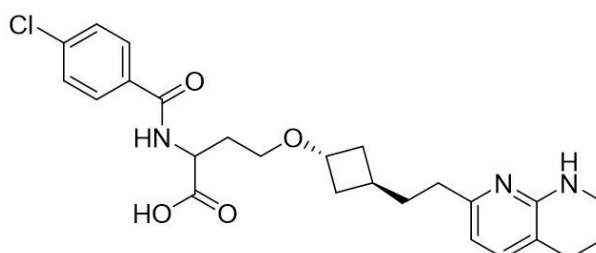


【0 3 4 9】

N-(4-フルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。4-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 456.2$ [M+H]⁺、実測値456.2。

実施例17、化合物25

【化 1 5 2】

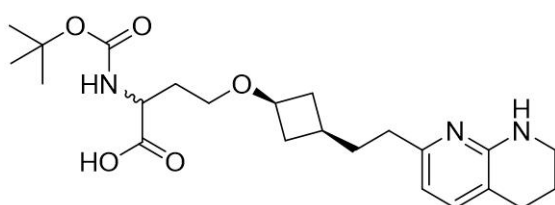


【0 3 5 0】

N-(4-クロロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。4-クロロ安息香酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 472.2$ [M+H]⁺、実測値472.2。

実施例18、化合物19

【化 1 5 3】



【0 3 5 1】

N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体E2を一般手順Nで使用した。LCMS理論値 $m/z = 434.3$ [M+H]⁺、実測値434.3。

実施例19、化合物26

10

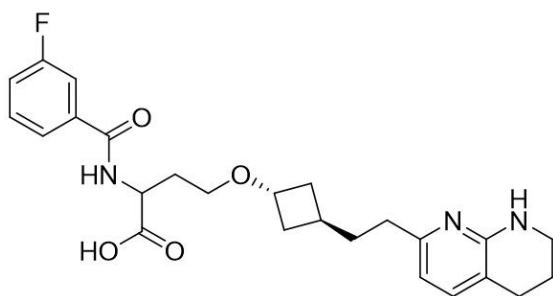
20

30

40

50

【化 1 5 4】



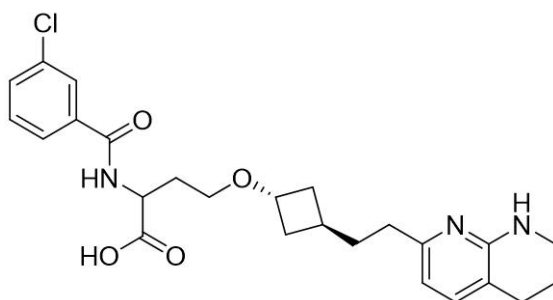
10

【0 3 5 2】

N-(3-フルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。3-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 456.2$ [M+H]⁺、実測値456.2。

実施例20、化合物27

【化 1 5 5】



20

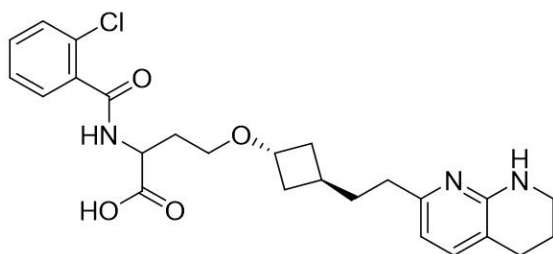
【0 3 5 3】

N-(3-クロロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。3-クロロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 472.2$ [M+H]⁺、実測値472.2。

30

実施例21、化合物28

【化 1 5 6】



40

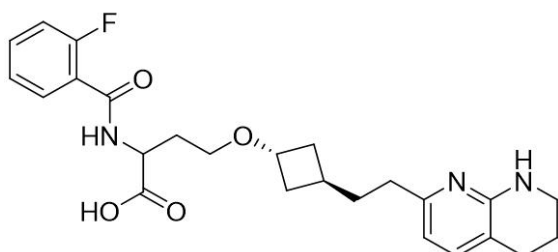
【0 3 5 4】

N-(2-クロロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2-クロロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 472.2$ [M+H]⁺、実測値472.2。

実施例22、化合物29

50

【化 1 5 7】

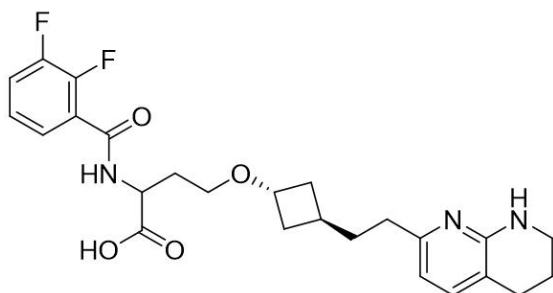


【0 3 5 5】

N-(2-フルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 456.2$ [M+H]⁺、実測値456.2。

実施例23、化合物30

【化 1 5 8】

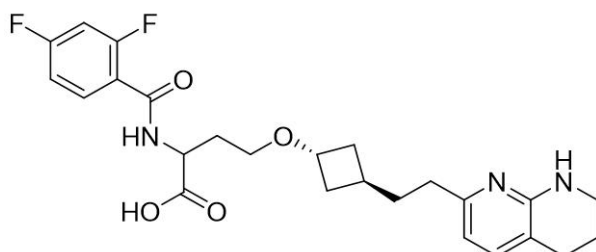


【0 3 5 6】

N-(2,3-ジフルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2,3-ジフルオロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 474.2$ [M+H]⁺、実測値474.2。

実施例24、化合物31

【化 1 5 9】



【0 3 5 7】

N-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2,4-ジフルオロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 474.2$ [M+H]⁺、実測値474.2。

実施例25、化合物32

10

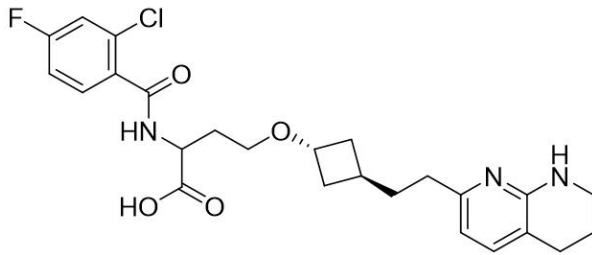
20

30

40

50

【化 1 6 0】

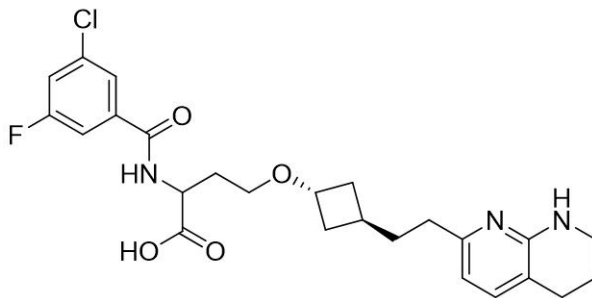


【0 3 5 8】

N-(2-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2-クロロ-4-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 490.2$ [M+H]⁺、実測値490.2。

実施例26、化合物33

【化 1 6 1】

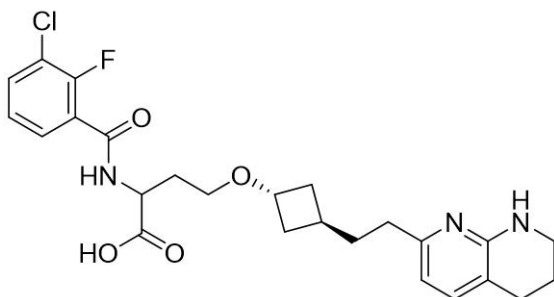


【0 3 5 9】

N-(3-クロロ-5-フルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。3-クロロ-5-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 490.2$ [M+H]⁺、実測値490.2。

実施例27、化合物34

【化 1 6 2】

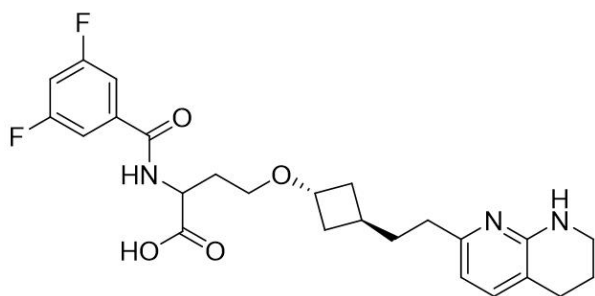


【0 3 6 0】

N-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。3-クロロ-2-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 490.2$ [M+H]⁺、実測値490.2。

実施例28、化合物35

【化 1 6 3】



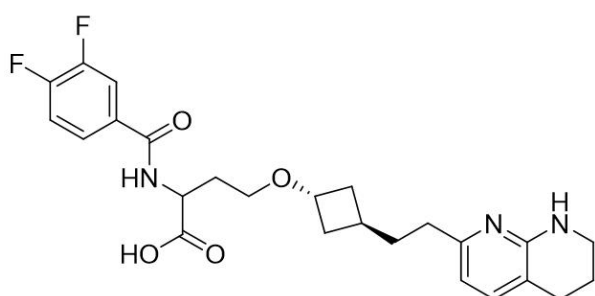
10

【0 3 6 1】

N-(3,5-ジフルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。3,5-ジフルオロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 474.2$ [M+H]⁺、実測値474.2。

実施例29、化合物36

【化 1 6 4】



20

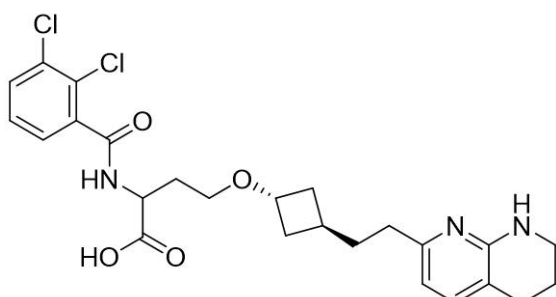
【0 3 6 2】

N-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。3,4-ジフルオロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 474.2$ [M+H]⁺、実測値474.2。

30

実施例30、化合物37

【化 1 6 5】



40

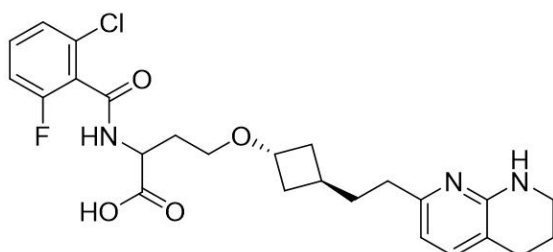
【0 3 6 3】

N-(2,3-ジクロロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2,3-ジクロロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 506.2$ [M+H]⁺、実測値506.2。

実施例31、化合物38

50

【化 1 6 6】

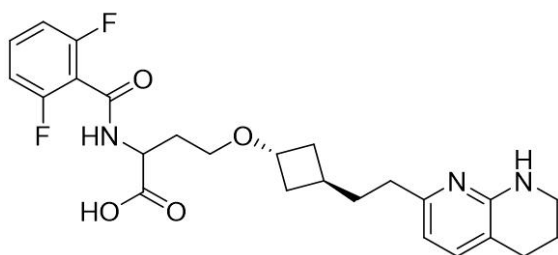


【0 3 6 4】

N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2-クロロ-5-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 490.2$ [M+H]⁺、実測値490.2。

実施例32、化合物39

【化 1 6 7】

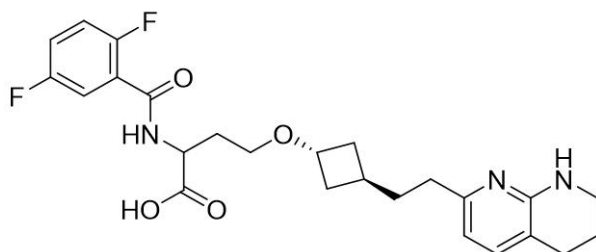


【0 3 6 5】

N-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2,6-ジフルオロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 474.2$ [M+H]⁺、実測値474.2。

実施例33、化合物40

【化 1 6 8】



【0 3 6 6】

N-(2,5-ジフルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2,5-ジフルオロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 474.2$ [M+H]⁺、実測値474.2。

実施例34、化合物41

10

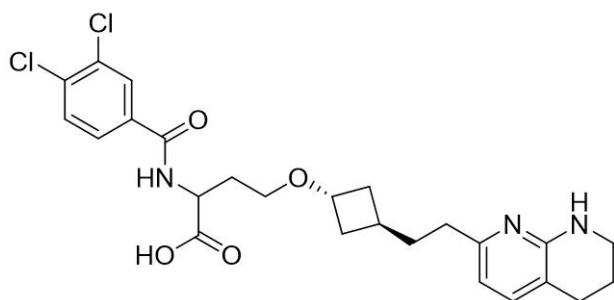
20

30

40

50

【化 1 6 9】



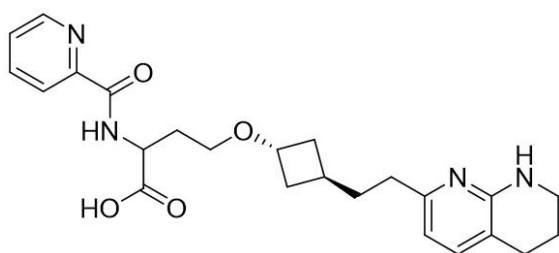
10

【0 3 6 7】

N-(3,4-ジクロロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。3,4-ジクロロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 506.2$ [M+H]⁺、実測値506.2。

実施例35、化合物42

【化 1 7 0】



20

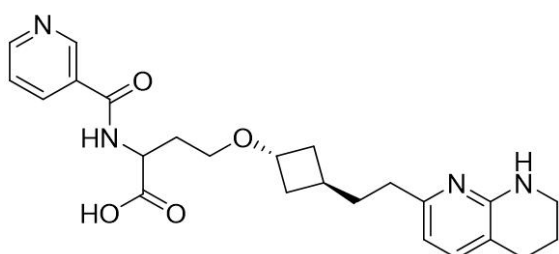
【0 3 6 8】

N-ピコリノイル-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。ピコリン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 439.2$ [M+H]⁺、実測値439.2。

30

実施例36、化合物43

【化 1 7 1】



40

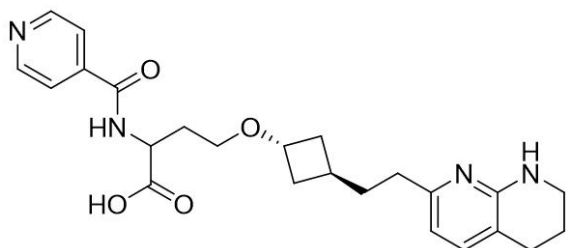
【0 3 6 9】

N-ニコチノイル-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。ニコチン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 439.2$ [M+H]⁺、実測値439.3。

実施例37、化合物44

50

【化 1 7 2】

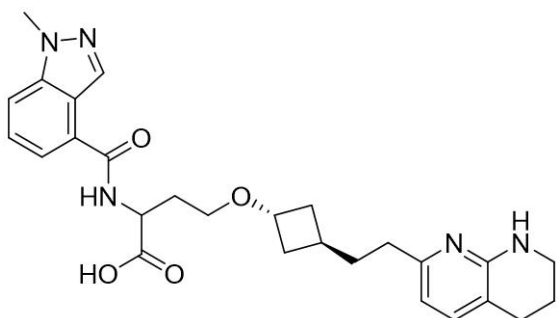


【0 3 7 0】

N-イソニコチノイル-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。イソニコチン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 439.2$ [M+H]⁺、実測値439.3。

実施例38、化合物45

【化 1 7 3】

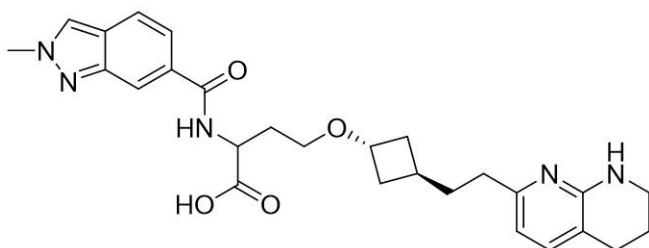


【0 3 7 1】

N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 492.3$ [M+H]⁺、実測値492.3。

実施例39、化合物46

【化 1 7 4】

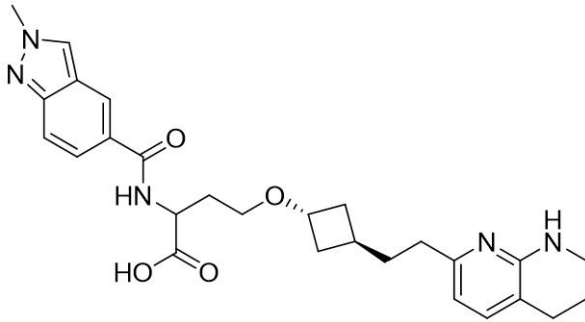


【0 3 7 2】

N-(2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 492.3$ [M+H]⁺、実測値492.3。

実施例40、化合物47

【化 1 7 5】



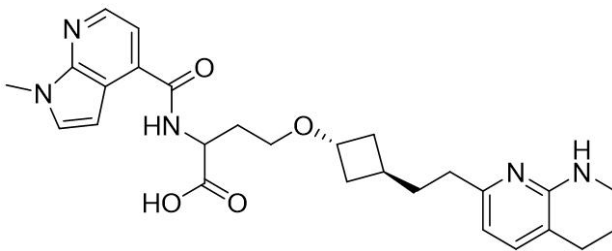
10

【0 3 7 3】

N-(2-メチル-2H-インダゾール-5-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2-メチル-2H-インダゾール-5-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 492.3$ [M+H]⁺、実測値492.3。

実施例41、化合物48

【化 1 7 6】



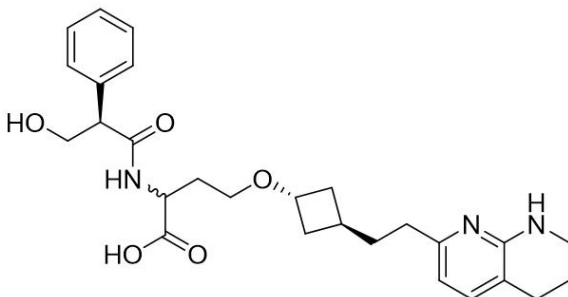
20

【0 3 7 4】

N-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 492.3$ [M+H]⁺、実測値492.3。

実施例42、化合物49

【化 1 7 7】



40

【0 3 7 5】

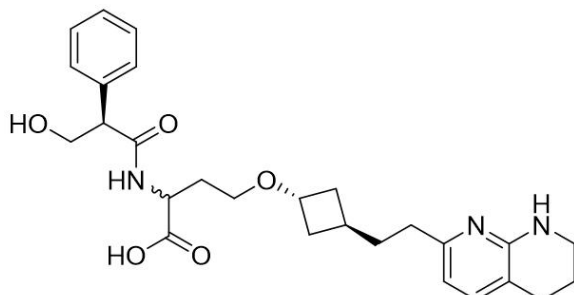
N-((R)-3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。(R)-3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパン酸を用いた一般手順I、および一般手順N、その後分取HPLCを使用して、一般スキームAに従って調製して、2つのジアステレオマーの第1の溶出を単一の立体異性体として得た。アミノ

50

酸の立体化学は、割り当てられなかった。LCMS理論値 $m/z = 482.3$ [M+H]⁺、実測値482.3。

実施例43、化合物49

【化178】



10

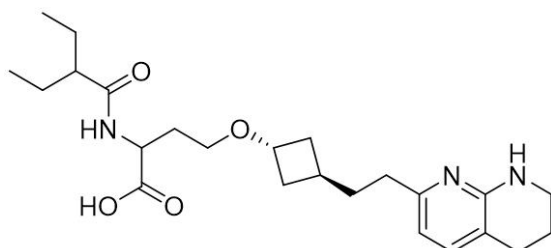
【0376】

N-((R)-3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。(R)-3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパン酸を用いた一般手順I、および一般手順N、その後分取HPLCを使用して、一般スキームAに従って調製して、2つのジアステレオマーの第2の溶出を単一の立体異性体として得た。アミノ酸の立体化学は、割り当てられなかった。LCMS理論値 $m/z = 482.3$ [M+H]⁺、実測値482.3。

20

実施例44、化合物50

【化179】



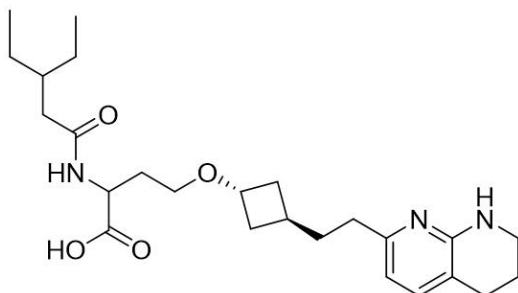
30

【0377】

N-(2-エチルブタノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2-エチルブタン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 432.3$ [M+H]⁺、実測値432.3。

実施例45、化合物51

【化180】



40

【0378】

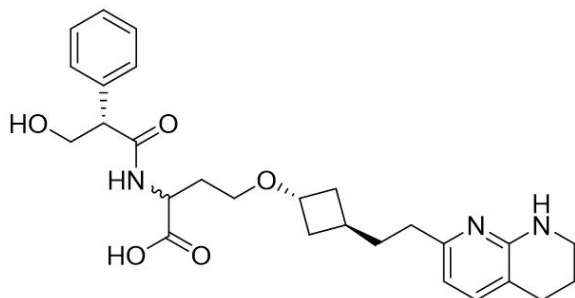
N-(3-エチルペンタノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。3

50

ーエチルペンタン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。
LCMS理論値 $m/z = 446.3$ [M+H]⁺、実測値446.3。

実施例46、化合物49

【化181】



10

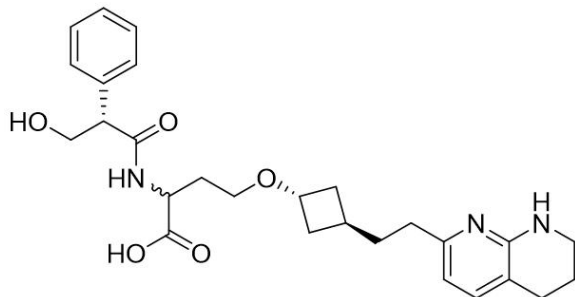
【0379】

N-((S)-3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。(S)-3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパン酸を用いた一般手順Ⅰ、および一般手順N、その後分取HPLCを使用して、一般スキームAに従って調製して、2つのジアステレオマーの第1の溶出を単一の立体異性体として得た。アミノ酸の立体化学は、割り当てられなかった。LCMS理論値 $m/z = 482.3$ [M+H]⁺、実測値482.3。

20

実施例47、化合物49

【化182】



30

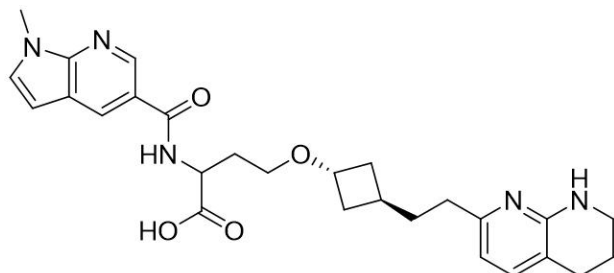
【0380】

N-((S)-3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。(S)-3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパン酸を用いた一般手順Ⅰ、および一般手順N、その後分取HPLCを使用して、一般スキームAに従って調製して、2つのジアステレオマーの第2の溶出を単一の立体異性体として得た。アミノ酸の立体化学は、割り当てられなかった。LCMS理論値 $m/z = 482.3$ [M+H]⁺、実測値482.3。

40

実施例48、化合物52

【化183】



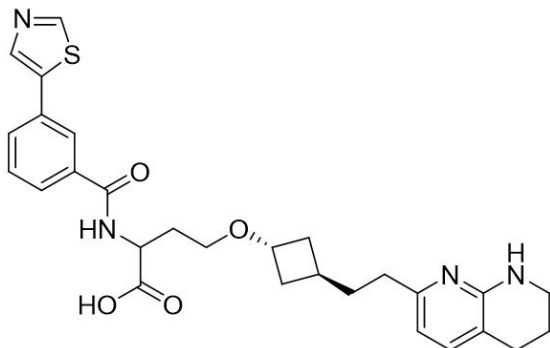
50

【0381】

N-（1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル）-O-（トランス-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 492.3$ [M+H]⁺、実測値492.3。

実施例49、化合物53

【化184】



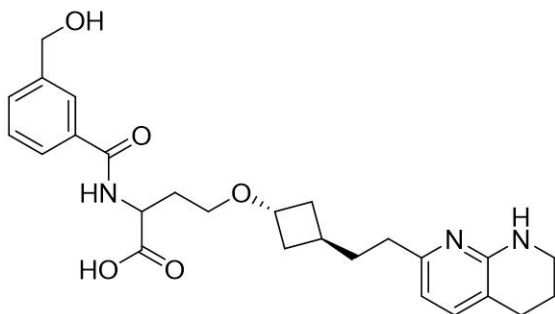
10

【0382】

O-（トランス-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-N-（3-（チアゾール-5-イル）ベンゾイル）ホモセリン。3-（チアゾール-5-イル）安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 521.2$ [M+H]⁺、実測値521.2。

実施例50、化合物54

【化185】



30

【0383】

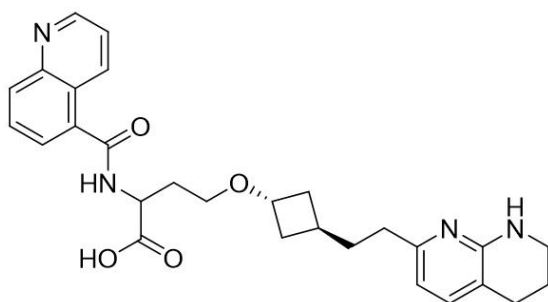
N-（3-（ヒドロキシメチル）ベンゾイル）-O-（トランス-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。3-（ヒドロキシメチル）安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 468.2$ [M+H]⁺、実測値468.3。

実施例51、化合物55

40

50

【化 1 8 6】



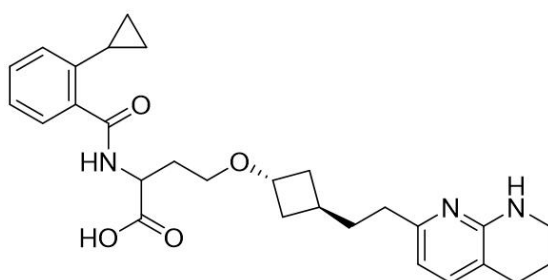
10

【0 3 8 4】

N-(キノリン-5-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。キノリン-5-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 489.2$ 。[M+H]⁺、実測値489.3。

実施例52、化合物56

【化 1 8 7】



20

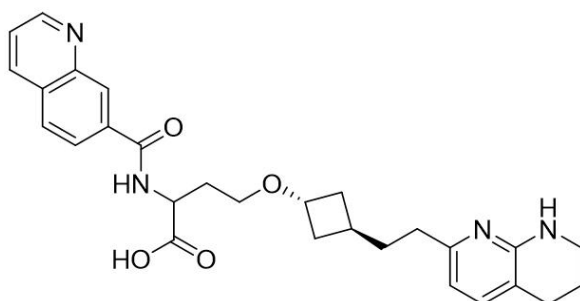
【0 3 8 5】

N-(2-シクロプロピルベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。2-シクロプロピル安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 478.3$ 。[M+H]⁺、実測値478.3。

30

実施例53、化合物57

【化 1 8 8】



40

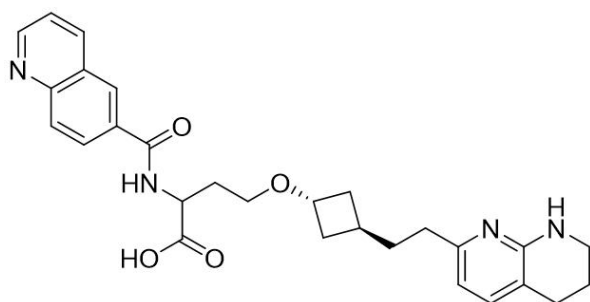
【0 3 8 6】

N-(キノリン-7-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。キノリン-7-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 489.2$ 。[M+H]⁺、実測値489.3。

実施例54、化合物58

50

【化 1 8 9】



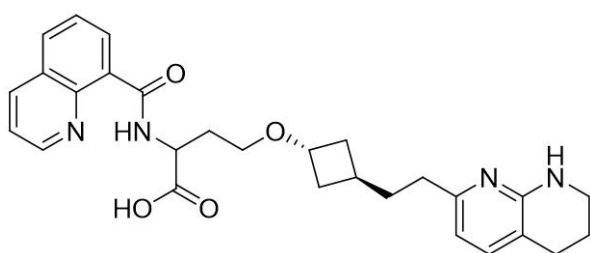
10

【0 3 8 7】

N-(キノリン-6-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。キノリン-6-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 489.2$ 。[M+H]⁺、実測値489.3。

実施例55、化合物59

【化 1 9 0】



20

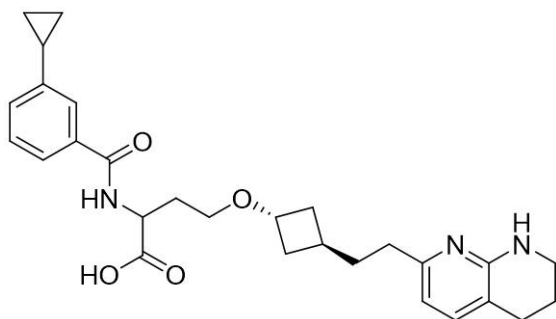
【0 3 8 8】

N-(キノリン-8-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。キノリン-8-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 489.2$ 。[M+H]⁺、実測値489.3。

30

実施例56、化合物60

【化 1 9 1】



40

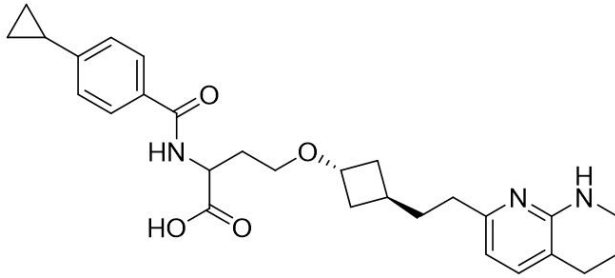
【0 3 8 9】

N-(3-シクロプロピルベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。3-シクロプロピル安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 478.3$ 。[M+H]⁺、実測値478.3。

実施例57、化合物61

50

【化 1 9 2】

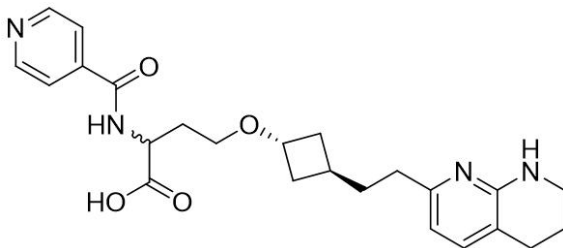


【0 3 9 0】

N-(4-シクロプロピルベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。4-シクロプロピル安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームAに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 478.3$ 。[M+H]⁺、実測値478.3。

実施例58、化合物44

【化 1 9 3】

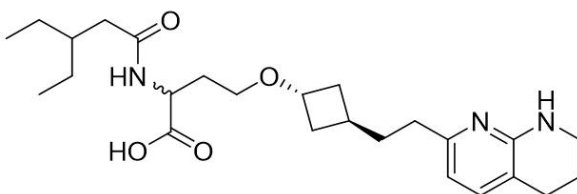


【0 3 9 1】

N-イソニコチノイル-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン。異性体D1は、イソニコチン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 439.2$ 。[M+H]⁺、実測値439.3。

実施例59、化合物51

【化 1 9 4】



【0 3 9 2】

N-(3-エチルペンタノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン。異性体D1は、3-エチルペンタン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 446.3$ 。[M+H]⁺、実測値446.3。

実施例60、化合物14

10

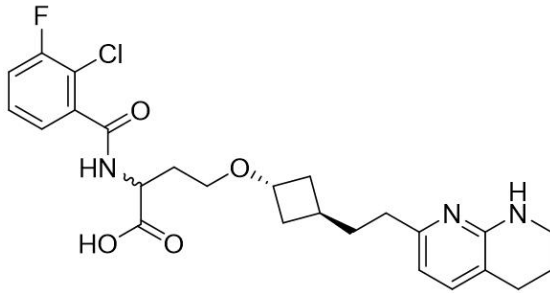
20

30

40

50

【化 1 9 5】



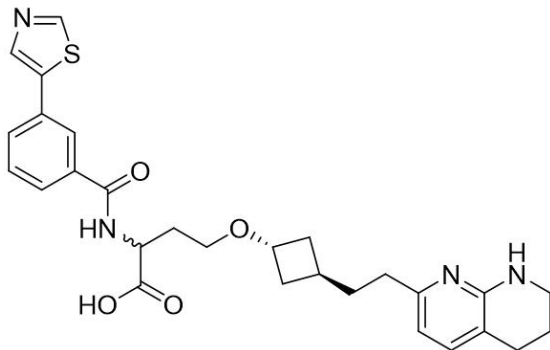
10

【0 3 9 3】

N-(2-クロロ-3-フルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 1 は、2-クロロ-3-フルオロ安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 490.2$ 。[M+H]⁺、実測値 490.2。

実施例 6 1、化合物 5 3

【化 1 9 6】



20

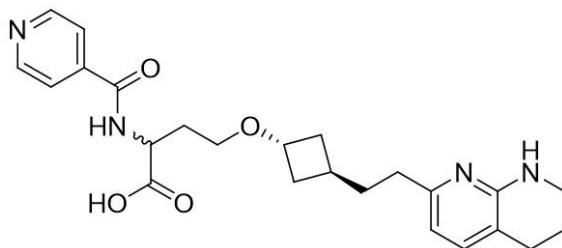
【0 3 9 4】

O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(3-(チアゾール-5-イル)ベンゾイル)ホモセリン。異性体 D 1 は、3-(チアゾール-5-イル)安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 521.2$ 。[M+H]⁺、実測値 521.2。

30

実施例 6 2、化合物 4 4

【化 1 9 7】



40

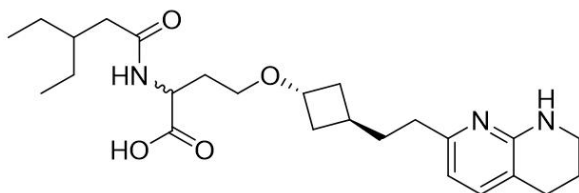
【0 3 9 5】

N-イソニコチノイル-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、イソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 439.2$ 。[M+H]⁺、実測値 439.3。

実施例 6 3、化合物 5 1

50

【化 1 9 8】

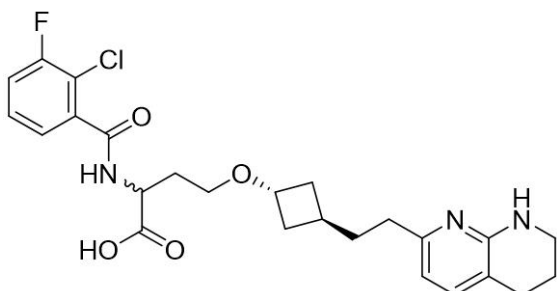


【0 3 9 6】

N-(3-エチルペンタノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、3-エチルペンタン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 446.3$ 。[M+H]⁺、実測値 446.3。

実施例 6 4、化合物 1 4

【化 1 9 9】

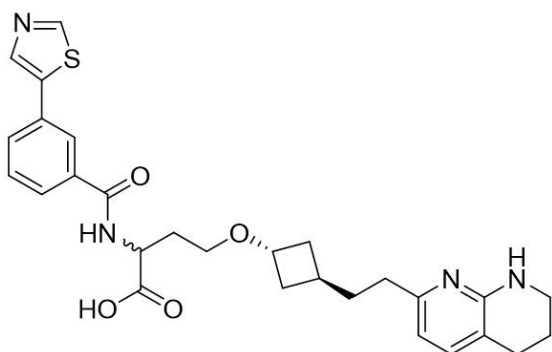


【0 3 9 7】

N-(2-クロロ-3-フルオロベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、2-クロロ-3-フルオロ安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 490.2$ 。[M+H]⁺、実測値 490.2。

実施例 6 5、化合物 5 3

【化 2 0 0】



【0 3 9 8】

O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(3-(チアゾール-5-イル)ベンゾイル)ホモセリン。異性体 D 2 は、3-(チアゾール-5-イル)安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 521.2$ 。[M+H]⁺、実測値 521.2。

実施例 6 6、化合物 3 6

10

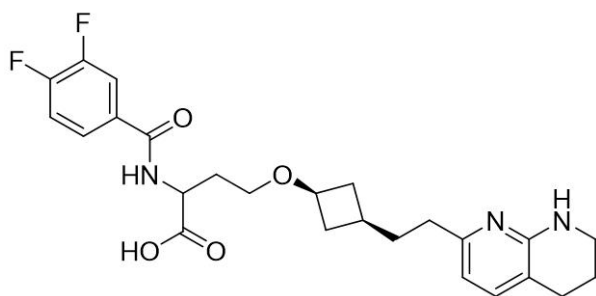
20

30

40

50

【化 2 0 1】



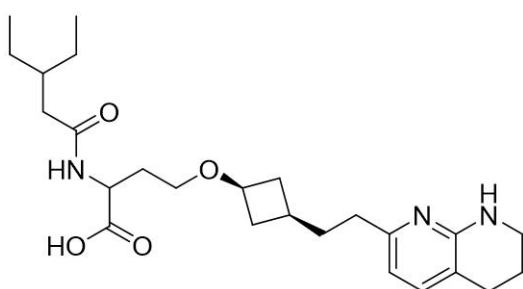
10

【0 3 9 9】

N-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。3,4-ジフルオロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームBに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 474.2$ 。[M+H]⁺、実測値474.2。

実施例67、化合物51

【化 2 0 2】



20

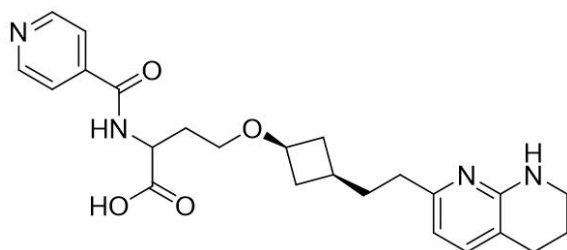
【0 4 0 0】

N-(3-エチルペンタノイル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。3-エチルペンタン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームBに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 446.3$ 。[M+H]⁺、実測値446.3。

30

実施例68、化合物44

【化 2 0 3】



40

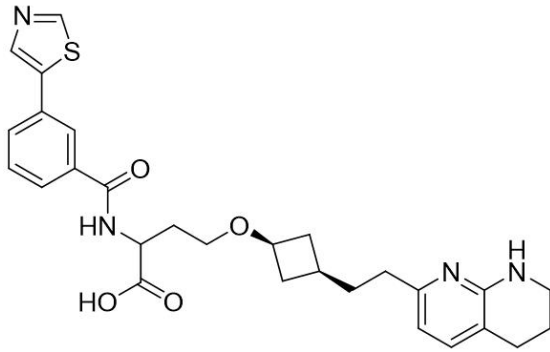
【0 4 0 1】

N-イソニコチノイル-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。イソニコチン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームBに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 439.2$ 。[M+H]⁺、実測値439.2。

実施例69、化合物53

50

【化 2 0 4】



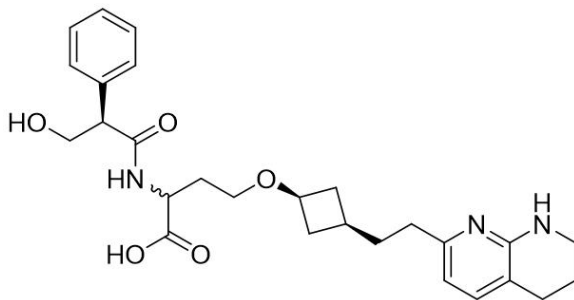
10

【 0 4 0 2】

O-（シス-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-N-（3-（チアゾール-5-イル）ベンゾイル）ホモセリン。3-（チアゾール-5-イル）安息香酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームBに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 521.2$ 。[M+H]⁺、実測値521.2。

実施例70、化合物49

【化 2 0 5】



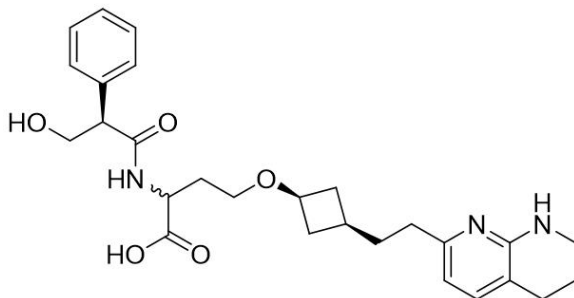
20

【 0 4 0 3】

N-（（R）-3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパノイル）-O-（シス-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。（R）-3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパン酸を用いた一般手順I、および一般手順Nを使用して、一般スキームBに従って調製して、表題化合物を第1の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 482.3$ 。[M+H]⁺、実測値482.3。

実施例71、化合物49

【化 2 0 6】



40

【 0 4 0 4】

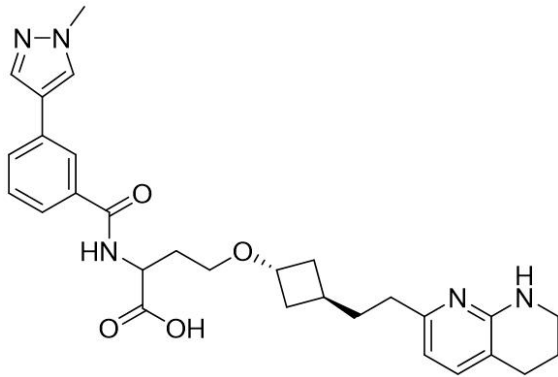
N-（（R）-3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパノイル）-O-（シス-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。（R）-3-ヒドロキシ-2-フェニルプロパン酸を用いた一般手

50

順Ⅰ、および一般手順Ⅲを使用して、一般スキームⅡに従って調製して、表題化合物を第 2 の溶出異性体として得た。LCMS 理論値 $m/z = 482.3$ 。[M+H]⁺、実測値 482.3。

実施例 72、化合物 62

【化 207】



10

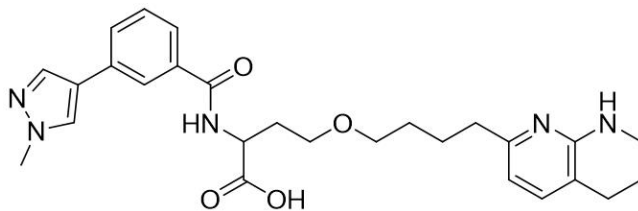
【0405】

N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル)-O-(トランス-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)シクロブチル)ホモセリン、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームⅢに従って調製した。LCMS 理論値 $m/z = 518.2$ 。[M+H]⁺、実測値 518.2。

20

実施例 73、化合物 63

【化 208】



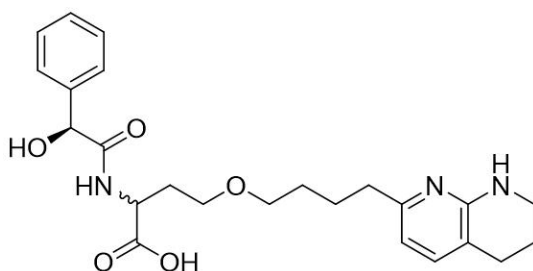
30

【0406】

N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームⅢに従って調製した。LCMS 理論値 $m/z = 492.3$ 。[M+H]⁺、実測値 492.3。

実施例 74、化合物 64

【化 209】



40

【0407】

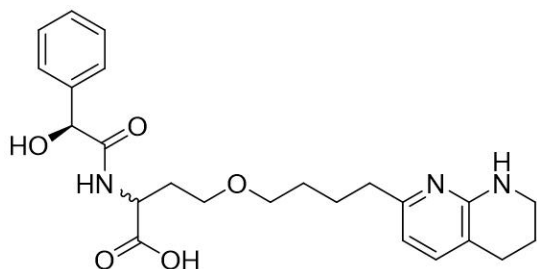
N-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。(S)-2

50

ーヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用いた一般手順I、および一般手順Nを使用して、一般スキームCに従って調製して、表題化合物を第1の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 442.2$ 。[M+H]⁺、実測値442.2。

実施例75、化合物64

【化210】



10

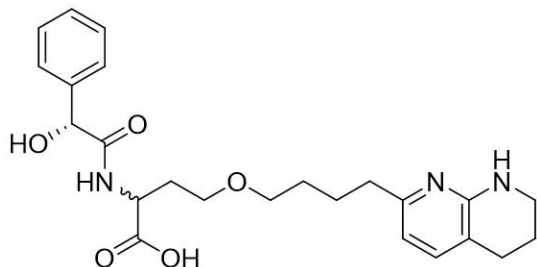
【0408】

N-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。(S)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用いた一般手順I、および一般手順Nを使用して、一般スキームCに従って調製して、表題化合物を第2の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 442.2$ 。[M+H]⁺、実測値442.2。

実施例76、化合物64

20

【化211】



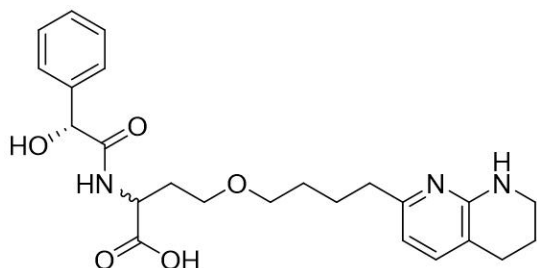
【0409】

N-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用いた一般手順I、および一般手順Nを使用して、一般スキームCに従って調製して、表題化合物を第1の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 442.2$ 。[M+H]⁺、実測値442.2。

実施例77、化合物64

30

【化212】



40

【0410】

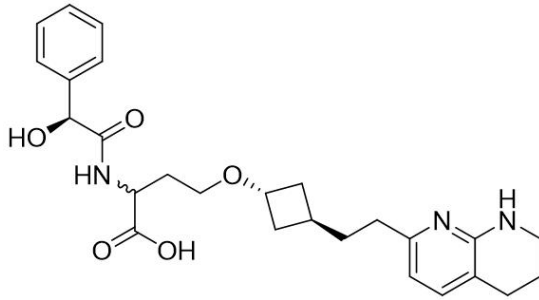
N-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-D-ホモセリン。(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用いた一般手順I、および一般手順Nを使用して、一般スキームCに従って調製して、表題化合物を第2の溶出異性体として得た。LC

50

MS 理論値 $m/z = 442.2$ 。[M+H]⁺、実測値 442.2。

実施例 78、化合物 65

【化 213】



10

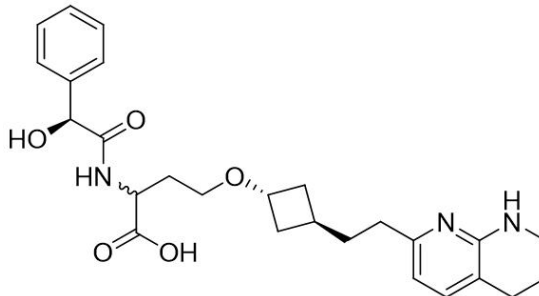
【0411】

N-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。(S)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用いた一般手順Ⅰ、および一般手順Nを使用して、一般スキームAに従って調製して、表題化合物を第1の溶出異性体として得た。LCMS 理論値 $m/z = 468.3$ 。[M+H]⁺、実測値 468.3。

実施例 79、化合物 65

20

【化 214】



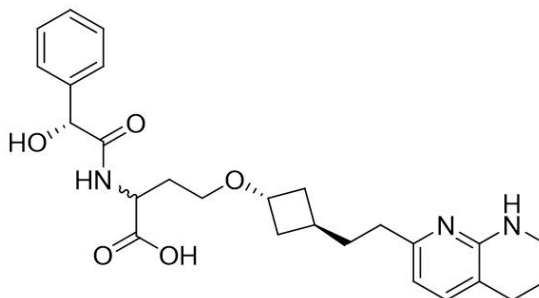
30

【0412】

N-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。(S)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用いた一般手順Ⅰ、および一般手順Nを使用して、一般スキームAに従って調製して、表題化合物を第2の溶出異性体として得た。LCMS 理論値 $m/z = 468.3$ 。[M+H]⁺、実測値 468.3。

実施例 80、化合物 65

【化 215】



40

【0413】

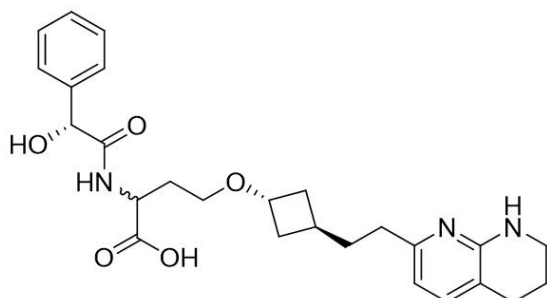
N-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。

50

—(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用いた一般手順I、および一般手順Nを使用して、一般スキームAに従って調製して、表題化合物を第1の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 468.3$ 。[M+H]⁺、実測値468.3。

实施例 81、化合物 65

【化 2 1 6】

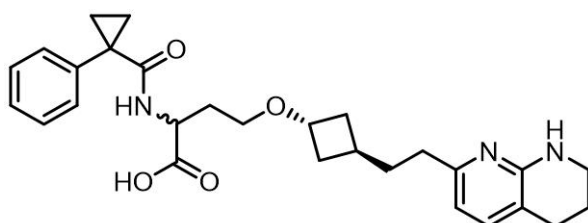


【 0 4 1 4 】

N-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用いた一般手順I、および一般手順Nを使用して、一般スキームAに従って調製して、表題化合物を第2の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 468.3$ 。[M+H]⁺、実測値468.3。

实施例 8 2、化合物 6 6

【化 2 1 7】

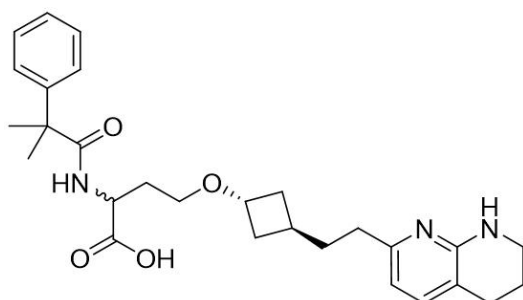


【 0 4 1 5 】

N-(1-フェニルシクロプロパン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体G1は、1-フェニルシクロプロパン-1-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームG-2で用いた。LCMS理論値m/z=478.3。[M+H]⁺、実測値478.3。

实施例 83、化合物 67

【化 2 1 8】

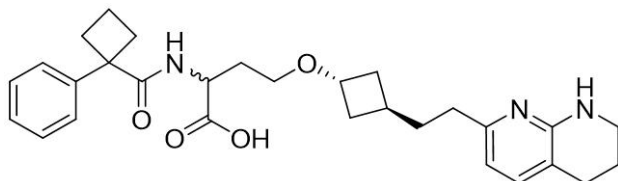


【 0 4 1 6 】

N-(2-メチル-2-フェニルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体G1は、2-メチル-2-フェニルプロパン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームG-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 480.3$ 。[M+H]⁺、実測値480.1。

実施例84、化合物68

【化219】



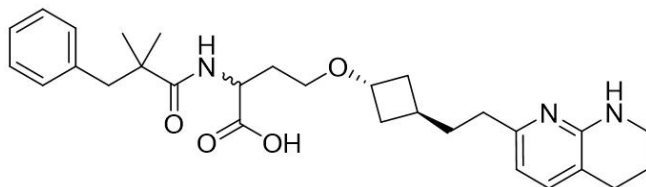
10

【0417】

N-(1-フェニルシクロブタン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体G1は、1-フェニルシクロブタン-1-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームG-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 492.3$ 。[M+H]⁺、実測値492.2。

実施例85、化合物69

【化220】



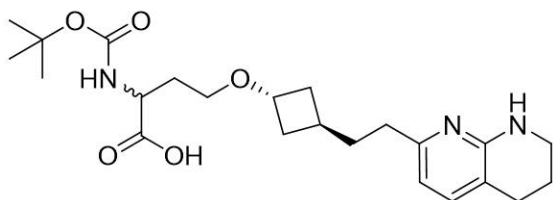
20

【0418】

N-(2,2-ジメチル-3-フェニルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体G1は、2,2-ジメチル-3-フェニルプロパン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームG-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 494.3$ 。[M+H]⁺、実測値494.2。

実施例86、化合物19

【化221】



30

40

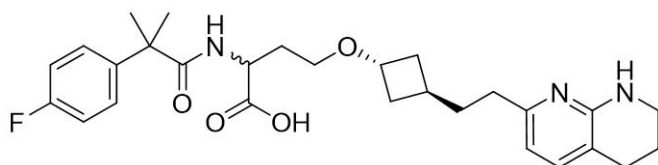
【0419】

N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。スキームG-1を使用して調製して、異性体G1を得、次にDCM中二炭酸ジtert-ブチルおよびトリエチルアミンを使用して、メチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリネートを得、これを一般手順Nに供した。LCMS理論値 $m/z = 434.3$ 。[M+H]⁺、実測値434.3。

実施例87、化合物70

50

【化 2 2 2】

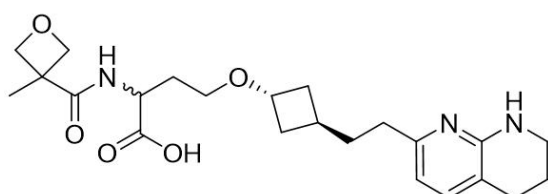


【0 4 2 0】

N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 G 1 は、2-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム G-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 498.3$ 。[M+H]⁺、実測値 498.3。

実施例 88、化合物 71

【化 2 2 3】

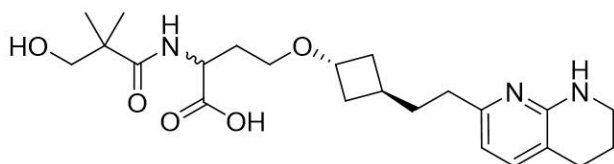


【0 4 2 1】

N-(3-メチルオキセタン-3-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 G 1 は、3-メチルオキセタン-3-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム G-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 432.2$ 。[M+H]⁺、実測値 432.2。

実施例 89、化合物 72

【化 2 2 4】

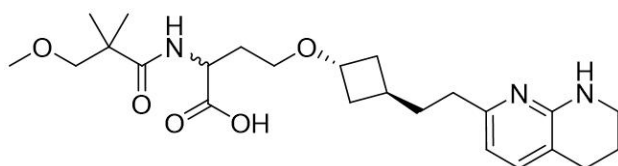


【0 4 2 2】

N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 G 1 は、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム G-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 434.3$ 。[M+H]⁺、実測値 434.2。

実施例 90、化合物 73

【化 2 2 5】



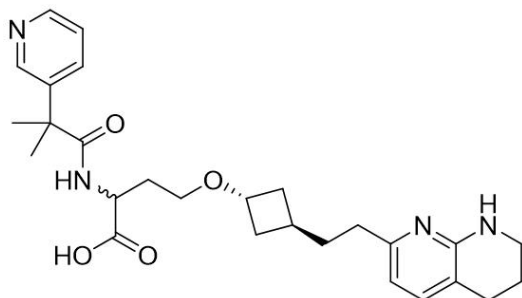
【0 4 2 3】

N-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 G 1 は、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパン酸を用いた

一般手順 I を使用して、一般スキーム G-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 448.3$ 。
 $[M+H]^+$ 、実測値 448.3。

実施例 91、化合物 74

【化 226】



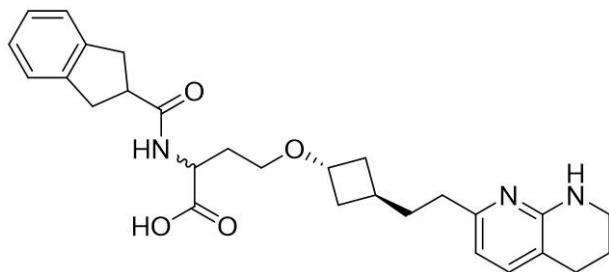
10

【0424】

N-(2-メチル-2-(ピリジン-3-イル)プロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 G1 は、2-メチル-2-(ピリジン-3-イル)プロパン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム G-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 481.3$ 。 $[M+H]^+$ 、実測値 481.3。

実施例 92、化合物 75

【化 227】



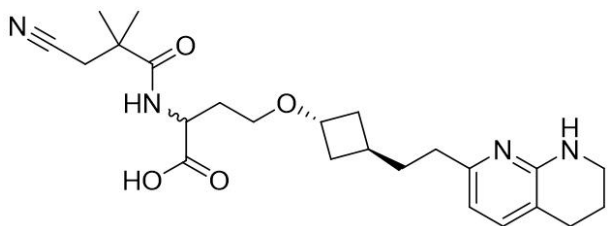
20

【0425】

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 G1 は、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム G-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 478.3$ 。 $[M+H]^+$ 、実測値 478.1。

実施例 93、化合物 76

【化 228】



30

40

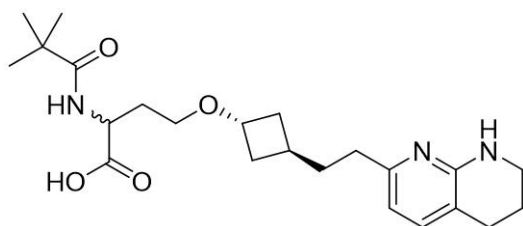
【0426】

N-(3-シアノ-2,2-ジメチルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 G1 は、3-シアノ-2,2-ジメチルプロパン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム G-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 443.3$ 。 $[M+H]^+$ 、実測値 443.1。

50

実施例 94、化合物 77

【化 229】

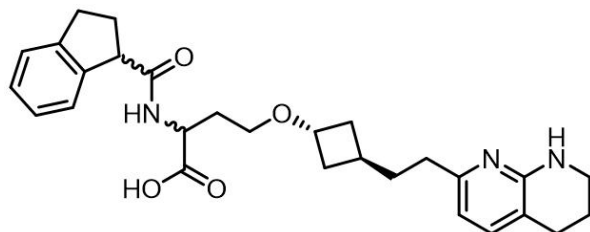


【0427】

N-ピバロイル-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 G1 は、ピバロ酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム G-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 418.3$ 。[M+H]⁺、実測値 418.4。

実施例 95、化合物 78

【化 230】

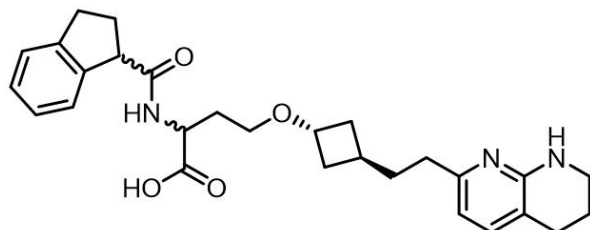


【0428】

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 G1 は、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸を用いた一般手順 I、および一般手順 N、その後キラル SFC によるジアステレオマーの分離を使用して、一般スキーム G-2 で用いて、表題化合物を単一のエナンチオマーとしての第 1 の溶出異性体として得た。LCMS 理論値 $m/z = 478.3$ 。[M+H]⁺、実測値 478.2。

実施例 96、化合物 78

【化 231】



【0429】

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 G1 は、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸を用いた一般手順 I、および一般手順 N、その後キラル SFC によるジアステレオマーの分離を使用して、一般スキーム G-2 で用いて、表題化合物を単一のエナンチオマーとしての第 2 の溶出異性体として得た。LCMS 理論値 $m/z = 478.3$ 。[M+H]⁺、実測値 478.2。

実施例 97、化合物 66

10

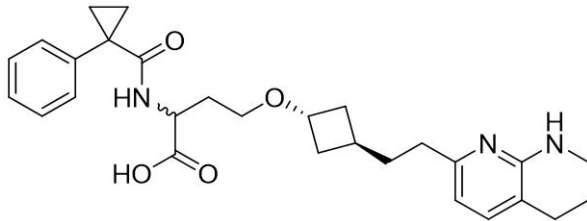
20

30

40

50

【化 2 3 2】

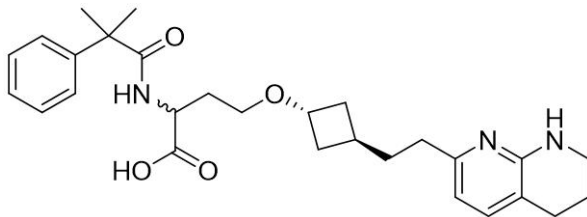


【0 4 3 0】

N-(1-フェニルシクロプロパン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、1-フェニルシクロプロパン-1-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 478.3$ 。[M+H]⁺、実測値478.3。

実施例98、化合物67

【化 2 3 3】

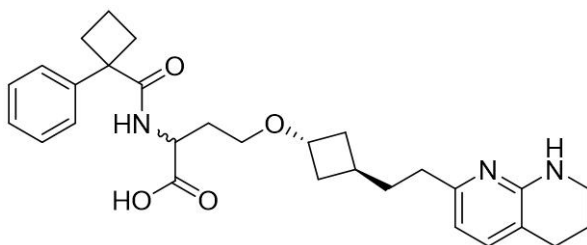


【0 4 3 1】

N-(2-メチル-2-フェニルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、2-メチル-2-フェニルプロパン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 480.3$ 。[M+H]⁺、実測値480.3。

実施例99、化合物68

【化 2 3 4】



【0 4 3 2】

N-(1-フェニルシクロブタン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、1-フェニルシクロブタン-1-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 492.3$ 。[M+H]⁺、実測値492.3。

実施例100、化合物69

10

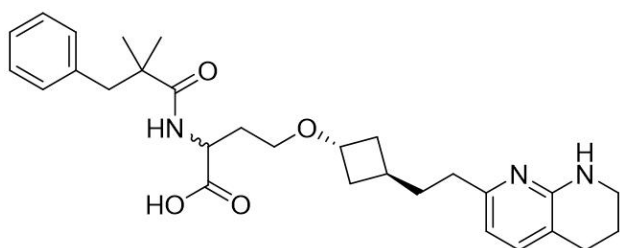
20

30

40

50

【化 2 3 5】

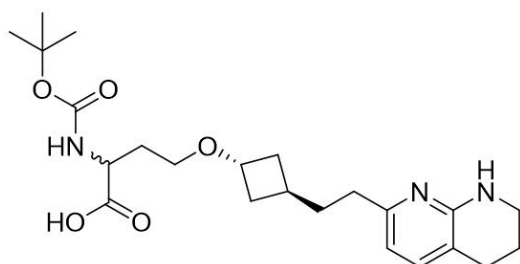


【0 4 3 3】

N-(2,2-ジメチル-3-フェニルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、2,2-ジメチル-3-フェニルプロパン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 494.3$ 。[M+H]⁺、実測値494.4。

実施例101、化合物19

【化 2 3 6】

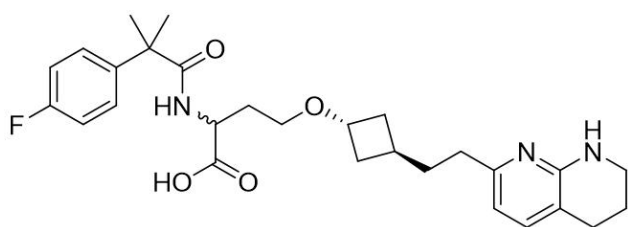


【0 4 3 4】

N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2を一般手順Nで使用した。LCMS理論値 $m/z = 434.3$ 。[M+H]⁺、実測値434.2。

実施例102、化合物70

【化 2 3 7】



【0 4 3 5】

N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、2-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 498.3$ 。[M+H]⁺、実測値498.3。

実施例103、化合物71

CC1(C)OCOC1C(=O)NC(C(=O)O)CCOC2CCC2CC3=CN4C(=CC=CC=C4N5CCCCC5N3)C6

10

实施例 104、化合物 72

CC(C)(C)C(=O)N[C@@H](CCOC1CCC[C@H]1CCc2cnc3c2c[nH]3)C(=O)O

20

30

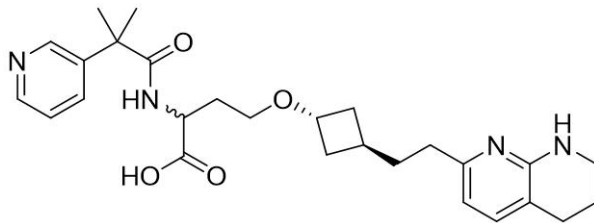
实施例 105、化合物 73

CC(C)(C)OC(=O)N[C@@H](CCOC1CCC[C@H]1CCc2cnc3c(c2)CNCC3)C(=O)O

40

实施例 106、化合物 74

【化 2 4 1】

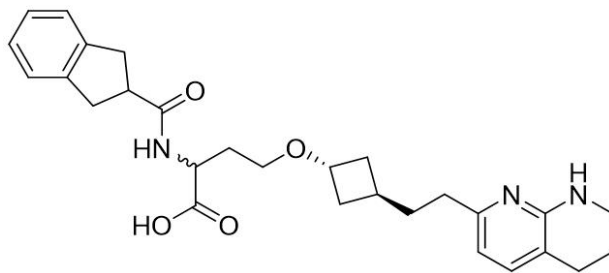


【0 4 3 9】

N-(2-メチル-2-(ピリジン-3-イル)プロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、2-メチル-2-(ピリジン-3-イル)プロパン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 481.3$ 。[M+H]⁺、実測値481.4。

実施例107、化合物75

【化 2 4 2】

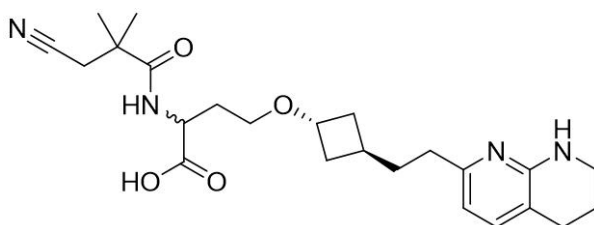


【0 4 4 0】

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 478.3$ 。[M+H]⁺、実測値478.4。

実施例108、化合物76

【化 2 4 3】



【0 4 4 1】

N-(3-シアノ-2,2-ジメチルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、3-シアノ-2,2-ジメチルプロパン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 443.3$ 。[M+H]⁺、実測値443.3。

実施例109、化合物77

10

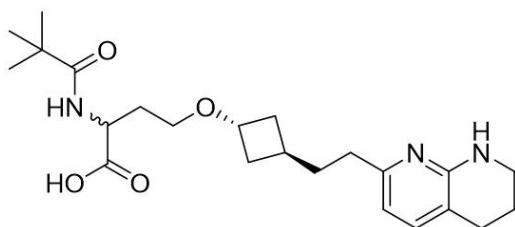
20

30

40

50

【化 2 4 4】

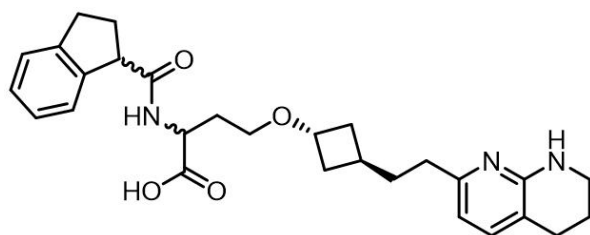


【0 4 4 2】

N-ピバロイル-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。ピバル酸を用いた一般手順Ⅰを使用して異性体D2から開始して、一般スキームD-2を使用して調製した。LCMS理論値 $m/z = 418.3$ 。[M+H]⁺、実測値418.3。

実施例110、化合物78

【化 2 4 5】

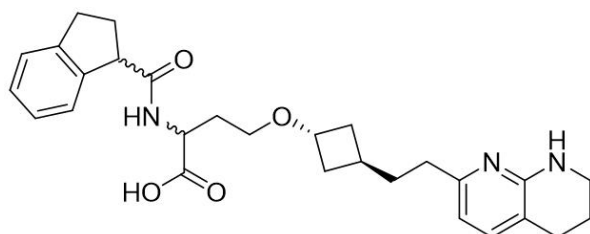


【0 4 4 3】

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰ、および一般手順Nを使用して、一般スキームD-2で用いて、表題化合物を単一のエナンチオマーとしての第1の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 478.3$ 。[M+H]⁺、実測値478.3。

実施例111、化合物78

【化 2 4 6】



【0 4 4 4】

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰ、および一般手順Nを使用して、一般スキームD-2で用いて、表題化合物を単一のエナンチオマーとしての第2の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 478.3$ 。[M+H]⁺、実測値478.2。

実施例112、化合物79

10

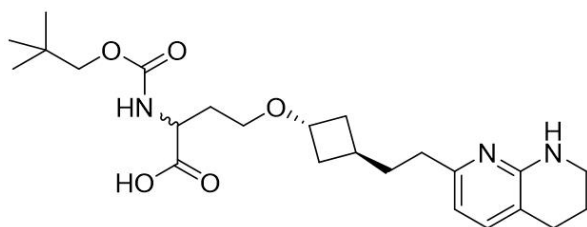
20

30

40

50

【化 2 4 7】

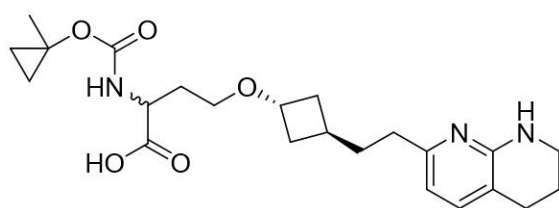


【 0 4 4 5】

N-((ネオペンチルオキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、クロロギ酸ネオペンチルを用いた一般手順Fを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 448.3$ 。[M+H]⁺、実測値448.3。

実施例113、化合物80

【化 2 4 8】

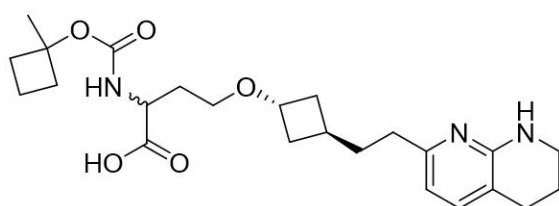


【 0 4 4 6】

N-((1-メチルシクロプロポキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、1-メチルシクロプロパン-1-オールを用いた一般手順J、一般手順K、および一般手順Nを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 432.3$ 。[M+H]⁺、実測値432.2。

実施例114、化合物81

【化 2 4 9】



【 0 4 4 7】

N-((1-メチルシクロブトキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、1-メチルシクロブタン-1-オールを用いた一般手順J、一般手順K、および一般手順Nを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 446.3$ 。[M+H]⁺、実測値446.3。

実施例115、化合物82

10

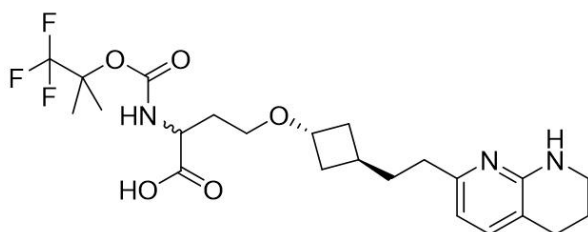
20

30

40

50

【化 2 5 0】

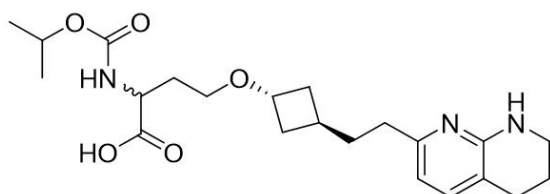


【 0 4 4 8】

O-（トランス-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-N-（（（1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）カルボニル）ホモセリン。異性体 D 2 は、1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-オールを用いた一般手順 J、一般手順 K、および一般手順 N を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 488.2$ 。[M+H]⁺、実測値 488.2。

実施例 116、化合物 83

【化 2 5 1】

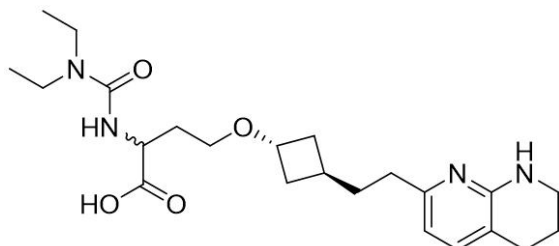


【 0 4 4 9】

N-（イソプロポキシカルボニル）-O-（トランス-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 D 2 は、クロロギ酸イソプロピルを用いた一般手順 F を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 420.3$ 。[M+H]⁺、実測値 420.2。

実施例 117、化合物 84

【化 2 5 2】



【 0 4 5 0】

N-（ジエチルカルバモイル）-O-（トランス-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 D 2 は、塩化ジエチルカルバモイルを用いた一般手順 H を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 433.3$ 。[M+H]⁺、実測値 433.3。

実施例 118、化合物 85

10

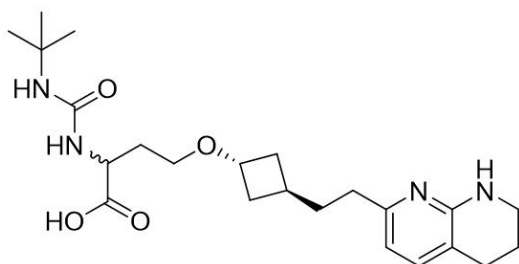
20

30

40

50

【化 2 5 3】

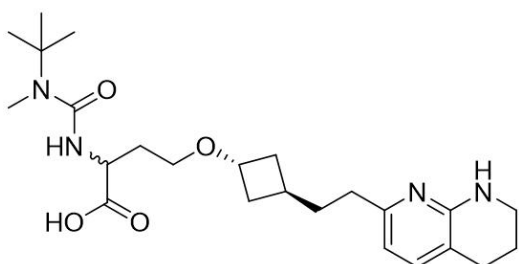


【0 4 5 1】

N-(tert-ブチルカルバモイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、一般手順D、tert-ブチルアミンを用いた一般手順G、および一般手順Nで順次使用した。LCMS理論値 $m/z = 433.3$ 。[M+H]⁺、実測値433.3。

実施例119、化合物86

【化 2 5 4】

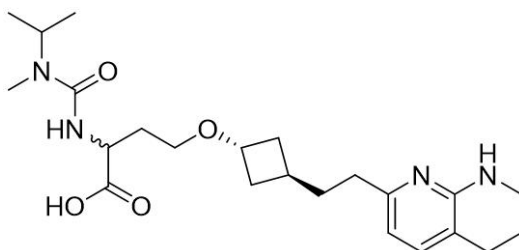


【0 4 5 2】

N-(tert-ブチル(メチル)カルバモイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、一般手順D、N,2-ジメチルプロパン-2-アミンを用いた一般手順G、および一般手順Nで順次使用した。LCMS理論値 $m/z = 447.3$ 。[M+H]⁺、実測値447.3。

実施例120、化合物87

【化 2 5 5】



【0 4 5 3】

N-(イソプロピル(メチル)カルバモイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、一般手順D、N-メチルプロパン-2-アミンを用いた一般手順G、および一般手順Nで順次使用した。LCMS理論値 $m/z = 433.3$ 。[M+H]⁺、実測値433.3。

実施例121、化合物88

10

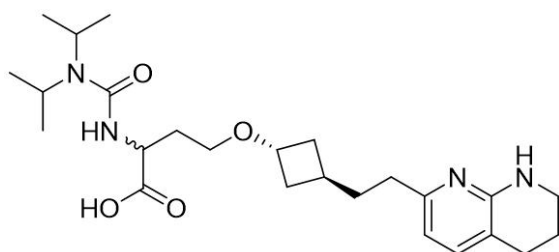
20

30

40

50

【化 2 5 6】

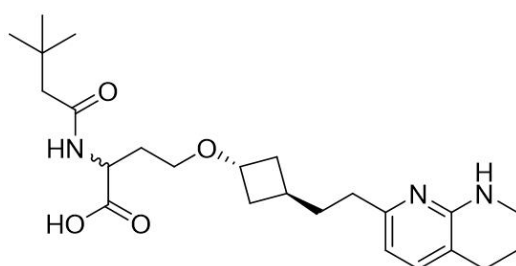


【 0 4 5 4】

N-（ジイソプロピルカルバモイル）-O-（トランス-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 D 2 は、一般手順 D、ジイソプロピルアミンを用いた一般手順 G、および一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 461.3$ 。[M+H]⁺、実測値 461.3。

実施例 1 2 2、化合物 8 9

【化 2 5 7】

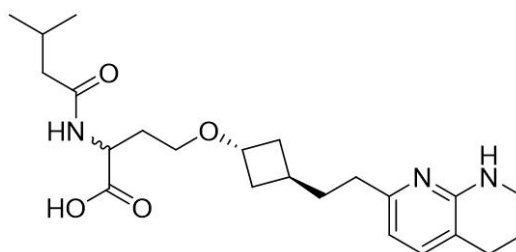


【 0 4 5 5】

N-（3，3-ジメチルブタノイル）-O-（トランス-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 D 2 は、3，3-ジメチルブタン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 432.3$ 。[M+H]⁺、実測値 432.3。

実施例 1 2 3、化合物 9 0

【化 2 5 8】



【 0 4 5 6】

N-（3-メチルブタノイル）-O-（トランス-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 D 2 は、3-メチルブタン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 418.3$ 。[M+H]⁺、実測値 418.3。

実施例 1 2 4、化合物 9 1

10

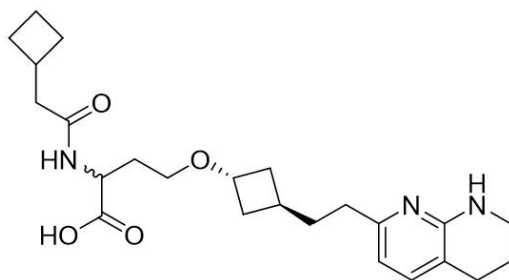
20

30

40

50

【化 2 5 9】

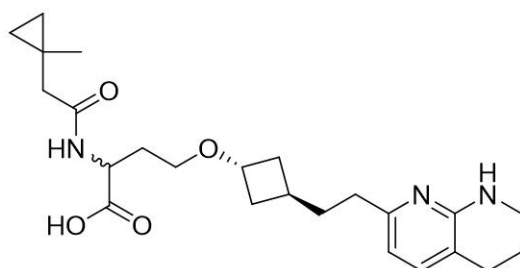


【0 4 5 7】

N-(2-シクロブチルアセチル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、2-シクロブチル酢酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 430.3$ 。[M+H]⁺、実測値 430.3。

実施例 1 2 5、化合物 9 2

【化 2 6 0】

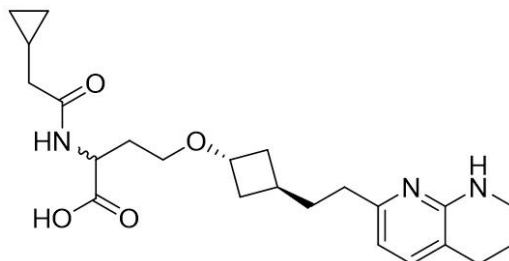


【0 4 5 8】

N-(2-(1-メチルシクロプロピル)アセチル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、2-(1-メチルシクロプロピル)酢酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 430.3$ 。[M+H]⁺、実測値 430.3。

実施例 1 2 6、化合物 9 3

【化 2 6 1】



【0 4 5 9】

N-(2-シクロプロピルアセチル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、2-シクロプロピル酢酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 416.3$ 。[M+H]⁺、実測値 416.3。

実施例 1 2 7、化合物 9 4

10

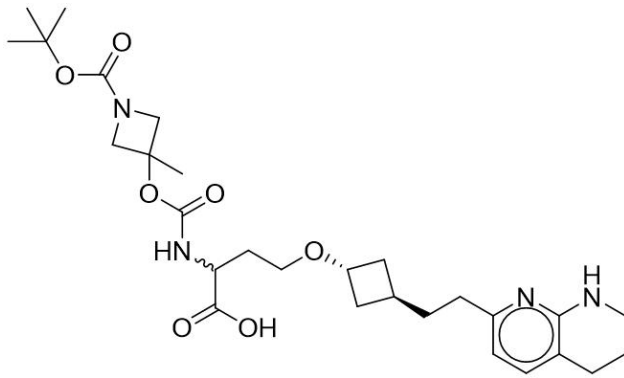
20

30

40

50

【化 2 6 2】



10

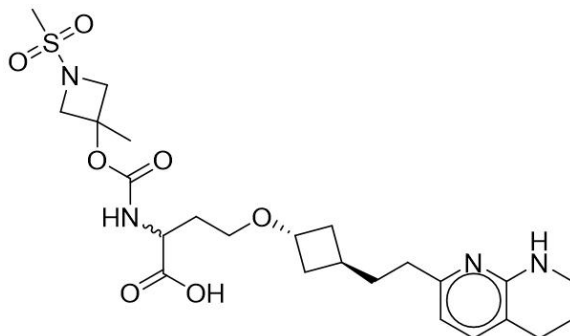
【 0 4 6 0】

N-((1-(tert-butoxycarbonyl)-3-methylazetidin-3-yl)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、一般手順D、tert-ブチル3-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(tert-ブチル3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレートを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順K、および一般手順Nで順次使用した。LCMS理論値 $m/z = 547.31$ 。[M+H]⁺、実測値547.3。

20

実施例128、化合物95

【化 2 6 3】



30

【 0 4 6 1】

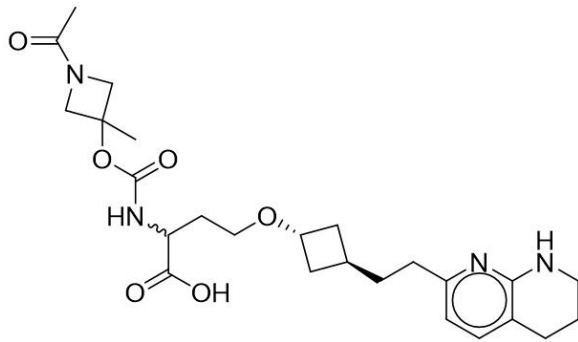
N-((3-メチル-1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、一般手順D、tert-ブチル3-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(tert-ブチル3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレートを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順K、一般手順D、一般手順M、次に一般手順Nで順次使用した。LCMS理論値 $m/z = 525.24$ 。[M+H]⁺、実測値525.2。

40

実施例129、化合物96

50

【化 2 6 4】



10

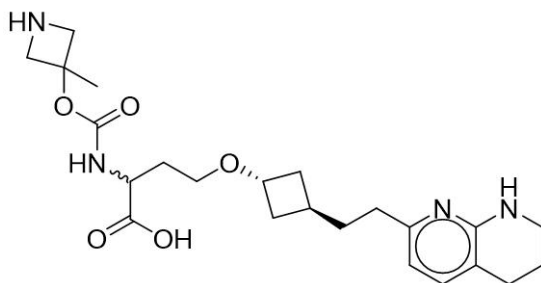
【 0 4 6 2】

N-((1-アセチル-3-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、一般手順D、tert-ブチル3-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(tert-ブチル3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレートを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順K、一般手順D、一般手順L、次に一般手順Nで順次使用した。LCMS理論値 $m/z = 489.27$ 。[M+H]⁺、実測値489.3。

20

実施例130、化合物97

【化 2 6 5】



30

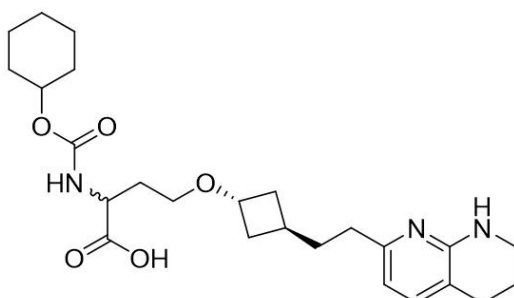
【 0 4 6 3】

N-((3-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、一般手順D、tert-ブチル3-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(tert-ブチル3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレートを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順K、一般手順D、次に一般手順Nで順次使用した。LCMS理論値 $m/z = 447.26$ 。[M+H]⁺、実測値447.3。

40

実施例131、化合物98

【化 2 6 6】



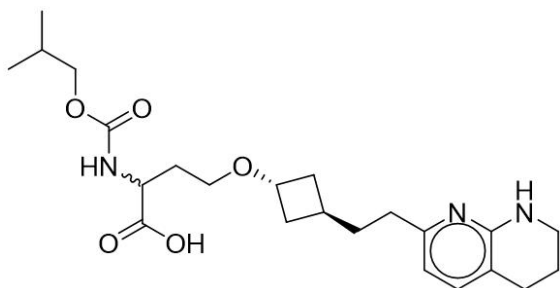
50

【0464】

N-((シクロヘキシルオキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、クロロギ酸シクロヘキシルを用いた一般手順Fを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 460.28$ 。[M+H]⁺、実測値460.3。

実施例132、化合物99

【化267】



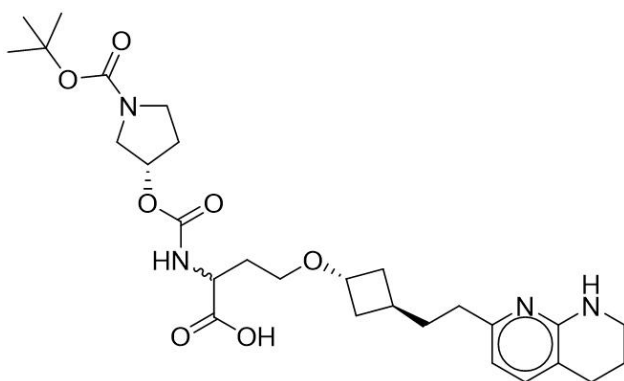
10

【0465】

N-(イソブトキシカルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、クロロギ酸イソブチルを用いた一般手順Fを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 434.27$ 。[M+H]⁺、実測値434.3。

実施例133、化合物100

【化268】



30

【0466】

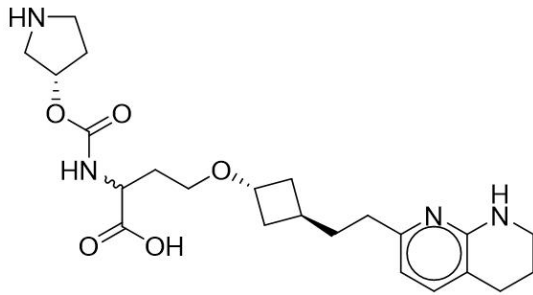
N-(((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)ピロリジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、一般手順D、tert-ブチル(S)-3-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(tert-ブチル(S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順K、次に一般手順Nで順次使用した。LCMS理論値 $m/z = 547.31$ 。[M+H]⁺、実測値547.3。

実施例134、化合物101

40

50

【化 2 6 9】



10

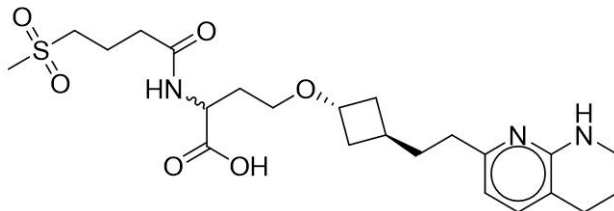
【 0 4 6 7】

N-(((S)-ピロリジン-3-イル) オキシ) カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン。異性体 D 2 は、一般手順 D、tert-ブチル (S)-3-(((2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ) カルボニル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート (tert-ブチル (S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートを用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K、一般手順 D、次に一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 447.26$ 。[M+H]⁺、実測値 447.3。

実施例 135、化合物 102

20

【化 2 7 0】



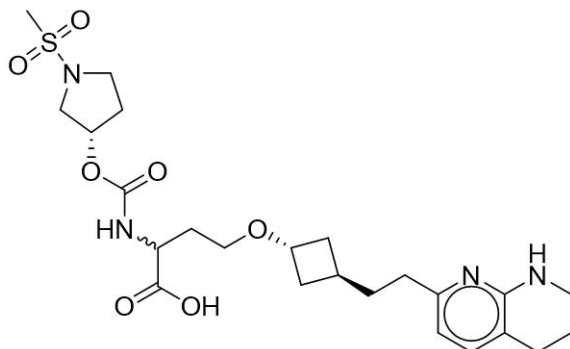
【 0 4 6 8】

N-(4-(メチルスルホニル) ブタノイル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン。異性体 D 2 は、4-(メチルスルホニル) ブタン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 482.23$ 。[M+H]⁺、実測値 482.2。

実施例 136、化合物 103

30

【化 2 7 1】



40

【 0 4 6 9】

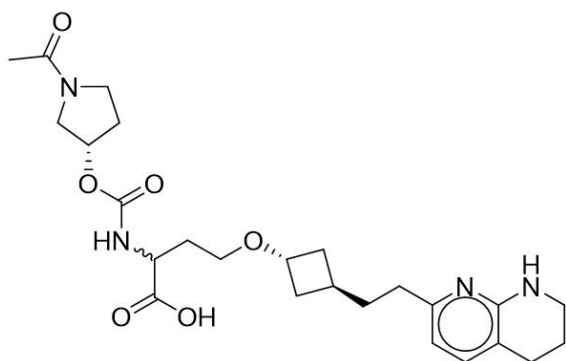
N-(((S)-1-(メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル) オキシ) カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン。異性体 D 2 は、一般手順 D、t

50

tert-ブチル (S) - 3 - (((2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) カルボニル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (tert-ブチル (S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート を用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K 、一般手順 D 、一般手順 M 、次に一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 525.24$ 。 [M+H]⁺ 、実測値 525.2 。

実施例 137 、化合物 104

【化 272】

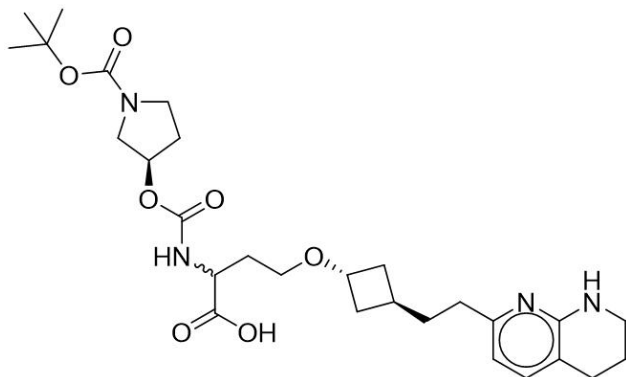


【0470】

N - ((((S) - 1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) カルボニル) - O - (トランス - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン 。異性体 D2 は、一般手順 D 、 tert-ブチル (S) - 3 - (((2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) カルボニル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (tert-ブチル (S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート を用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K 、一般手順 D 、一般手順 L 、次に一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 489.27$ 。 [M+H]⁺ 、実測値 489.3 。

実施例 138 、化合物 100

【化 273】



【0471】

N - ((((R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) カルボニル) - O - (トランス - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン 。異性体 D2 は、一般手順 D 、 tert-ブチル (R) - 3 - (((2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) カルボニル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (tert-ブチル (R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート を用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K 、次に一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 547.31$ 。 [M+H]⁺ 、実測値 547.3 。

実施例 139 、化合物 104

10

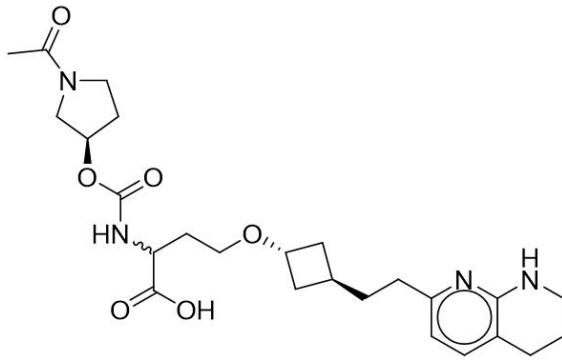
20

30

40

50

【化 2 7 4】



10

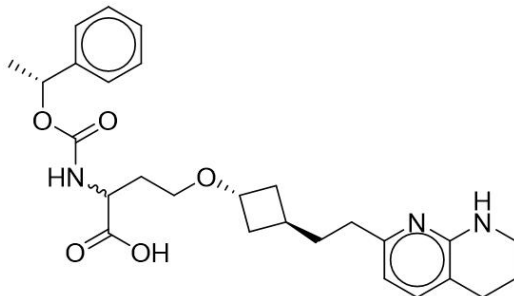
【0 4 7 2】

N-(((R)-1-acetylpyrrolidin-3-yl)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、一般手順D、tert-ブチル(R)-3-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(tert-ブチル(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順K、一般手順D、一般手順L、次に一般手順Nで順次使用した。LCMS理論値 $m/z = 489.27$ 。[M+H]⁺、実測値489.3。

20

実施例140、化合物105

【化 2 7 5】



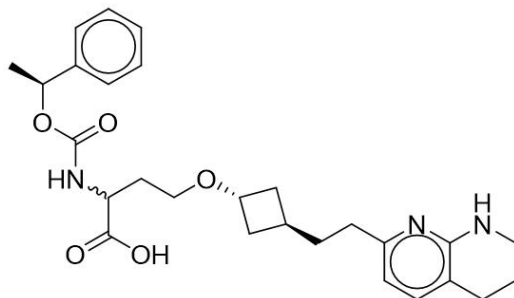
30

【0 4 7 3】

N-(((R)-1-フェニルエトキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、(R)-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル(1-フェニルエチル)カーボネート((R)-1-フェニルエタン-1-オールを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順Kを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 482.27$ 。[M+H]⁺、実測値482.3。

実施例141、化合物105

【化 2 7 6】



40

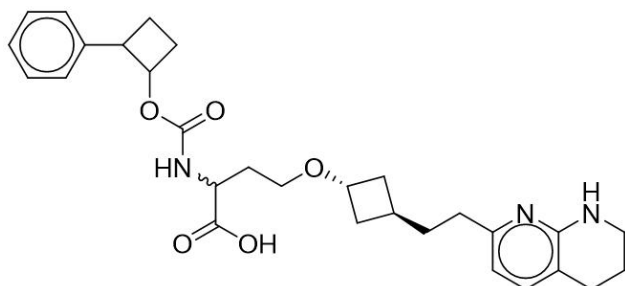
【0 4 7 4】

50

N-((S)-1-フェニルエトキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、(S)-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル(1-フェニルエチル)カーボネート((S)-1-フェニルエタン-1-オールを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順Kを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 482.27$ 。[M+H]⁺、実測値482.3。

実施例142、化合物106

【化277】



10

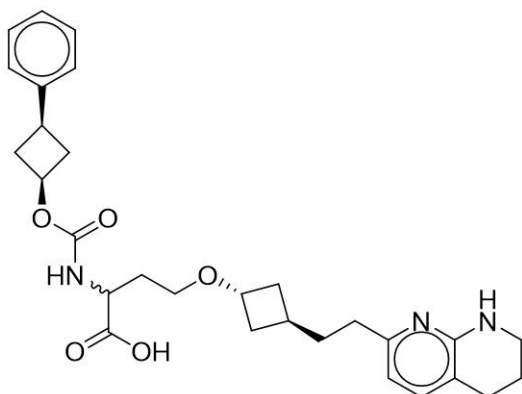
【0475】

N-((2-フェニルシクロブトキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル(2-フェニルシクロブチル)カーボネート(2-フェニルシクロブタン-1-オールを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順Kを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 508.28$ 。[M+H]⁺、実測値508.3。

20

実施例143、化合物107

【化278】



30

【0476】

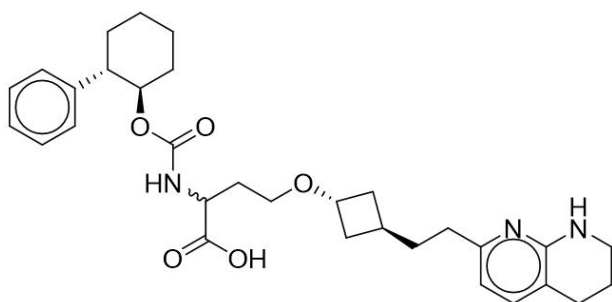
N-((シス-3-フェニルシクロブトキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル((1S,3S)-3-フェニルシクロブチル)カーボネート((1S,3S)-3-フェニルシクロブタン-1-オールを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順Kを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 508.28$ 。[M+H]⁺、実測値508.3。

40

実施例144、化合物108

50

【化 2 7 9】



10

【0 4 7 7】

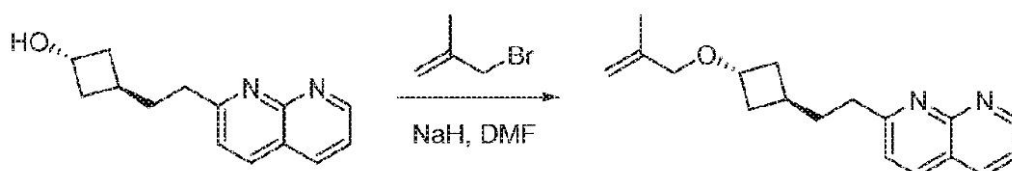
N-(((1R, 2S)-2-フェニルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル((1R, 2S)-2-フェニルシクロヘキシル)カーボネート((1R, 2S)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オールを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順Kを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 536.31$ 。[M+H]⁺、実測値536.3。

実施例145、化合物109

トランス-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチル-4-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)ブタン酸およびシス-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチル-4-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)ブタン酸(ラセミ化合物)の合成

20

【化 2 8 0】



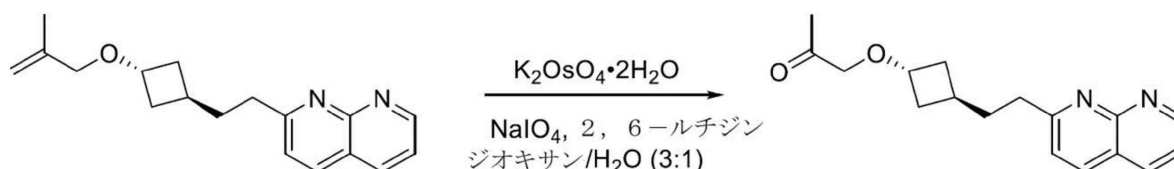
30

【0 4 7 8】

2-(2-((1R, 3S)-3-((2-メチルアリル)オキシ)シクロブチル)エチル)-1, 8-ナフチリジン。0℃の水素化ナトリウム(鉱油中60重量%分散液、64mg、1.59mmol)のDMF懸濁液(3mL)に、DMF(2mL)中(1S, 3R)-3-(2-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブタン-1-オール(302mg、1.32mmol)を添加し、結果として生じる混合物を室温に温め、さらに30分間攪拌した。次に、これに、3-ブロモ-2-メチルプロプ-1-エン(357mg、2.65mmol)を添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌し、次に飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2-(2-((1R, 3S)-3-((2-メチルアリル)オキシ)シクロブチル)エチル)-1, 8-ナフチリジンを得た。

40

【化 2 8 1】



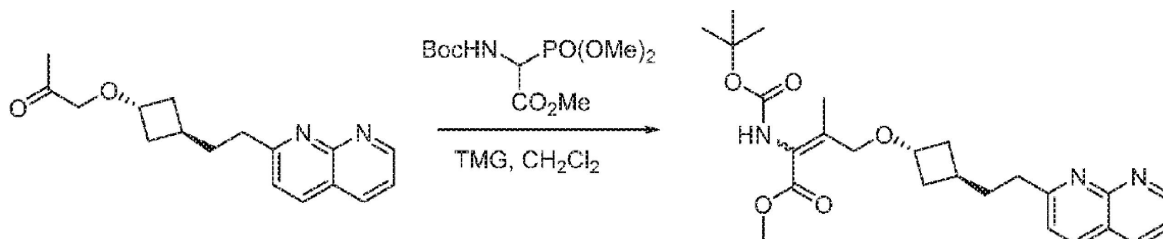
50

【0479】

1-((1*S*, 3*R*)-3-(2-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)プロパン-2-オン。2-(2-((1*R*, 3*S*)-3-((2-メチルアリル)オキシ)シクロブチル)エチル)-1, 8-ナフチリジン(174mg、0.62mmol)の3:1のジオキサン/H₂O混合物(3mL)に、2, 6-ルチジン(132mg、1.23mmol)、NaIO₄(527mg、2.46mmol)、次にK₂O₂SO₄・2H₂O(11mg、0.03mmol)を添加し、結果として生じる混合物を室温で3時間攪拌させた。混合物を濾過し、真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-((1*S*, 3*R*)-3-(2-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)プロパン-2-オンを得た。

10

【化282】



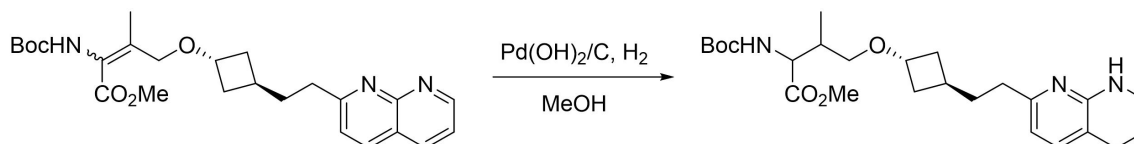
【0480】

20

メチル4-((1*S*, 3*R*)-3-(2-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブト-2-エノエート。1-((1*S*, 3*R*)-3-(2-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)プロパン-2-オン(175mg、0.62mmol)のCH₂Cl₂溶液(2mL)に、メチル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(ジメトキシホスホリル)アセテート(366mg、1.23mmol)、次に1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン(142mg、1.23mmol)を添加し、結果として生じる混合物を2日間にわたって40℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次に真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル4-((1*S*, 3*R*)-3-(2-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブト-2-エノエートを得た。

30

【化283】



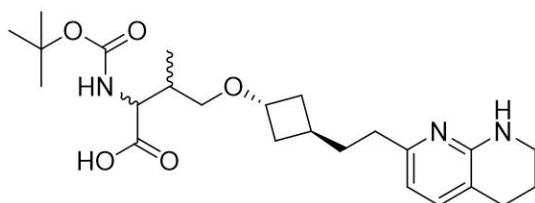
【0481】

40

メチル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチル-4-((1*S*, 3*R*)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)ブタノエート。チル4-((1*S*, 3*R*)-3-(2-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブト-2-エノエート(148mg、0.32mmol)を含有するフラスコに、Pd(OH)₂/C(炭素上20重量%、30mg)を充填し、混合物を排気し、3サイクルにわたってH₂を戻し充填し、次にH₂雰囲気下一晩攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、次に真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチル-4-((1*S*, 3*R*)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブトキシ)

50

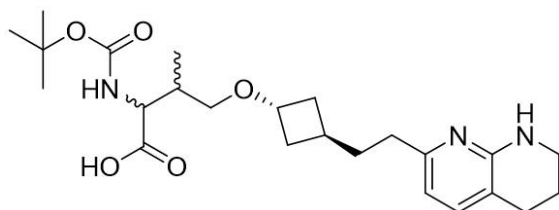
【化 2 8 4】



10

20

【化 2 8 5】



30

40

实施例 146、化合物 108

O=C(O)[C@H](NC(=O)O[C@H]1CC[C@H]1CCc2cnc3ccccc23)[C@@H](C(=O)O[C@H]4CCCC[C@H]4Cc5ccccc5)C5=CC=CC=C5

【 0 4 8 4 】

实施例 147、化合物 110

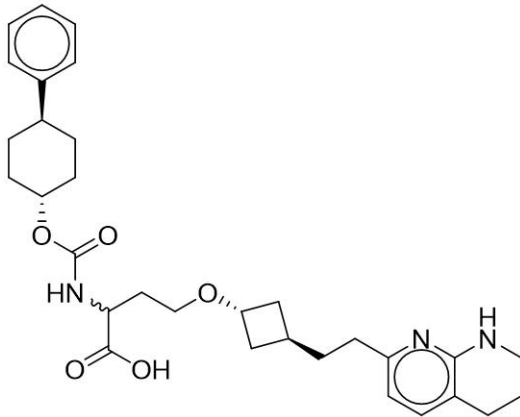
CC(C)(C)OC(=O)N1CCOC(=O)NC(=O)O[C@H](CCO[C@H]2CCC2)C(=O)O

30

N-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、一般手順D、tert-ブチル3-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(tert-ブチル3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレートを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順K、次に一般手順Nで順次使用した。LCMS理論値m/z=533.30。[M+H]⁺、実測値533.3。

40

【化 2 8 8】



10

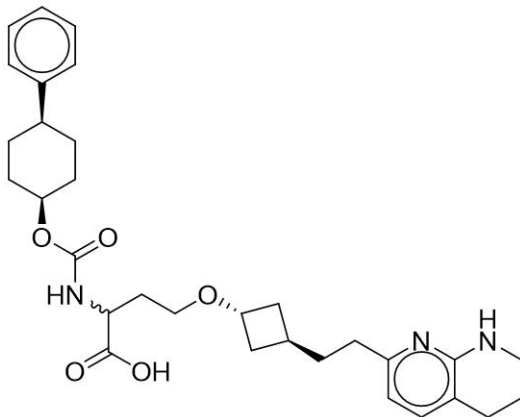
【0 4 8 6】

N-((trans-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル(trans-4-フェニルシクロヘキシル)カーボネート(trans-4-フェニルシクロヘキサン-1-オールを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順Kを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 536.31$ 。[M+H]⁺、実測値536.3。

20

実施例149、化合物111

【化 2 8 9】



30

【0 4 8 7】

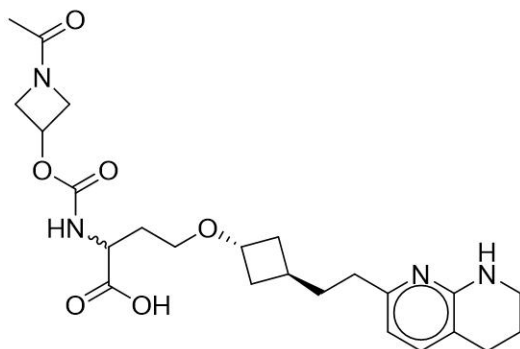
N-((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル(cis-4-フェニルシクロヘキシル)カーボネート(cis-4-フェニルシクロヘキサン-1-オールを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順Kを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 536.31$ 。[M+H]⁺、実測値536.3。

40

実施例150、化合物112

50

【化 2 9 0】



10

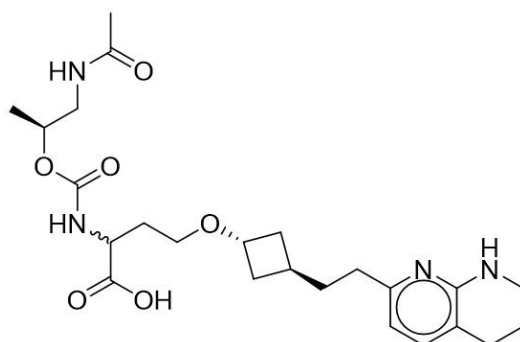
【0 4 8 8】

N-((1-アセチルアゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、一般手順 D、tert-ブチル 3-((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレートを用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K、一般手順 D、一般手順 L、次に一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 475.26$ 。[M+H]⁺、実測値 475.3。

20

実施例 151、化合物 113

【化 2 9 1】



30

【0 4 8 9】

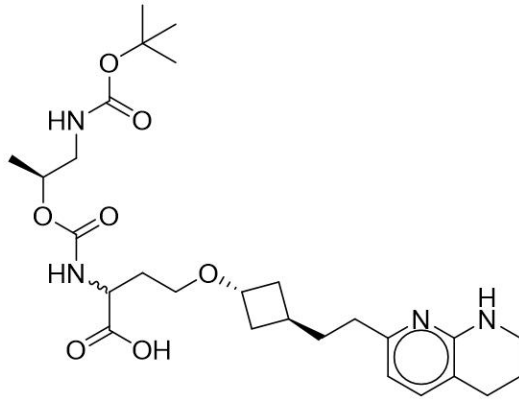
N-(((S)-1-アセトアミドプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、一般手順 D、tert-ブチル (S)-2-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)プロピル)カルバメート (tert-ブチル (S)-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートを用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K、一般手順 D、一般手順 L、次に一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 477.27$ 。[M+H]⁺、実測値 477.3。

40

実施例 152、化合物 114

50

【化 2 9 2】



10

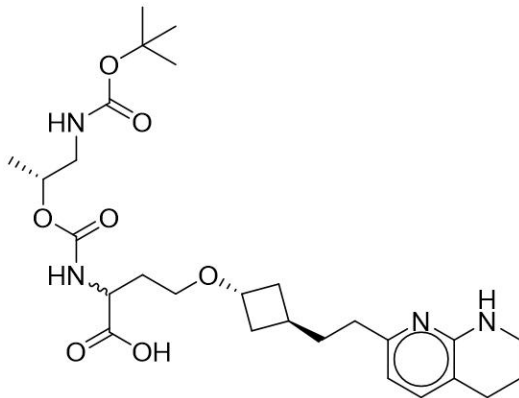
【0 4 9 0】

N-(((S)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)propan-2-yl)oxy)carbonyl-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthylidene)ethyl)cyclobutyl)homoserin. 異性体 D 2 は、一般手順 D、tert-ブチル (S)-(2-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)プロピル)カルバメート (tert-ブチル (S)-(2-ヒドロキシプロピル)カルバメートを用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K、次に一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 535.31$ 。[M+H]⁺、実測値 535.3。

20

実施例 1 5 3

【化 2 9 3】



30

【0 4 9 1】

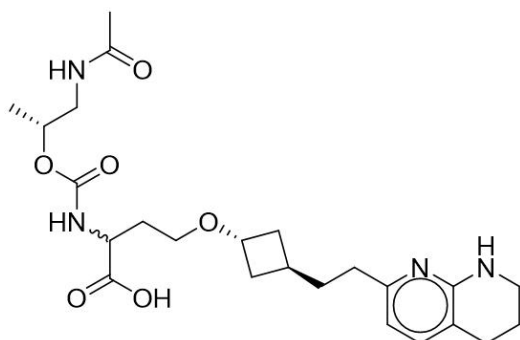
N-(((R)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)propan-2-yl)oxy)carbonyl-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthylidene)ethyl)cyclobutyl)homoserin. 異性体 D 2 は、一般手順 D、tert-ブチル (R)-(2-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)プロピル)カルバメート (tert-ブチル (R)-(2-ヒドロキシプロピル)カルバメートを用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K、次に一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 535.31$ 。[M+H]⁺、実測値 535.3。

40

実施例 1 5 4、化合物 1 1 3

50

【化 2 9 4】



10

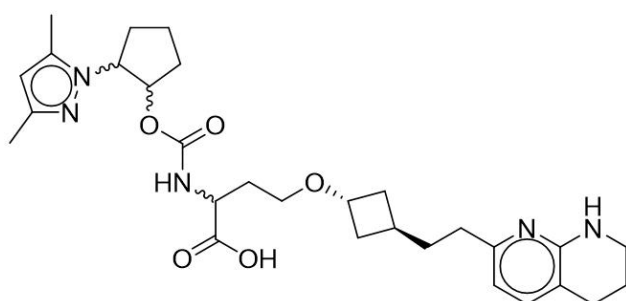
【 0 4 9 2】

N-(((R)-1-アセトアミドプロパン-2-イル) オキシ) カルボニル) -O- (トランス-3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン。異性体 D 2 は、一般手順 D、tert-ブチル (R)- (2- (((2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ) カルボニル) オキシ) プロピル) カルバメート (tert-ブチル (R)- (2-ヒドロキシプロピル) カルバメートを用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K、一般手順 D、一般手順 L、次に一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 477.27$ 。[M+H]⁺、実測値 447.3。

20

実施例 155 a、化合物 115

【化 2 9 5】



30

【 0 4 9 3】

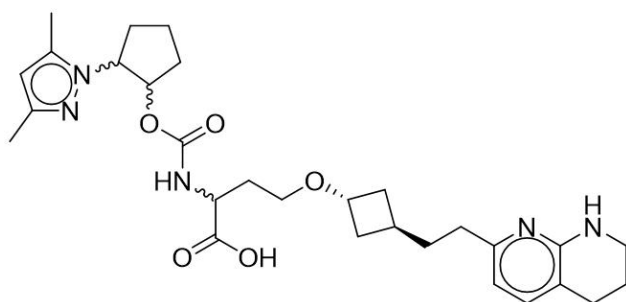
N-((((トランス) -2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンチル) オキシ) カルボニル) -O- (トランス-3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン。異性体 D 2 は、一般手順 D、トランス-2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンチル (2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) カーボネート (ラセミ、トランス-2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンタン-1-オールを用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K、次に一般手順 N、その後分取 HPLC で順次使用して、表題化合物をシクロペンタンの絶対立体化学が未知の第 1 の溶出異性体として得た。LCMS 理論値 $m/z = 540.32$ 。[M+H]⁺、実測値 540.3。その後、実施例 155 a の生成物の絶対立体化学を、N-((((1R, 2R) -2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンチル) オキシ) カルボニル) -O- ((1S, 3S) -3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリンとして割り当てた (図 1、表 2 の構造を参照されたい)。

40

実施例 155 b、化合物 115

50

【化 2 9 6】

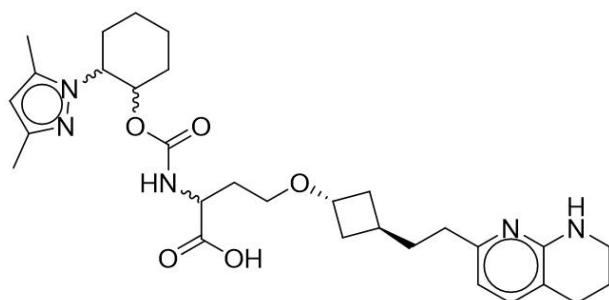


【0 4 9 4】

N-(((((トランス)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンチル) オキシ) カルボニル) -O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン。異性体 D 2 は、一般手順 D、トランス-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンチル (2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) カーボネート (ラセミ、トランス-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンタン-1-オールを用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K、次に一般手順 N、その後分取 HPLC で順次使用して、表題化合物をシクロペンタンの絶対立体化学が未知の第 2 の溶出異性体として得た。LCMS 理論値 $m/z = 540.32$ 。[M+H]⁺、実測値 540.3。その後に、実施例 155b の生成物の絶対立体化学を、N-(((((1S,2S)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンチル) オキシ) カルボニル) -O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリンとして割り当てた (図 1、表 2 の構造を参照されたい)。

実施例 156a、化合物 116

【化 2 9 7】



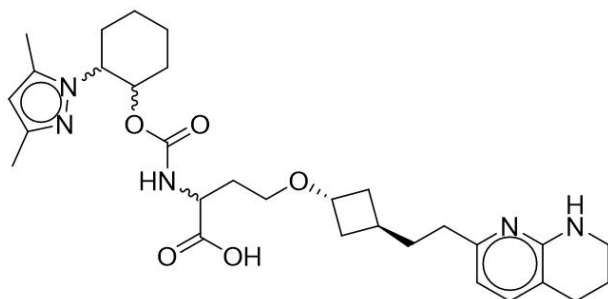
【0 4 9 5】

N-(((((トランス)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) カルボニル) -O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン。異性体 D 2 は、一般手順 D、トランス-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル (2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) カーボネート (ラセミ、トランス-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキサン-1-オールを用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K、次に一般手順 N、その後分取 HPLC で順次使用して、表題化合物をシクロヘキサンの絶対立体化学が未知の第 1 の溶出異性体として得た。LCMS 理論値 $m/z = 554.33$ 。[M+H]⁺、実測値 554.4。その後に、実施例 156a の生成物の絶対立体化学を、N-(((((1R,2R)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) カルボニル) -O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリン

として割り当てた（図 1、表 2 の構造を参照されたい）。

実施例 156b、化合物 116

【化 298】



10

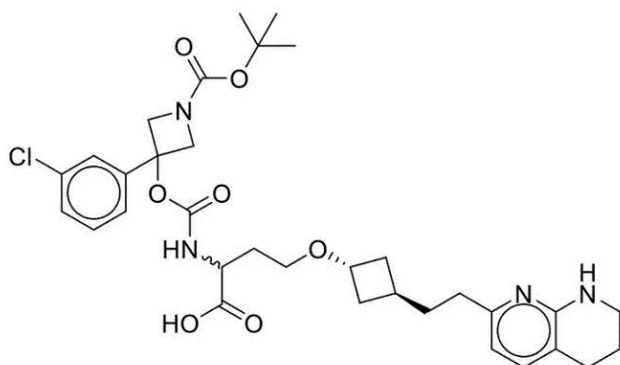
【0496】

N-(((((トランス)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D2 は、一般手順 D、トランス-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)カーボネート(ラセミ、トランス-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサン-1-オールを用いた一般手順 J を使用して調製)を用いた一般手順 K、次に一般手順 N、その後分取 HPLC で順次使用して、表題化合物をシクロヘキサンの絶対立体化学が未知の第 2 の溶出異性体として得た。LCMS 理論値 $m/z = 554.33$ 。[M+H]⁺、実測値 554.4。その後、実施例 156b の生成物の絶対立体化学を、N-((((1S, 2S)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)-O-((1S, 3S)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリンとして割り当てた（図 1、表 2 の構造を参照されたい）。

20

実施例 157、化合物 117

【化 299】



30

【0497】

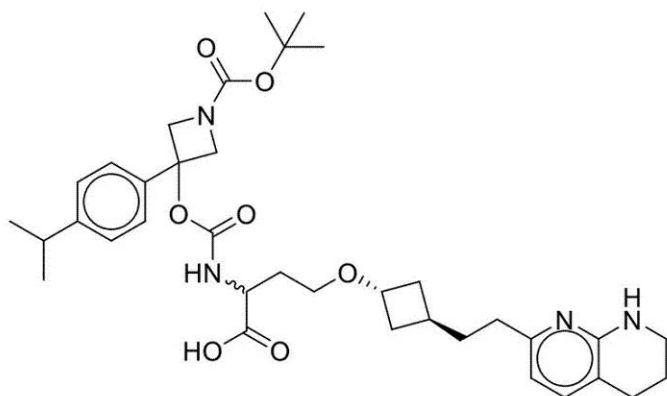
N-((((1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロフェニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D2 は、一般手順 D、tert-ブチル 3-(3-クロロフェニル)-3-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(tert-ブチル 3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレートを用いた一般手順 J を使用して調製)を用いた一般手順 K、次に一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 643.29$ 。[M+H]⁺、実測値 643.3。

40

50

実施例 158、化合物 118

【化 300】



10

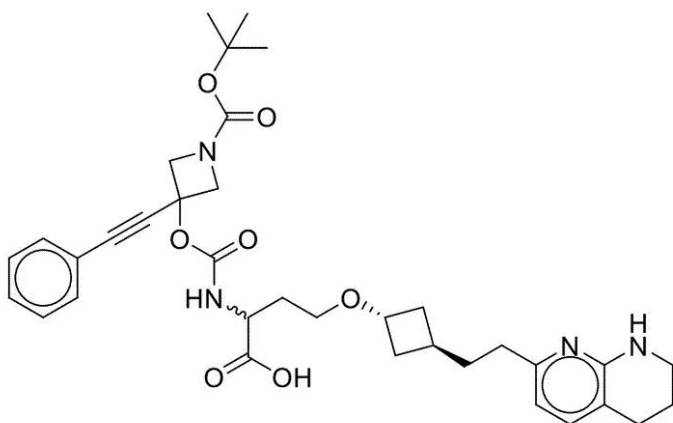
【0498】

N-((1-(tert-butoxycarbonyl)-3-(4-isopropylphenyl)azetidin-3-yl)oxy)carbonyl-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthydin-2-yl)ethyl)cyclobutyl)homoserine. 異性体 D2 は、一般手順 D、tert-ブチル 3-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)-3-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレートを用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K、次に一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 651.38$ 。[M+H]⁺、実測値 651.4。

20

実施例 159、化合物 119

【化 301】



30

【0499】

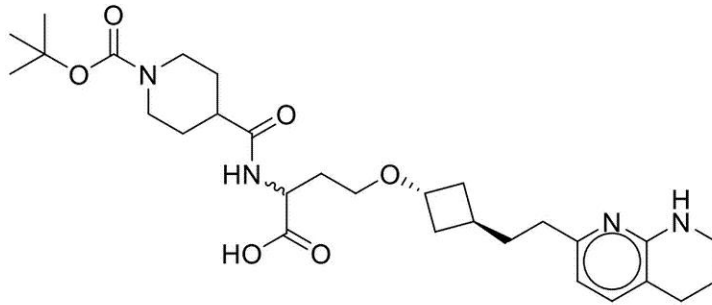
N-((1-(tert-butoxycarbonyl)-3-(phenylethynyl)azetidin-3-yl)oxy)carbonyl-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthydin-2-yl)ethyl)cyclobutyl)homoserine. 異性体 D2 は、一般手順 D、tert-ブチル 3-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)-3-(フェニルエチニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(フェニルエチニル)アゼチジン-1-カルボキシレートを用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K、次に一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 633.33$ 。[M+H]⁺、実測値 633.4。

40

実施例 160、化合物 120

50

【化 3 0 2】



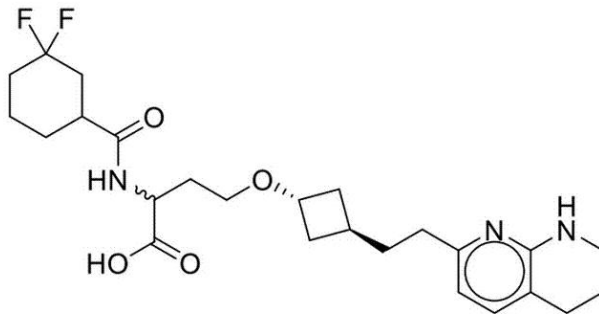
10

【0 5 0 0】

N-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 545.33$ 。[M+H]⁺、実測値545.3。

実施例161、化合物121

【化 3 0 3】



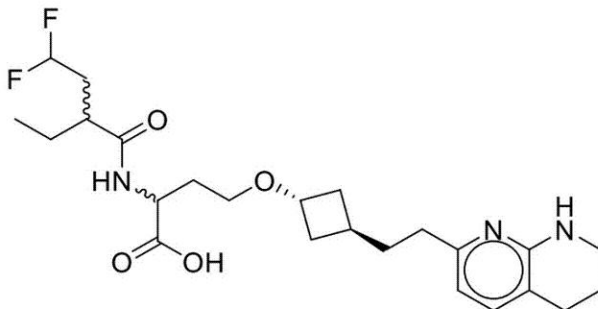
20

【0 5 0 1】

N-(3,3-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、3,3-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 480.27$ 。[M+H]⁺、実測値480.3。

実施例162a、化合物122

【化 3 0 4】



40

【0 5 0 2】

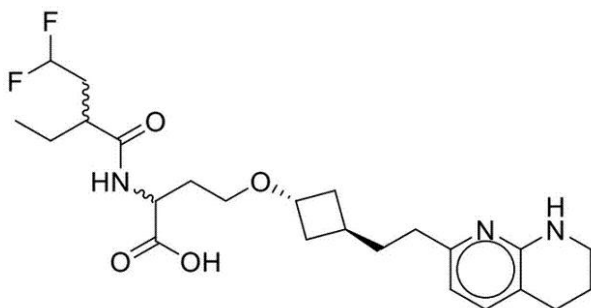
N-(2-エチル-4,4-ジフルオロブタノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブ

50

チル) ホモセリン。異性体 D 2 は、2-エチル-4, 4-ジフルオロブタン酸を用いた一般手順 I、次に一般手順 N、その後分取 HPLC を使用して、一般スキーム D-2 で用いて、表題化合物を 2-エチル-4, 4-ジフルオロブタン酸アミドの絶対立体化学が未知の第 1 の溶出異性体として得た。LCMS 理論値 $m/z = 468.27$ 。[M+H]⁺、実測値 468.3。その後に、実施例 162a の生成物の絶対立体化学を、N-((S)-エチル-4, 4-ジフルオロブタノイル)-O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)-L-ホモセリンとして割り当てた (図 1、表 2 の構造を参照されたい)。

実施例 162b、化合物 122

【化 305】

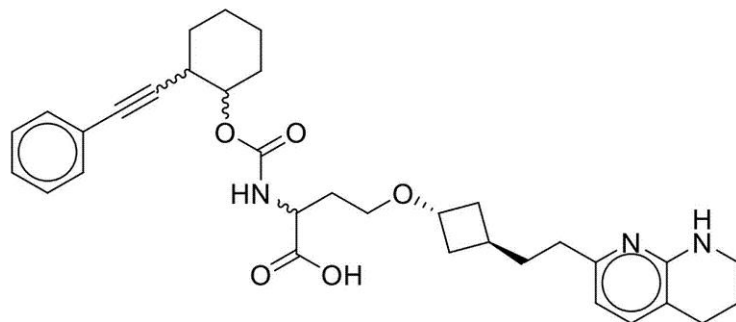


【0503】

N-((2-エチル-4, 4-ジフルオロブタノイル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン。異性体 D 2 は、2-エチル-4, 4-ジフルオロブタン酸を用いた一般手順 I、次に一般手順 N、その後分取 HPLC を使用して、一般スキーム D-2 で用いて、表題化合物を 2-エチル-4, 4-ジフルオロブタン酸アミドの絶対立体化学が未知の第 2 の溶出異性体として得た。LCMS 理論値 $m/z = 468.27$ 。[M+H]⁺、実測値 468.3。その後に、実施例 162a の生成物の絶対立体化学を、N-((R)-エチル-4, 4-ジフルオロブタノイル)-O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)-L-ホモセリンとして割り当てた (図 1、表 2 の構造を参照されたい)。

実施例 163a、化合物 123

【化 306】

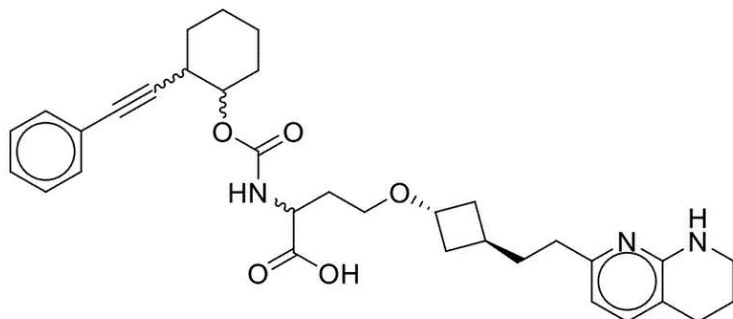


【0504】

N-(((トランス-2-(フェニルエチニル) シクロヘキシル) オキシ) カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン。異性体 D 2 は、一般手順 D、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イルトランス-2-(フェニルエチニル) シクロヘキシル) カーボネート (トランス-2-(フェニルエチニル) シクロヘキサン-1-オールを用いた一般手順 J を使用して調製) を用いた一般手順 K、および一般手順 N、その後分取 HPLC

LCで順次使用して、表題化合物をシクロヘキサンの絶対立体化学が未知の第1の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 560.31$ 。[M+H]⁺、実測値560.3。その後に、実施例163aの生成物の絶対立体化学を、N-(((1R, 2S)-2-(フェニルエチニル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)-O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリンとして割り当てた(図1、表2の構造を参照されたい)。

【化307】

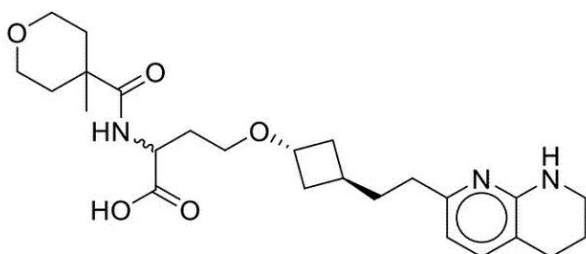


【0505】

N-(((トランス-2-(フェニルエチニル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、一般手順D、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イルトランス-2-(フェニルエチニル)シクロヘキシル)カーボネート(トランス-2-(フェニルエチニル)シクロヘキサン-1-オールを用いた一般手順Jを使用して調製)を用いた一般手順K、次に一般手順N、その後分取HPLCで順次使用して、表題化合物をシクロヘキサンの絶対立体化学が未知の第2の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 560.31$ 。[M+H]⁺、実測値560.3。その後に、実施例163bの生成物の絶対立体化学を、N-(((1S, 2R)-2-(フェニルエチニル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)-O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリンとして割り当てた(図1、表2の構造を参照されたい)。

実施例164、化合物124

【化308】

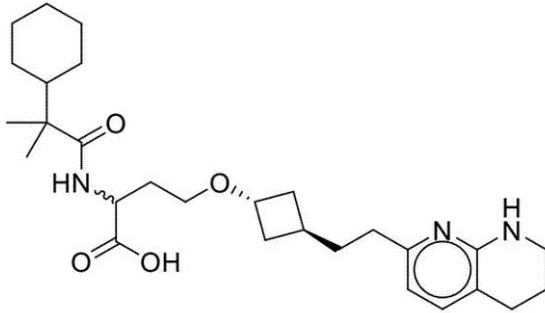


【0506】

N-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 460.28$ 。[M+H]⁺、実測値460.3。

実施例165、化合物125

【化 3 0 9】



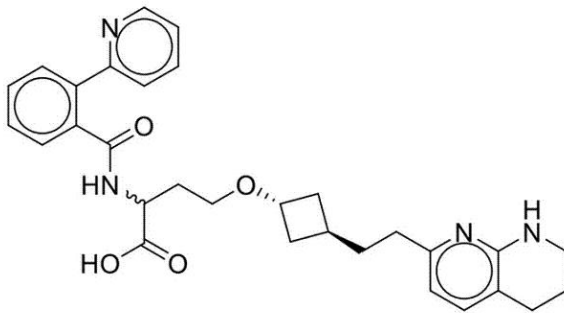
10

【 0 5 0 7】

N-(2-シクロヘキシル-2-メチルプロパノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、2-シクロヘキシル-2-メチルプロパン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 486.33$ 。[M+H]⁺、実測値 486.3。

実施例 166、化合物 126

【化 3 1 0】



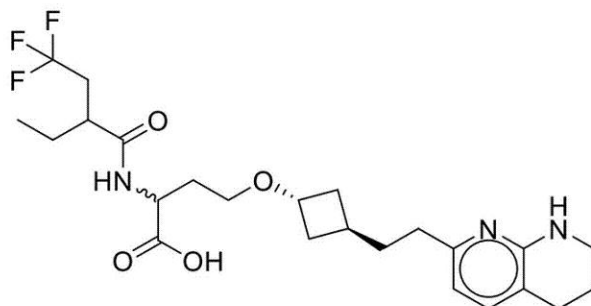
20

【 0 5 0 8】

N-(2-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、2-(ピリジン-2-イル)安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 515.27$ 。[M+H]⁺、実測値 515.3。

実施例 167、化合物 127

【化 3 1 1】



40

【 0 5 0 9】

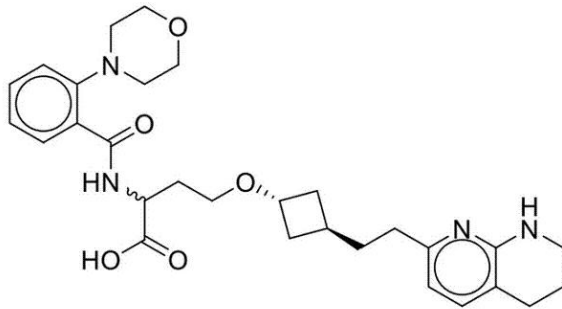
N-(2-エチル-4,4,4-トリフルオロブタノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シク

50

ロブチル) ホモセリン。異性体 D 2 は、2-エチル-4,4,4-トリフルオロブタン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 486.26$ 。[M+H]⁺、実測値 486.3。

実施例 168、化合物 128

【化 312】



10

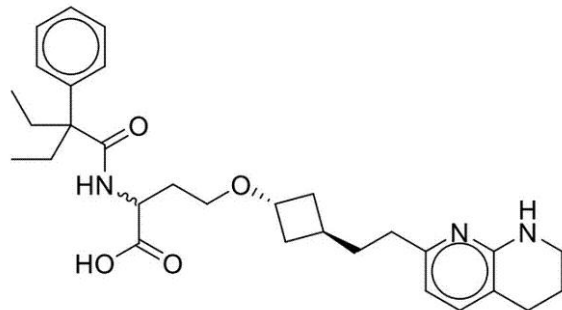
【0510】

N-(2-モルホリノベンゾイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、2-モルホリノ安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 523.29$ 。[M+H]⁺、実測値 523.3。

20

実施例 169、化合物 129

【化 313】



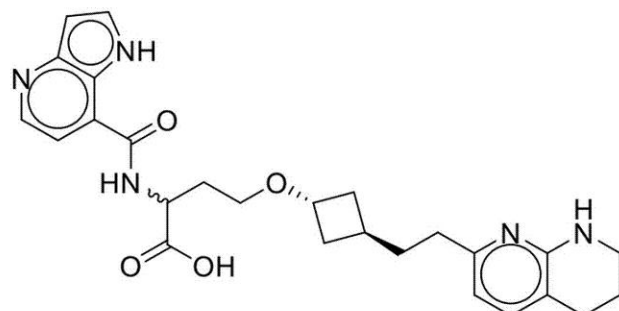
30

【0511】

N-(2-エチル-2-フェニルブタノイル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、2-エチル-2-フェニルブタン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 508.32$ 。[M+H]⁺、実測値 508.3。

実施例 170、化合物 130

【化 314】



40

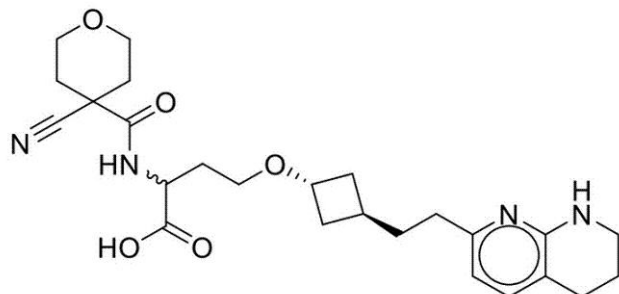
50

【0512】

N-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 478.25$ 。[M+H]⁺、実測値478.4。

実施例171、化合物131

【化315】



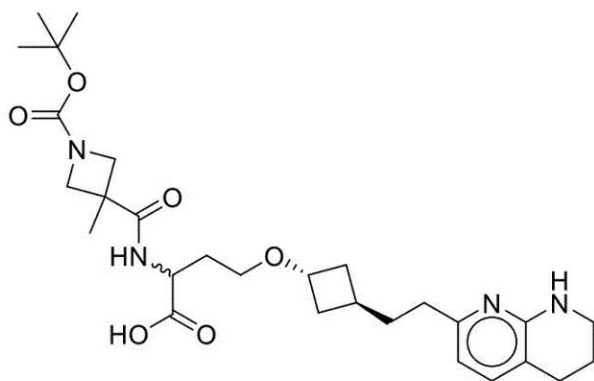
10

【0513】

N-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 471.26$ 。[M+H]⁺、実測値471.3。

実施例172、化合物132

【化316】



30

【0514】

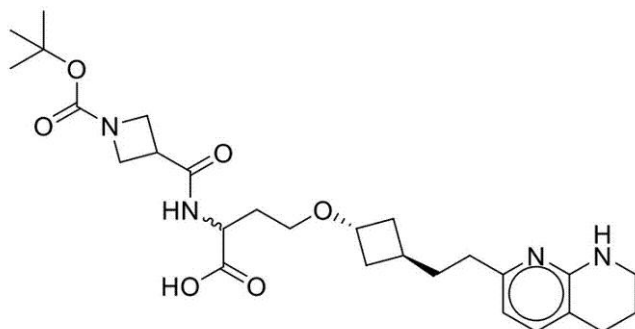
N-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルアゼチジン-3-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルアゼチジン-3-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 531.32$ 。[M+H]⁺、実測値531.3。

実施例173、化合物133

40

50

【化 3 1 7】

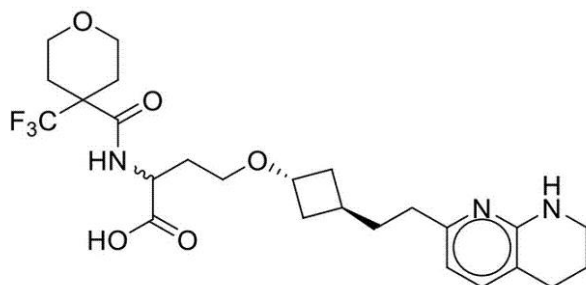


10

【0 5 1 5】

N-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-カルボニル）-O-（トランス-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体D 2は、1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 517.30$ 。[M+H]⁺、実測値517.3。
実施例174、化合物134

【化 3 1 8】



20

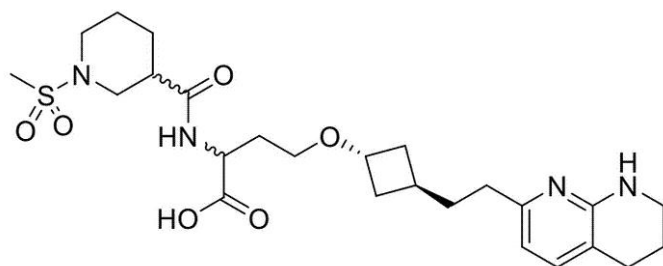
【0 5 1 6】

O-（トランス-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-N-（4-（トリフルオロメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル）ホモセリン。異性体D 2は、4-（トリフルオロメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いた一般手順I、次に一般手順Nを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 514.25$ 。[M+H]⁺、実測値514.3。

30

実施例175a、化合物135

【化 3 1 9】



40

【0 5 1 7】

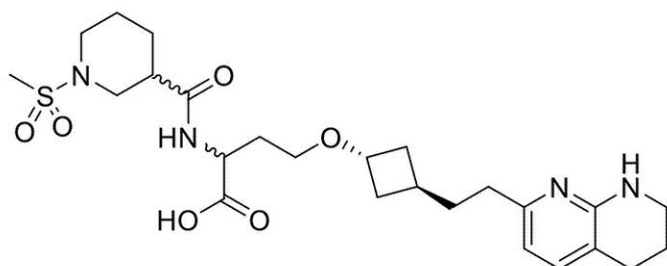
N-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-3-カルボニル）-O-（トランス-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体D 2は、1-（メチルスルホニル）ピペリジン-3-

50

カルボン酸を用いた一般手順Ⅰ、次に一般手順Ⅲ、その後分取HPLCを使用して、一般スキームD-2で用いて、表題化合物をピペリジンの絶対立体化学が未知の第1の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 523.26$ 。[M+H]⁺、実測値523.3。その後に、実施例175aの生成物の絶対立体化学を、N-((R)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボニル)-O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリンとして割り当てた(図1、表2の構造を参照されたい)。

実施例175b、化合物135

【化320】

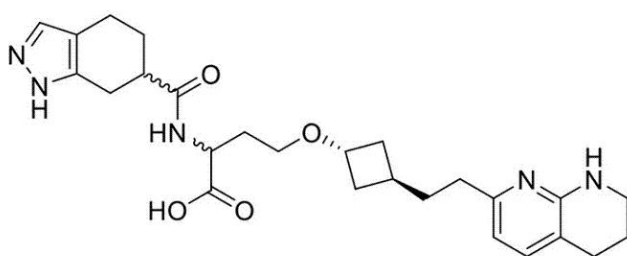


【0518】

N-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰ、次に一般手順Ⅲ、その後分取HPLCを使用して、一般スキームD-2で用いて、表題化合物をピペリジンの絶対立体化学が未知の第2の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 523.26$ 。[M+H]⁺、実測値523.3。その後に、実施例175bの生成物の絶対立体化学を、N-((S)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボニル)-O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリンとして割り当てた(図1、表2の構造を参照されたい)。

実施例176a、化合物136

【化321】



【0519】

O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニル)ホモセリン。異性体D2は、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰ、次に一般手順Ⅲ、その後分取HPLCを使用して、一般スキームD-2で用いて、表題化合物をシクロヘキシルピラゾールの絶対立体化学が未知の第1の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 482.28$ 。[M+H]⁺、実測値482.3。その後に、実施例176aの生成物の絶対立体化学を、O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-((R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニル)-L-ホモセリンとして割

10

20

30

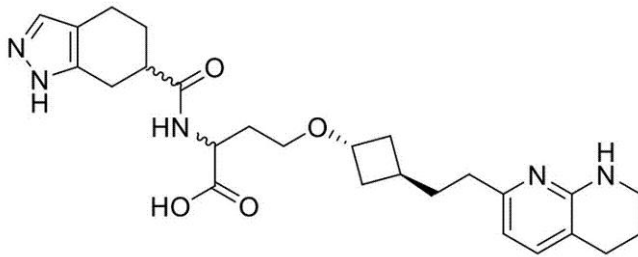
40

50

り当てた（図 1、表 2 の構造を参照されたい）。

実施例 176b、化合物 136

【化 322】



10

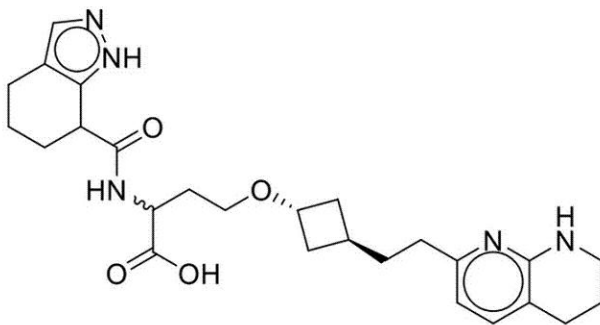
【0520】

O-（トランス-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-N-（4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニル）ホモセリン。異性体 D2 は、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸を用いた一般手順 I、次に一般手順 N、その後分取 HPLC を使用して、一般スキーム D-2 で用いて、ジアステレオマーをシクロヘキシルピラゾールの絶対立体化学が未知の第 2 の溶出異性体として分離した。LCMS 理論値 $m/z = 482.28$ 。[M+H]⁺、実測値 482.3。その後に、実施例 176b の生成物の絶対立体化学を、O-（（1S,3S）-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-N-（（S）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニル）-L-ホモセリンとして割り当てた（図 1、表 2 の構造を参照されたい）。

20

実施例 177、化合物 137

【化 323】



30

【0521】

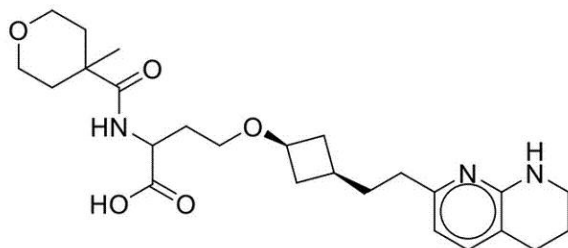
O-（トランス-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-N-（4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-7-カルボニル）ホモセリン。異性体 D2 は、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-7-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 482.28$ 。[M+H]⁺、実測値 482.3。

40

実施例 178、化合物 124

50

【化 3 2 4】



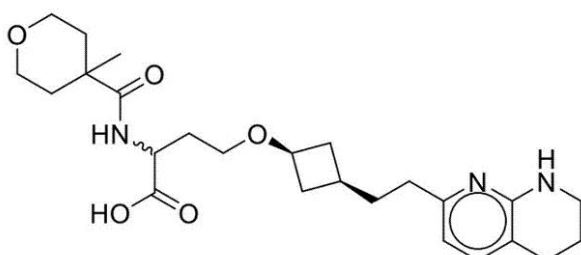
【0 5 2 2】

10

N-（4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル）-O-（シス-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームBに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 460.28$ 。[M+H]⁺、実測値460.3。

実施例179、化合物124

【化 3 2 5】



20

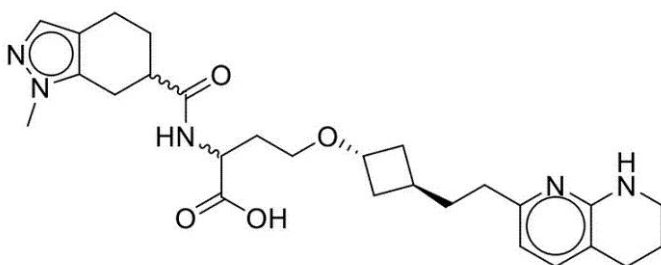
【0 5 2 3】

N-（4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル）-O-（シス-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体E2は、4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 460.3$ [M+H]⁺、実測値460.3。

30

実施例180a、化合物138

【化 3 2 6】



40

【0 5 2 4】

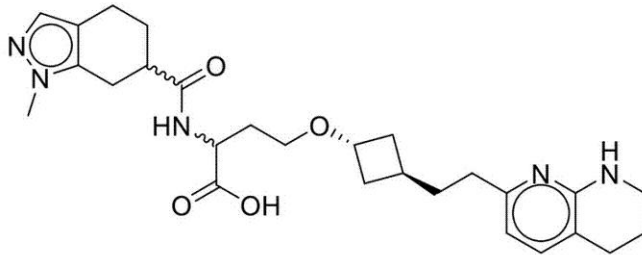
N-（（R）-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニル）-O-（トランス-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体D2は、1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰ、次に一般手順N、その後分取HPLCを使用して、一般スキームD-2で用いて、2つのジアステレオマーの第1の溶出を単一の立体異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 496.29$ 。[M+H]⁺、実測値496.3。その後に、実施例180a

50

の生成物の絶対立体化学を、N-((R)-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニル)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリンとして割り当てた(図1、表2の構造を参照されたい)。

実施例180b、化合物138

【化327】



10

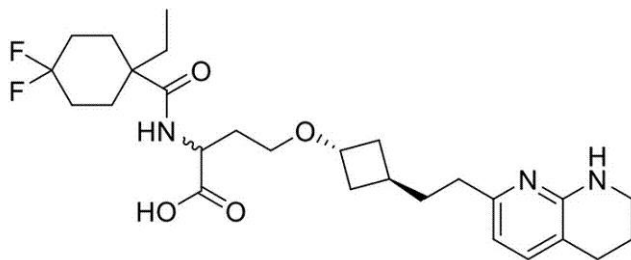
【0525】

N-((S)-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸を用いた一般手順I、次に一般手順N、その後分取HPLCを使用して、一般スキームD-2で用いて、2つのジアステオマーの第2の溶出を単一の立体異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 496.29$ 。[M+H]⁺、実測値496.3。その後に、実施例180bの生成物の絶対立体化学を、N-((S)-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニル)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリンとして割り当てた(図1、表2の構造を参照されたい)。

20

実施例181、化合物139

【化328】



30

【0526】

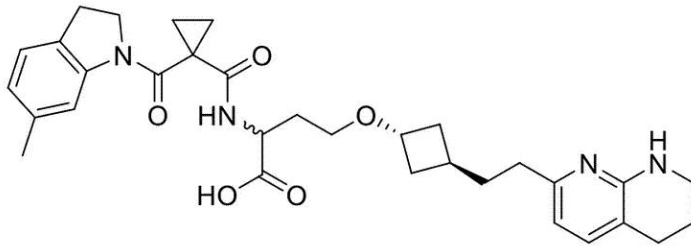
N-(1-エチル-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、1-エチル-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 508.3$ 。[M+H]⁺、実測値508.3。

40

実施例182、化合物140

50

【化 3 2 9】

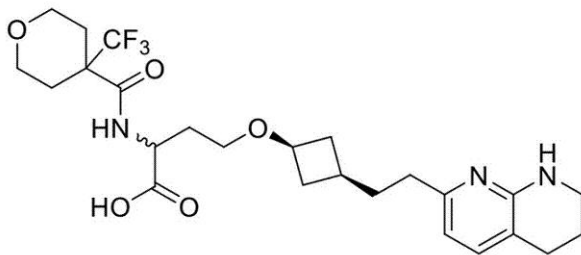


【0 5 2 7】

N-（1-（6-メチルインドリン-1-カルボニル）シクロプロパン-1-カルボニル）-O-（トランス-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 D 2 は、1-（6-メチルインドリン-1-カルボニル）シクロプロパン-1-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 561.3$ 。[M+H]⁺、実測値 561.3。

実施例 183、化合物 134

【化 3 3 0】

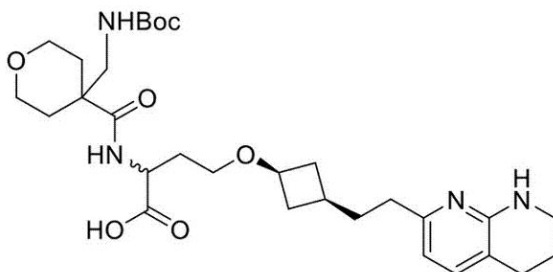


【0 5 2 8】

O-（シス-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-N-（4-（トリフルオロメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル）ホモセリン。異性体 E 2 は、4-トリフルオロメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 514.2$ [M+H]⁺、実測値 514.2。

実施例 184、化合物 141

【化 3 3 1】

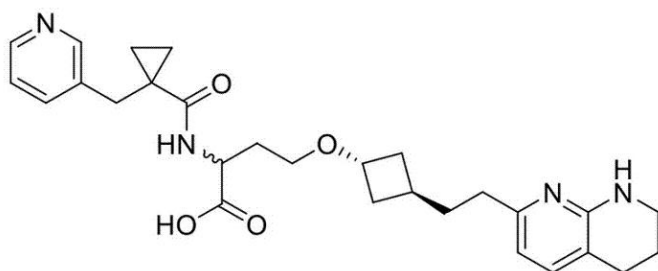


【0 5 2 9】

N-（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル）-O-（シス-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 E 2 は、4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 575.3$ [M+H]⁺、実測値 575.3。

実施例 185、化合物 142

【化 332】



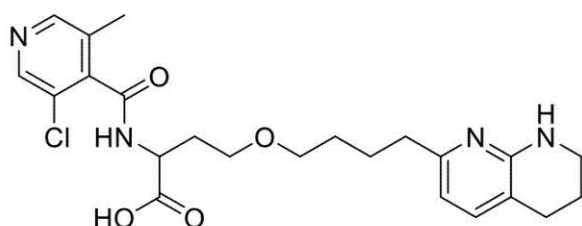
10

【0530】

N-(1-(ピリジン-3-イルメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D2 は、1-(ピリジン-3-イルメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 493.3$ 。[M+H]⁺、実測値 493.2。

実施例 186、化合物 143

【化 333】



20

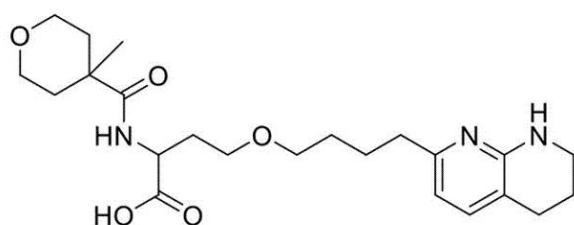
【0531】

N-(3-クロロ-5-メチルイソニコチノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。3-クロロ-5-メチルイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム C に従って調製した。LCMS 理論値 $m/z = 461.2$ [M+H]⁺、実測値 461.2。

30

実施例 187、化合物 144

【化 334】



40

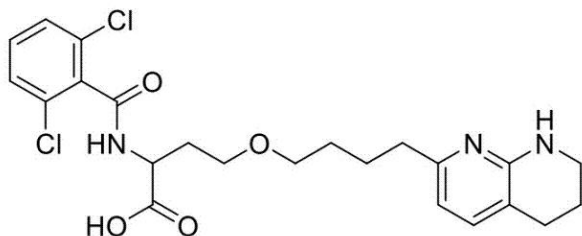
【0532】

N-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム C に従って調製した。LCMS 理論値 $m/z = 434.3$ [M+H]⁺、実測値 434.3。

実施例 188、化合物 145

50

【化 3 3 5】

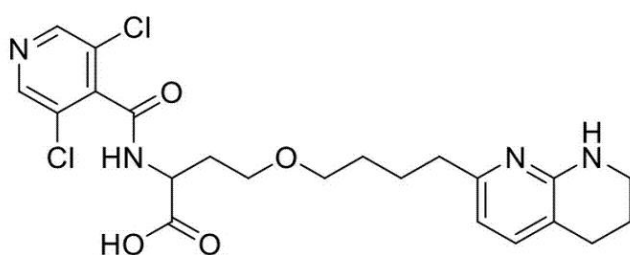


【0 5 3 3】

N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。2,6-ジクロロ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームCに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 480.1$ [M+H]⁺、実測値480.2。

実施例189、化合物146

【化 3 3 6】

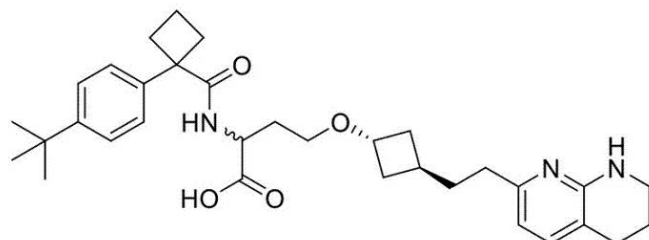


【0 5 3 4】

N-(3,5-ジクロロイソニコチノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。3,5-ジクロロイソニコチン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームCに従って調製した。LCMS理論値 $m/z = 481.1$ [M+H]⁺、実測値481.2。

実施例190、化合物147

【化 3 3 7】



【0 5 3 5】

N-(1-(4-(tert-ブチル)フェニル)シクロブタン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)シクロブタン-1-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 548.3$ 。[M+H]⁺、実測値548.3。

実施例191、化合物124

10

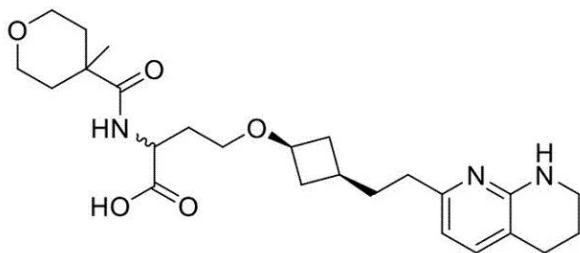
20

30

40

50

【化 3 3 8】

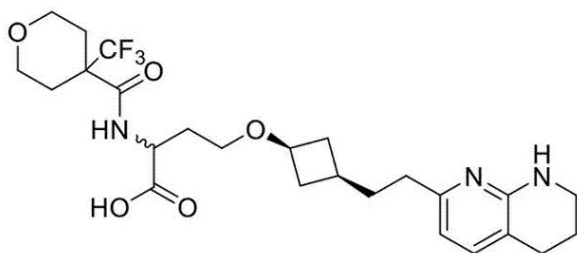


【0 5 3 6】

N-（4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル）-O-（シス-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 E 1 は、4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 460.3$ 。[M+H]⁺、実測値 460.3。

実施例 192、化合物 134

【化 3 3 9】

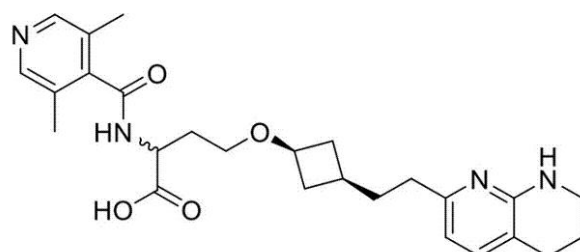


【0 5 3 7】

O-（シス-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-N-（4-（トリフルオロメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル）ホモセリン。異性体 E 1 は、4-（トリフルオロメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 514.3$ 。[M+H]⁺、実測値 514.3。

実施例 193、化合物 148

【化 3 4 0】

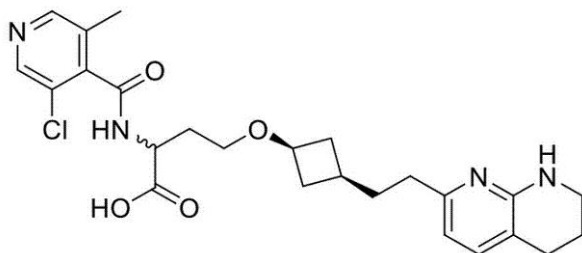


【0 5 3 8】

N-（3, 5-ジメチルイソニコチノイル）-O-（シス-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 E 1 は、3, 5-ジメチルイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 467.3$ 。[M+H]⁺、実測値 467.3。

実施例 194、化合物 149

【化 3 4 1】

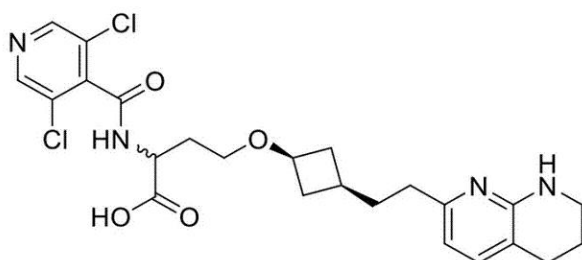


【0 5 3 9】

N-(3-クロロ-5-メチルイソニコチノイル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 E 1 は、3-クロロ-5-メチルイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 487.2$ [M+H]⁺、実測値 487.2。

実施例 195、化合物 150

【化 3 4 2】

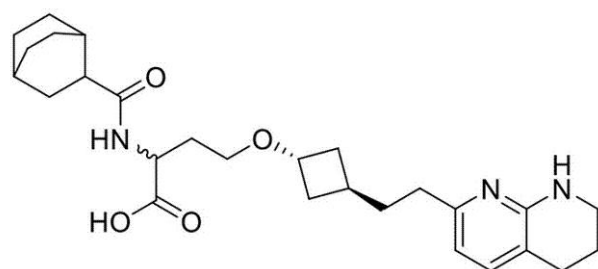


【0 5 4 0】

N-(3,5-ジクロロイソニコチノイル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 E 2 は、3,5-ジクロロイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 507.1$ [M+H]⁺、実測値 507.1。

実施例 196、化合物 151

【化 3 4 3】



【0 5 4 1】

N-(ビスクロ [2.2.2] オクタン-2-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、ビスクロ [2.2.2] オクタン-2-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 470.3$ [M+H]⁺、実測値 470.3。

実施例 197、化合物 152

10

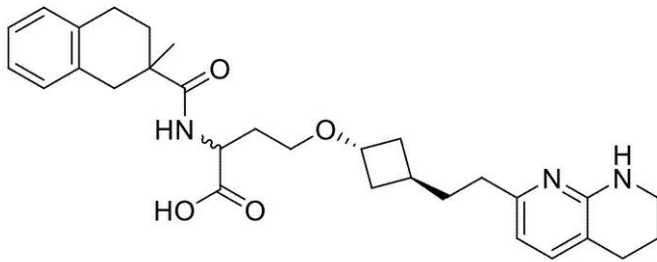
20

30

40

50

【化 3 4 4】



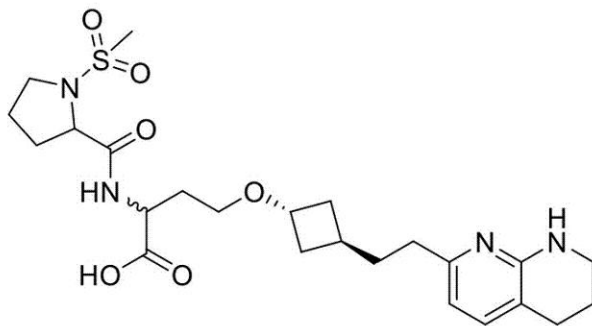
10

【0 5 4 2】

N-（2-メチル-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニル）-O-（トランス-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 D 2 は、2-メチル-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 430.27$ 。[M+H]⁺、実測値 430.3。

実施例 198、化合物 153

【化 3 4 5】



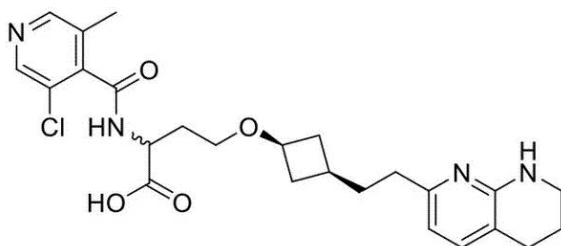
20

【0 5 4 3】

N-（（メチルスルホニル）プロリル）-O-（トランス-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 D 2 は、（メチルスルホニル）プロリンを用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 509.2$ 。[M+H]⁺、実測値 509.3。

実施例 199、化合物 149

【化 3 4 6】



40

【0 5 4 4】

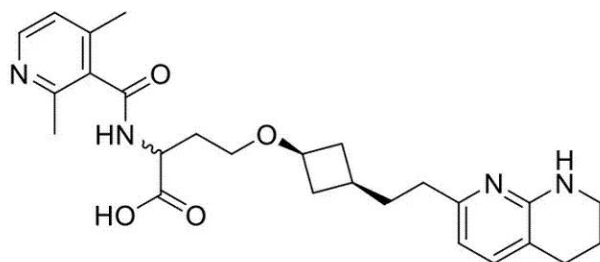
N-（3-クロロ-5-メチルisonicotinoyl）-O-（シス-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 E 2 は、3-クロロ-5-メチルisonicotinic acid を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 487.2$ [M+H]⁺

50

十、実測値 487.2。

实施例 200、化合物 154

【化 3 4 7】

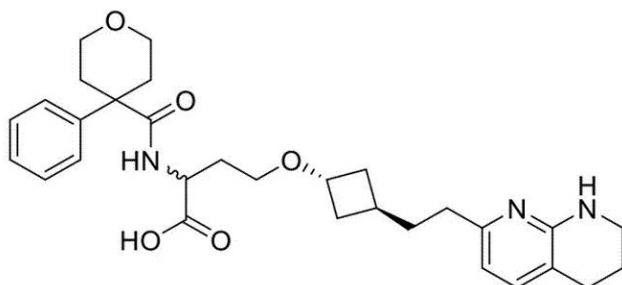


【 0 5 4 5 】

N-(2,4-ジメチルニコチノイル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。
異性体 E 2 は、2,4-ジメチルニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 467.3$ [M+H]⁺、実測値 467.3。

实施例 201、化合物 155

【化 3 4 8】

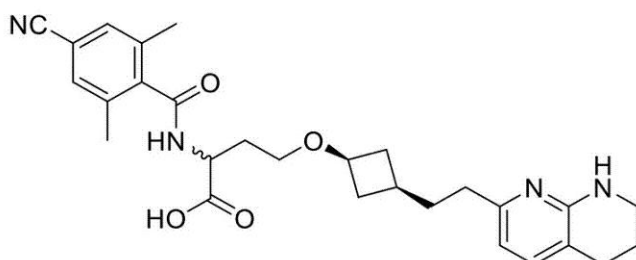


【 0 5 4 6 】

N-(4-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、4-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値m/z=522.3。[M+H]⁺、実測値522.2。

实施例 202、化合物 156

【化 3 4 9】

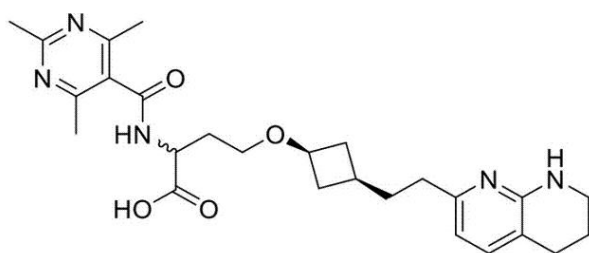


【 0 5 4 7 】

N-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンゾイル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体E2は、4-シアノ-2,6-ジメチル安息香酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値m/z=491.3 [M+H]⁺、実測値491.3。

実施例 203、化合物 157

【化 350】



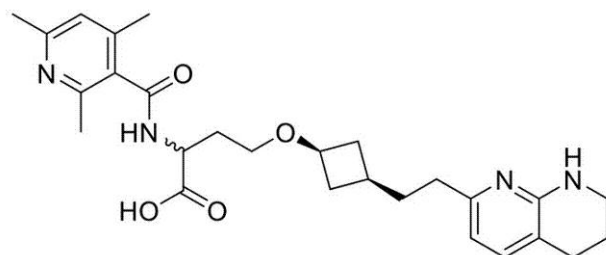
10

【0548】

O-((シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(2,4,6-トリメチルピリミジン-5-カルボニル)ホモセリン。異性体 E2 は、2,4,6-トリメチルピリミジン-5-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 482.3$ $[M+H]^+$ 、実測値 482.2。

実施例 204、化合物 158

【化 351】



20

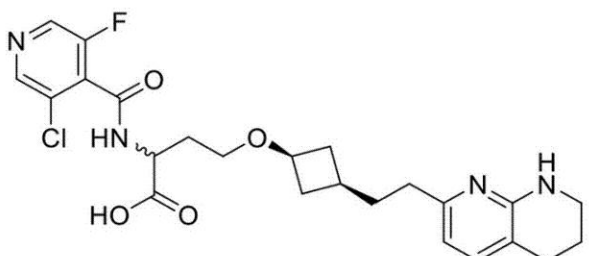
【0549】

O-((シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(2,4,6-トリメチルニコチノイル)ホモセリン。異性体 E2 は、2,4,6-トリメチルニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 481.3$ $[M+H]^+$ 、実測値 481.2。

30

実施例 205、化合物 159

【化 352】



40

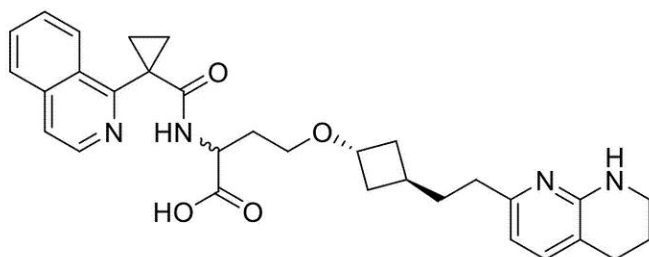
【0550】

N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル)-O-((シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 E2 は、3-クロロ-5-フルオロイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 491.2$ $[M+H]^+$ 、実測値 491.1。

実施例 206、化合物 160

50

【化 3 5 3】

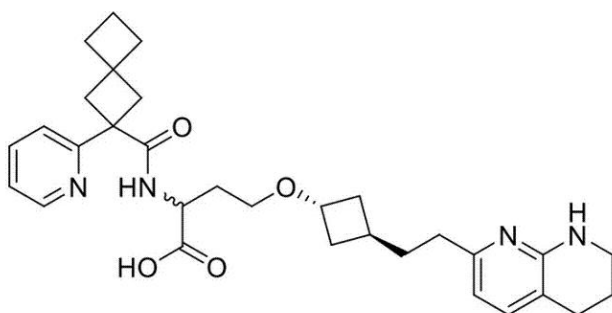


【0 5 5 1】

N-(1-(イソキノリン-1-イル)シクロプロパン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、1-(イソキノリン-1-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 529.3$ 。[M+H]⁺、実測値 529.3。

実施例 207、化合物 161

【化 3 5 4】

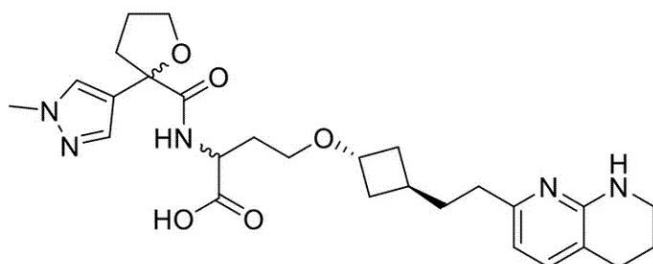


【0 5 5 2】

N-(2-(ピリジン-2-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、2-(ピリジン-2-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 533.3$ 。[M+H]⁺、実測値 533.3。

実施例 208、化合物 162

【化 3 5 5】



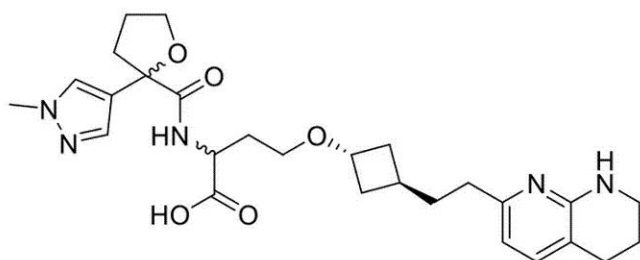
【0 5 5 3】

N-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸を用いた一般手順 I、次に一般手順 N、その後分取 HPLC を使用して、一般スキーム D-2 で用い

て、表題化合物を第1の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 512.3$ 。[M+H]⁺、実測値512.3。

実施例209、化合物162

【化356】



10

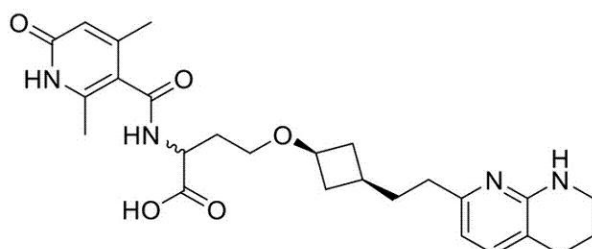
【0554】

N-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸を用いた一般手順I、次に一般手順N、その後分取HPLCを使用して、一般スキームD-2で用いて、表題化合物を第2の溶出異性体として得た。LCMS理論値 $m/z = 512.3$ 。[M+H]⁺、実測値512.3。

20

実施例210、化合物163

【化357】



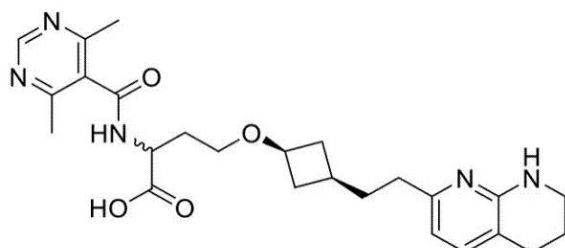
30

【0555】

N-(2,4-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体E2は、2,4-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 491.2$ [M+H]⁺、実測値491.1。

実施例211、化合物164

【化358】



40

【0556】

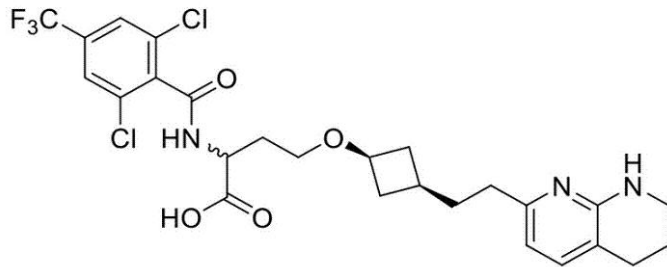
N-(4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)

50

）ホモセリン。異性体 E 2 は、4，6－ジメチルピリミジン－5－カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E－2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 468.3$ $[M+H]^+$ 、実測値 468.2。

実施例 212、化合物 165

【化 359】



10

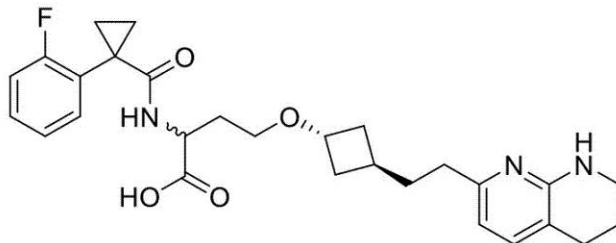
【0557】

N－(2，6－ジクロロ－4－(トリフルオロメチル)ベンゾイル)－O－(シス－3－(2－(5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 E 2 は、2，6－ジクロロ－4－(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E－2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 574.1$ $[M+H]^+$ 、実測値 574.1。

20

実施例 213、化合物 166

【化 360】



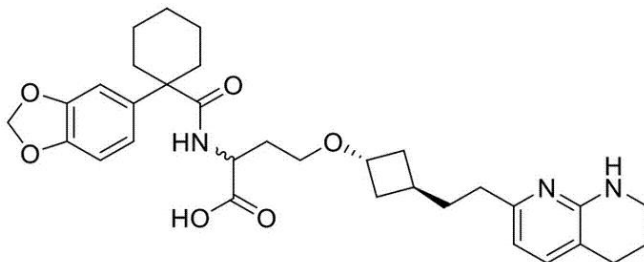
30

【0558】

N－(1－(2－フルオロフェニル)シクロプロパン－1－カルボニル)－O－(トランス－3－(2－(5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、1－(2－フルオロフェニル)シクロプロパン－1－カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D－2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 512.3$ $[M+H]^+$ 、実測値 512.3。

実施例 214、化合物 167

【化 361】



40

【0559】

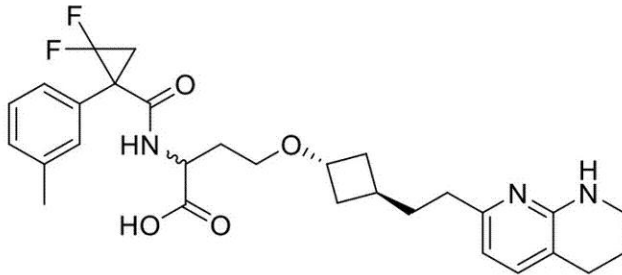
N－(1－(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール－5－イル)シクロヘキサン－1－カルボニル)－O－(トランス－3－(2－(5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、1－(ベ

50

ンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 564.3$ 。[M+H]⁺、実測値 564.3。

実施例 215、化合物 168

【化 362】



10

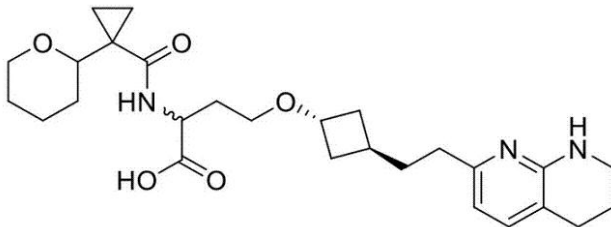
【0560】

N-(2,2-ジフルオロ-1-(m-トリル)シクロプロパン-1-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D2 は、2,2-ジフルオロ-1-(m-トリル)シクロプロパン-1-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 528.3$ 。[M+H]⁺、実測値 528.3。

20

実施例 216、化合物 169

【化 363】



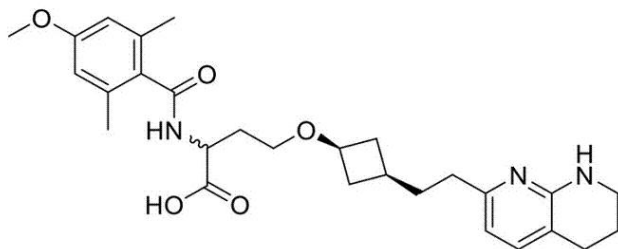
30

【0561】

O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル)ホモセリン。異性体 D2 は、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 486.3$ 。[M+H]⁺、実測値 486.3。

実施例 217、化合物 170

【化 364】



40

【0562】

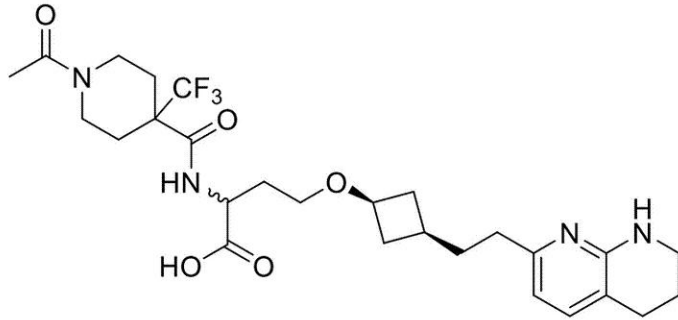
N-(4-メトキシ-2,6-ジメチルベンゾイル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)

50

ホモセリン。異性体 E 2 は、4-メトキシ-2,6-ジメチル安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 496.3$ $[M+H]^+$ 、実測値 496.2。

実施例 218、化合物 171

【化 365】



10

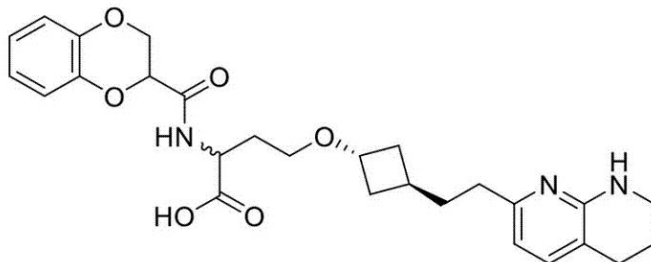
【0563】

N-(1-アセチル-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボニル)-O-(シス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 E 2 は、一般手順 D、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボン酸を用いた一般手順 I、一般手順 D、一般手順 L、および一般手順 N で順次使用した。LCMS 理論値 $m/z = 496.3$ $[M+H]^+$ 、実測値 496.2。

20

実施例 219、化合物 172

【化 366】



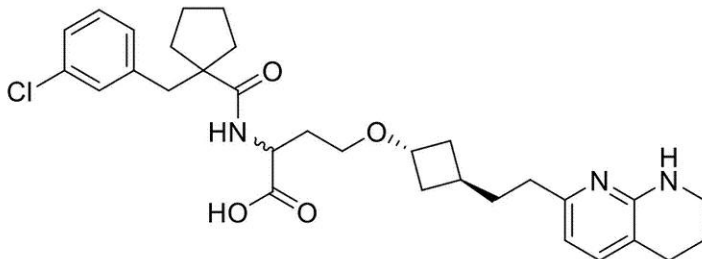
30

【0564】

N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボニル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D 2 は、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 496.2$ 。 $[M+H]^+$ 、実測値 496.2。

実施例 220、化合物 173

【化 367】



40

【0565】

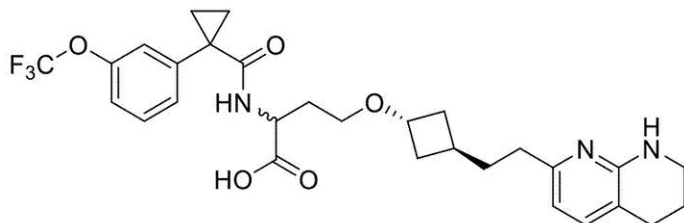
N-(1-(3-クロロベンジル)シクロペンタン-1-カルボニル)-O-(トラン

50

スー3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体D2は、1-(3-クロロベンジル)シクロペンタン-1-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 554.3$ 。[M+H]⁺、実測値554.3。

実施例221、化合物174

【化368】



10

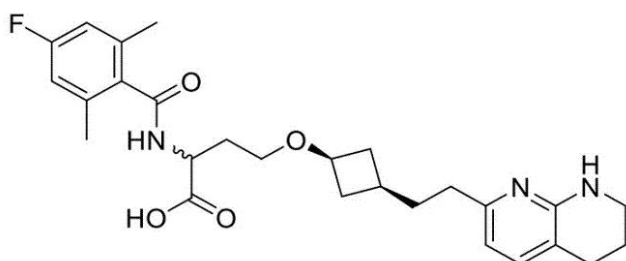
【0566】

O-(トランス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロパン-1-カルボニル)ホモセリン。異性体D2は、1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 562.2$ 。[M+H]⁺、実測値562.2。

20

実施例222、化合物175

【化369】



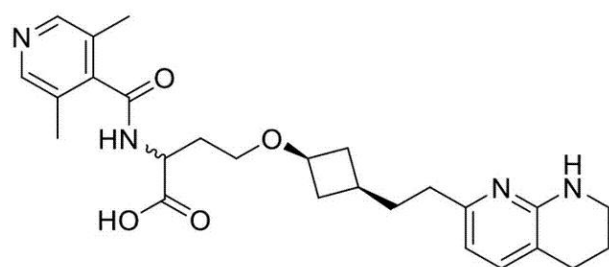
30

【0567】

N-(4-フルオロ-2, 6-ジメチルベンゾイル)-O-(シス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体E2は、4-フルオロ-2, 6-ジメチル安息香酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 484.3$ [M+H]⁺、実測値484.2。

実施例223、化合物148

【化370】



40

【0568】

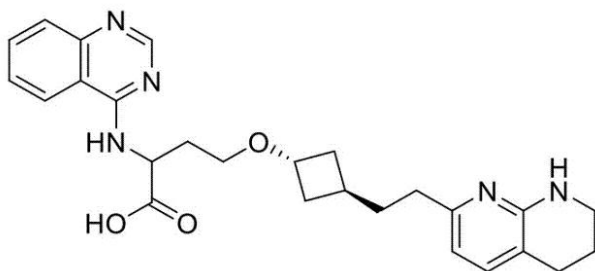
N-(3, 5-ジメチルイソニコチノイル)-O-(シス-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体E2は、3, 5-ジメチルイソニコチン酸を用いた一般手順Iを使用して、一

50

般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 467.3$ $[M+H]^+$ 、実測値 467.2。

実施例 224、化合物 178

【化 371】



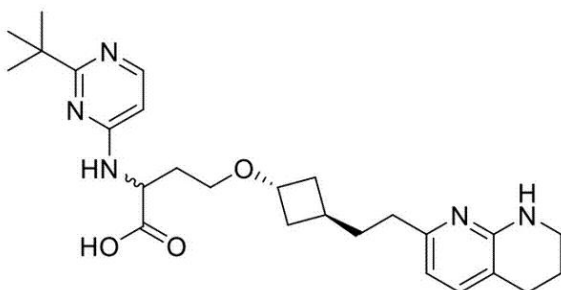
10

【0569】

N-(キナゾリン-4-イル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。4-クロロキナゾリンを用いた一般手順 E を使用して、一般スキーム A に従って調製した。LCMS 理論値 $m/z = 462.3$ 。 $[M+H]^+$ 、実測値 462.3。

実施例 225、化合物 187

【化 372】



20

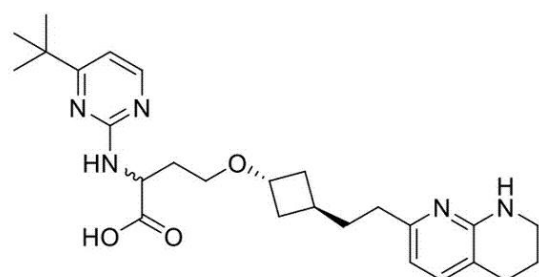
【0570】

N-(2-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D2 は、2-tert-ブチル-4-クロロピリミジンを用いた一般手順 E を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 468.3$ $[M+H]^+$ 、実測値 468.3。

30

実施例 226、化合物 188

【化 373】



40

【0571】

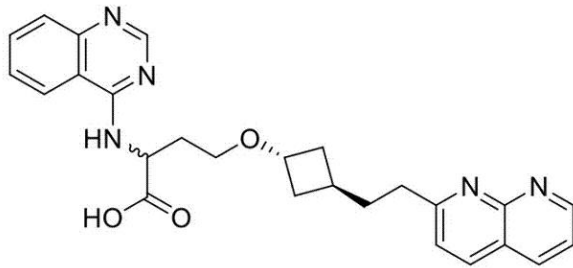
N-(4-(tert-ブチル)ピリミジン-2-イル)-O-(トランス-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 D2 は、4-(tert-ブチル)-2-クロロピリミジン

50

を用いた一般手順 E を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 468.3$ [M+H]⁺、実測値 468.3。

実施例 227、化合物 178

【化 374】



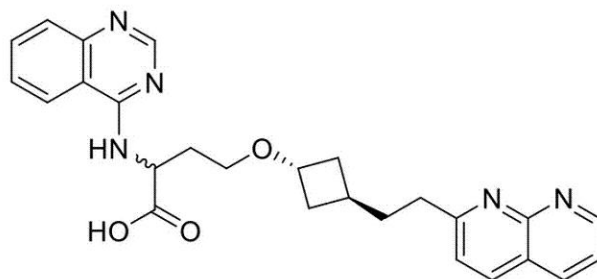
10

【0572】

O-(trans-3-(2-(1,8-naphthylidene-2-yl)ethyl)cyclobutyl)-N-(quinazolin-4-yl)homoserine. 異性体 D1 は、4-クロロキノザリンを用いた一般手順 E に従って、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 462.3$ [M+H]⁺、実測値 462.3。

実施例 228、化合物 178

【化 375】



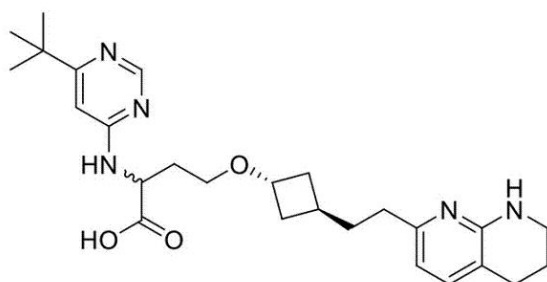
20

【0573】

O-(trans-3-(2-(1,8-naphthylidene-2-yl)ethyl)cyclobutyl)-N-(quinazolin-4-yl)homoserine. 異性体 D2 は、4-クロロキノザリンを用いた一般手順 E に従って、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 462.3$ [M+H]⁺、実測値 462.3。

実施例 229、化合物 186

【化 376】



40

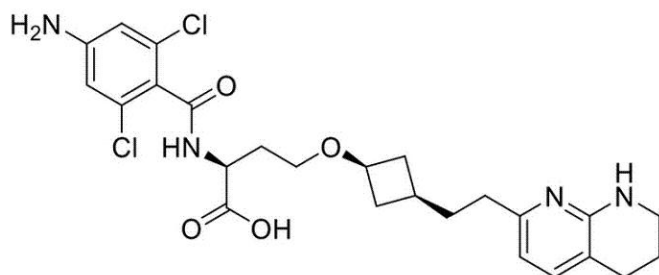
【0574】

N-(6-(tert-butyl)pyrimidin-4-yl)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthylidene-2-yl)ethyl)cyclobutyl)homoserine. 異性体 D2 は、4-(tert-butyl)-6-クロロピリミジンを用いた一般手順 E を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 468.3$ [M+H]⁺、実測値 468.3。

50

実施例 230、化合物 210

【化 377】



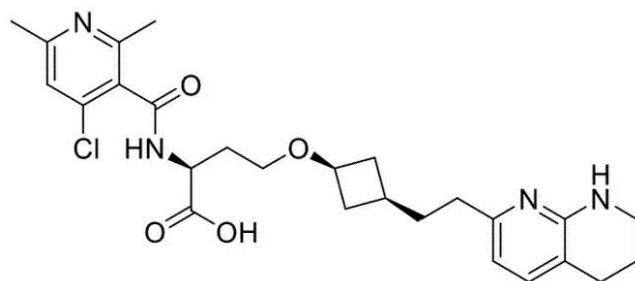
10

【0575】

N-(4-アミノ-2,6-ジクロロベンゾイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E2 は、4-アミノ-2,6-ジクロロ安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 520.2$ 。[M+H]⁺、実測値 521.1。

実施例 231、化合物 211

【化 378】



20

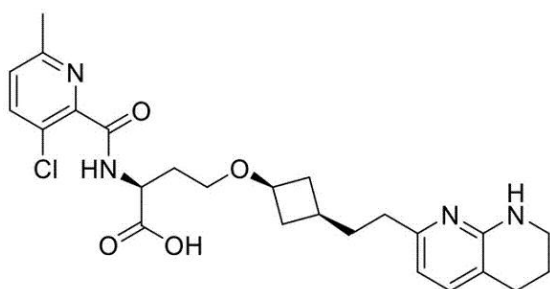
【0576】

N-(4-クロロ-2,6-ジメチルニコチノイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E2 は、4-クロロ-2,6-ジメチルニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 500.2$ 。[M+H]⁺、実測値 501.2。

30

実施例 232、化合物 212

【化 379】



40

【0577】

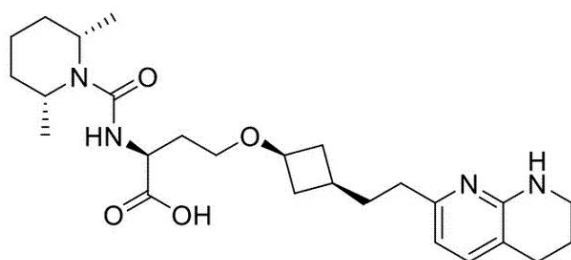
N-(3-クロロ-6-メチルピコリノイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E2 は、3-クロロ-6-メチルピコリン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 486.2$ 。

50

[M+H]⁺、実測値 487.2。

実施例 233、化合物 213

【化 380】



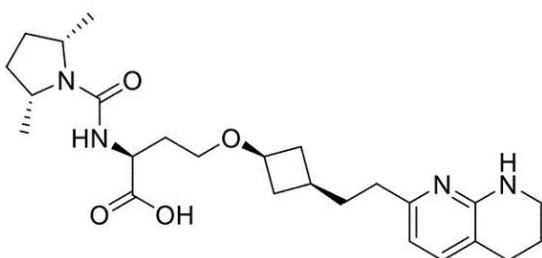
10

【0578】

N-((2R, 6S)-2, 6-ジメチルピペリジン-1-カルボニル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E2 は、(2R, 6S)-2, 6-ジメチルピペリジンを用いた一般手順 G を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 m/z = 472.3。[M+H]⁺、実測値 473.3。

実施例 234、化合物 214

【化 381】



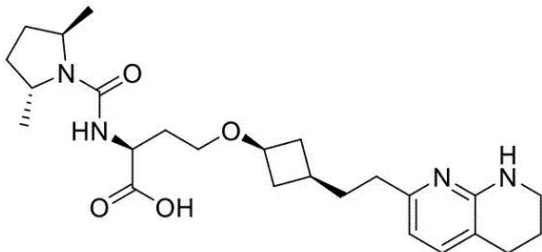
20

【0579】

N-((2R, 5S)-2, 5-ジメチルピロリジン-1-カルボニル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E2 は、(2R, 5S)-2, 5-ジメチルピロリジンを用いた一般手順 G を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 m/z = 458.3。[M+H]⁺、実測値 459.3。

実施例 235、化合物 215

【化 382】



40

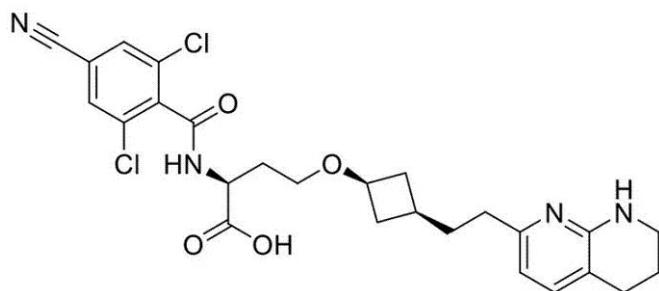
【0580】

N-((2R, 5R)-2, 5-ジメチルピロリジン-1-カルボニル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E2 は、(2R, 5R)-2, 5-ジメチルピロリジンを用いた一般手順 G を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 m/z = 458.3。[M+H]⁺、実測値 459.3。

実施例 236、化合物 216

50

【化 3 8 3】



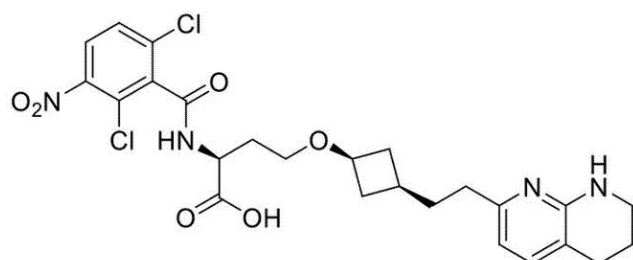
10

【0 5 8 1】

N-(2,6-ジクロロ-4-シアノベンゾイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、2,6-ジクロロ-4-シアノ安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 530.1$ 。[M+H]⁺、実測値 531.1。

実施例 237、化合物 217

【化 3 8 4】



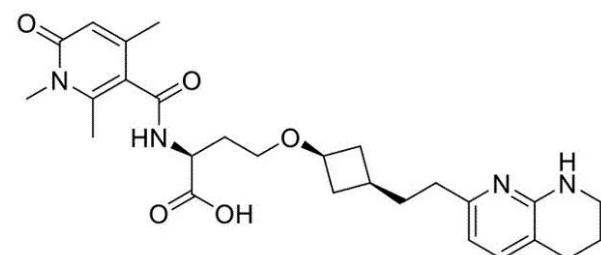
20

【0 5 8 2】

N-(2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゾイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、2,6-ジクロロ-3-ニトロ安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 550.2$ 。[M+H]⁺、実測値 551.2。

実施例 238、化合物 218

【化 3 8 5】



40

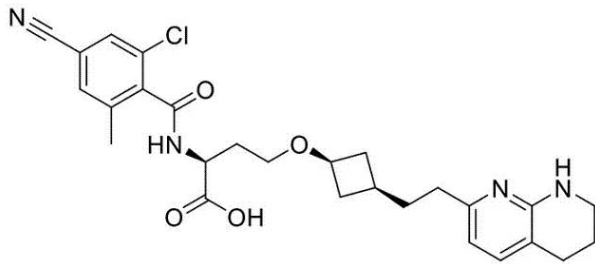
【0 5 8 3】

O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(1,2,4-トリメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、1,2,4-トリメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 496.3$ 。[M+H]⁺、実測値 497.3。

実施例 239、化合物 219

50

【化 3 8 6】



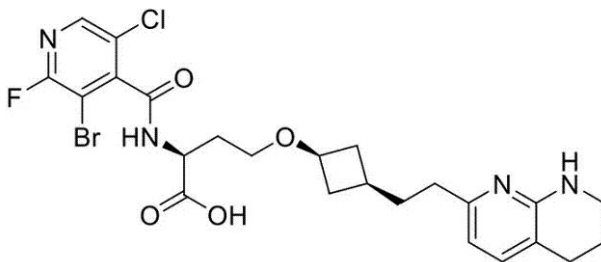
【0 5 8 4】

10

N- (2-クロロ-4-シアノ-6-メチルベンゾイル) -O- ((1R, 3R) -3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリン。異性体 E 2 は、2-クロロ-4-シアノ-6-メチル安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 510.2$ 。[M+H]⁺、実測値 511.2。

実施例 240、化合物 220

【化 3 8 7】



20

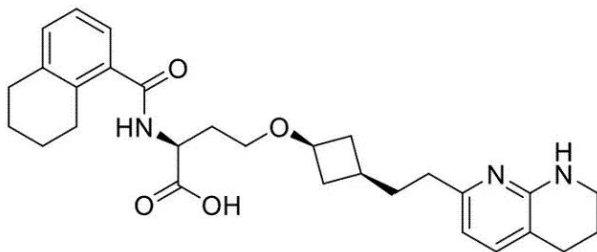
【0 5 8 5】

N- (3-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロイソニコチノイル) -O- ((1R, 3R) -3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -L-ホモセリン。異性体 E 2 は、3-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 568.1$ 。[M+H]⁺、実測値 569.1。

30

実施例 241、化合物 221

【化 3 8 8】



40

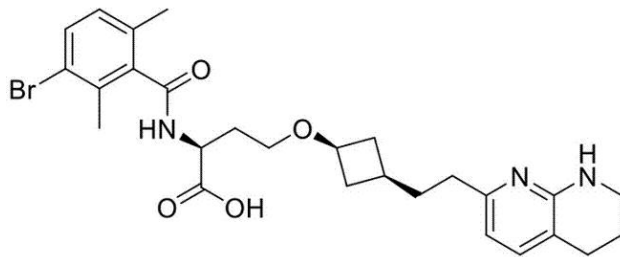
【0 5 8 6】

O- ((1R, 3R) -3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニル) -L-ホモセリン。異性体 E 2 は、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 491.3$ 。[M+H]⁺、実測値 492.3。

実施例 242、化合物 222

50

【化 3 8 9】



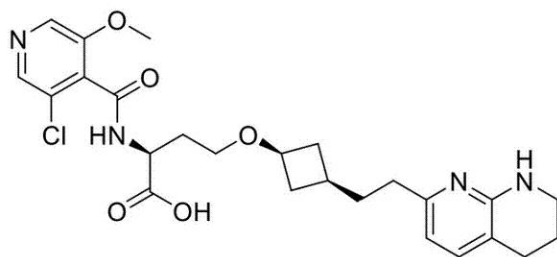
【0 5 8 7】

10

N-（3-ブromo-2，6-ジメチルベンゾイル）-O-（（1R，3R）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体E2は、3-ブromo-2，6-ジメチル安息香酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 543.2$ 。[M+H]⁺、実測値544.2。

実施例243、化合物223

【化 3 9 0】



20

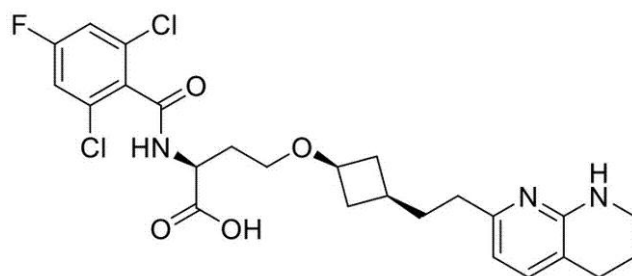
【0 5 8 8】

N-（3-クロロ-5-メトキシイソニコチノイル）-O-（（1R，3R）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体E2は、3-クロロ-5-メトキシイソニコチン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 502.2$ 。[M+H]⁺、実測値503.2。

30

実施例244、化合物224

【化 3 9 1】



40

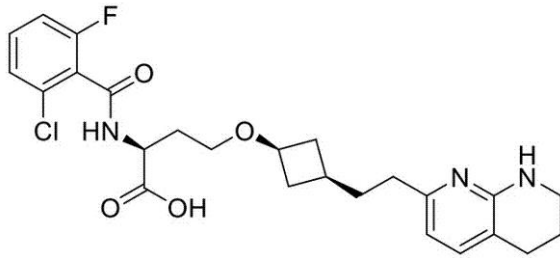
【0 5 8 9】

N-（2，6-ジクロロ-4-フルオロベンゾイル）-O-（（1R，3R）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体E2は、2，6-ジクロロ-4-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 523.1$ 。[M+H]⁺、実測値524.1。

実施例245、化合物225

50

【化 3 9 2】



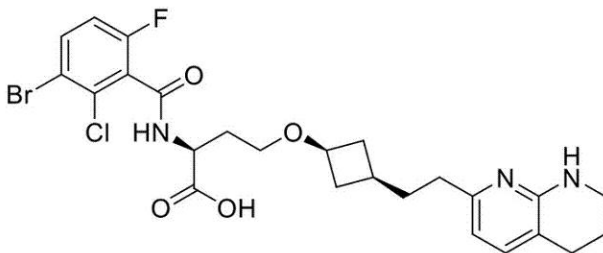
【0 5 9 0】

N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、2-クロロ-6-フルオロ安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 489.2$ 。

[M+H]⁺、実測値 489.9。

実施例 246、化合物 226

【化 3 9 3】

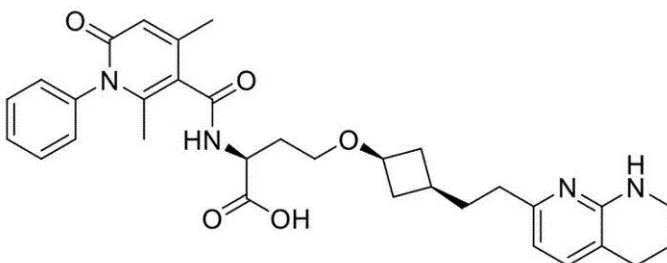


【0 5 9 1】

N-(3-ブromo-2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、3-ブromo-2-クロロ-6-フルオロ安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 567.1$ 。[M+H]⁺、実測値 568.1。

実施例 247、化合物 227

【化 3 9 4】



【0 5 9 2】

N-(2,4-ジメチル-6-オキソ-1-フェニル-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、2,4-ジメチル-6-オキソ-1-フェニル-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 558.3$ 。[M+H]⁺、実測値 559.3。

実施例 248、化合物 228

10

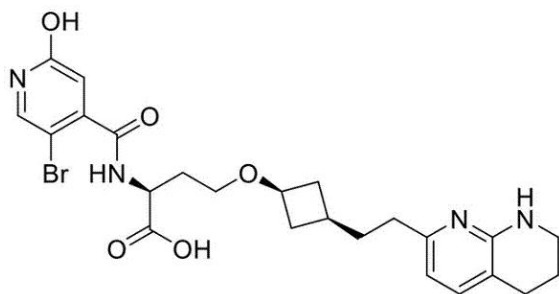
20

30

40

50

【化 3 9 5】



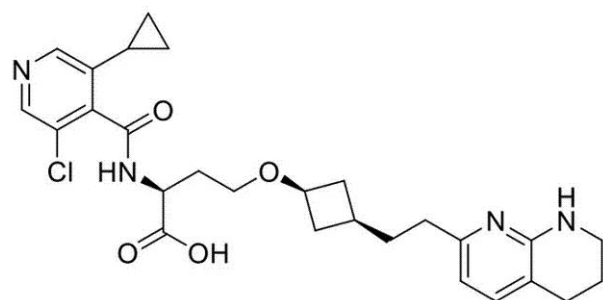
10

【0 5 9 3】

N-（5-ブロモ-2-ヒドロキシイソニコチノイル）-O-（（1R,3R）-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体E2は、5-ブロモ-2-ヒドロキシイソニコチン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 532.1$ 。[M+H]⁺、実測値533.1。

実施例249、化合物229

【化 3 9 6】



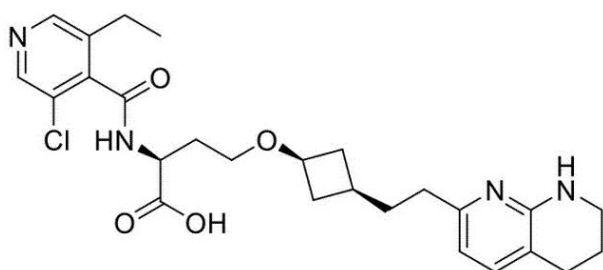
20

【0 5 9 4】

N-（3-クロロ-5-シクロプロピルイソニコチノイル）-O-（（1R,3R）-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体E2は、3-クロロ-5-シクロプロピルイソニコチン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 512.2$ 。[M+H]⁺、実測値513.2。

実施例250、化合物230

【化 3 9 7】



40

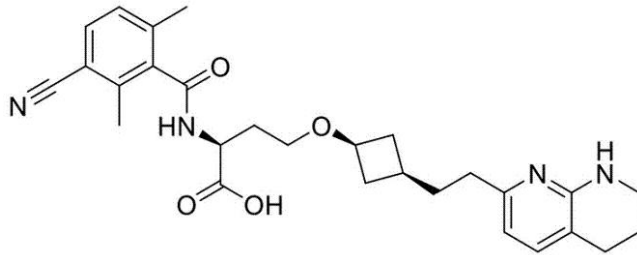
【0 5 9 5】

N-（3-クロロ-5-エチルイソニコチノイル）-O-（（1R,3R）-3-（2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体E2は、3-クロロ-5-エチルイソニコチン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 500.2$ 。[M+H]⁺、実測値501.2。

実施例251、化合物231

50

【化 3 9 8】

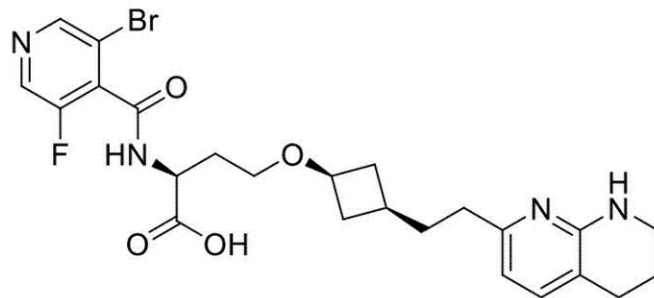


【0 5 9 6】

N-（3-クロロ-5-エチルisonicotinoyl）-O-（（1R, 3R）-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、3-シアノ-2, 6-ジメチル安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 490.2$ 。[M+H]⁺、実測値 491.2。

実施例 252、化合物 232

【化 3 9 9】

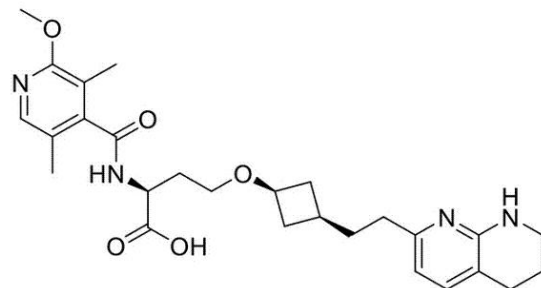


【0 5 9 7】

N-（3-ブロモ-5-フルオロisonicotinoyl）-O-（（1R, 3R）-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、3-ブロモ-5-フルオロisonicotinic acid を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 534.1$ 。[M+H]⁺、実測値 535.1。

実施例 253、化合物 233

【化 4 0 0】

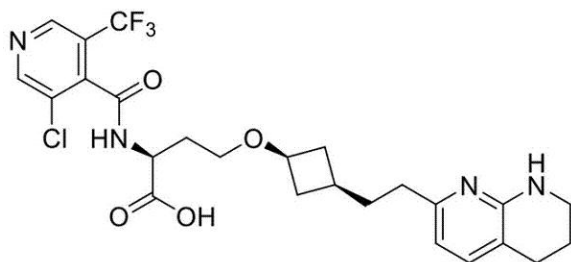


【0 5 9 8】

N-（2-メトキシ-3, 5-ジメチルisonicotinoyl）-O-（（1R, 3R）-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、2-メトキシ-3, 5-ジメチルisonicotinic acid を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 496.2$ 。[M+H]⁺、実測値 497.2。

実施例 254、化合物 234

【化 4 0 1】

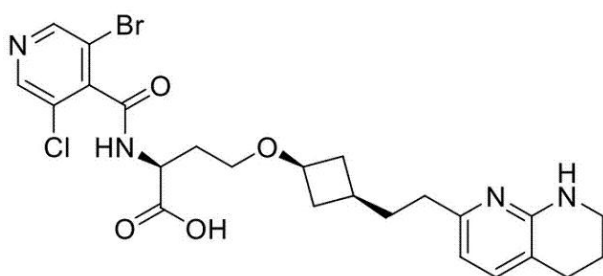


【 0 5 9 9】

N-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)イソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 540.2$ 。[M+H]⁺、実測値 541.2。

実施例 255、化合物 235

【化 4 0 2】

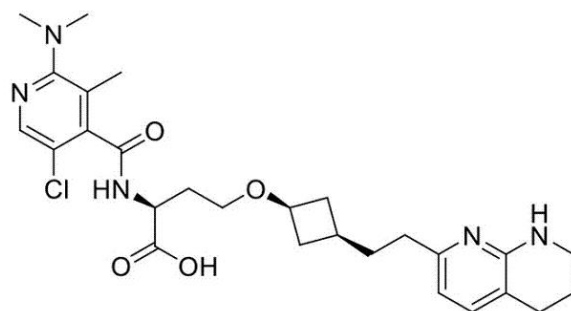


【 0 6 0 0】

N-(3-ブロモ-5-クロロイソニコチノイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、3-ブロモ-5-クロロイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 550.1$ 。[M+H]⁺、実測値 551.1。

実施例 256、化合物 236

【化 4 0 3】

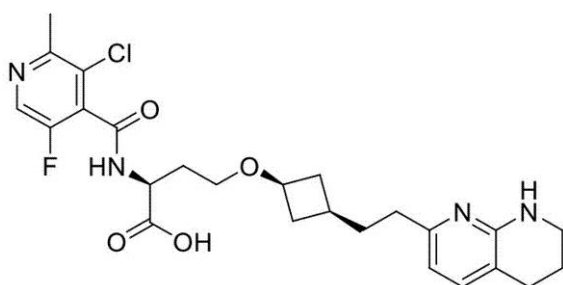


【 0 6 0 1】

N-(5-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルイソニコチノイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、5-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 509.3$ 。[M+H]⁺、実測値 510.2。

実施例 257、化合物 237

【化 404】



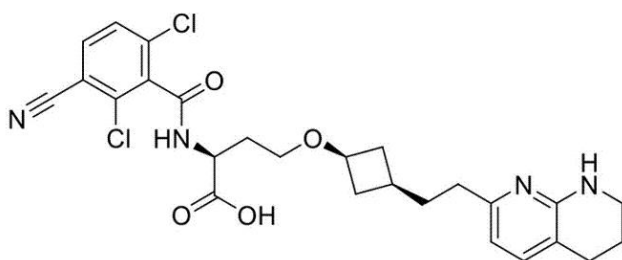
10

【0602】

N-（3-クロロ-5-フルオロ-2-メチルイソニコチノイル）-O-（（1R, 3R）-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体 E2 は、3-クロロ-5-フルオロ-2-メチルイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 504.2$ 。[M+H]⁺、実測値 505.1。

実施例 258、化合物 238

【化 405】



20

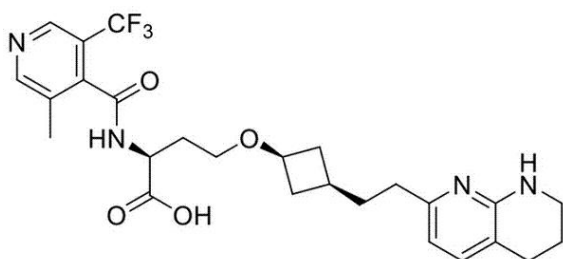
【0603】

N-（2, 6-ジクロロ-3-シアノベンゾイル）-O-（（1R, 3R）-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体 E2 は、2, 6-ジクロロ-3-シアノ安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 530.1$ 。[M+H]⁺、実測値 531.1。

30

実施例 259、化合物 239

【化 406】



40

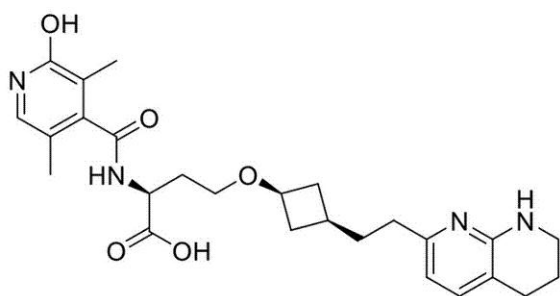
【0604】

N-（3-メチル-5-（トリフルオロメチル）イソニコチノイル）-O-（（1R, 3R）-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体 E2 は、3-メチル-5-（トリフルオロメチル）イソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 520.2$ 。[M+H]⁺、実測値 521.2。

実施例 260、化合物 240

50

【化 4 0 7】



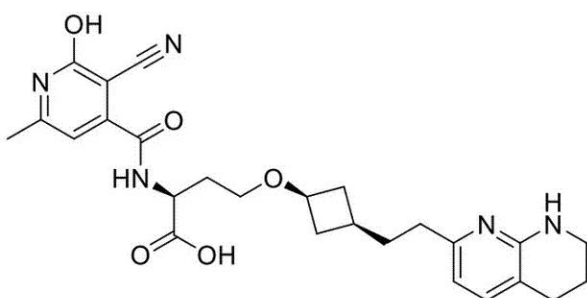
10

【0 6 0 5】

N-(2-ヒドロキシ-3,5-ジメチルイソニコチノイル)-O-((1R,3R)-3-((2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、2-ヒドロキシ-3,5-ジメチルイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 488.2$ 。[M+H]⁺、実測値 483.2。

実施例 261、化合物 241

【化 4 0 8】



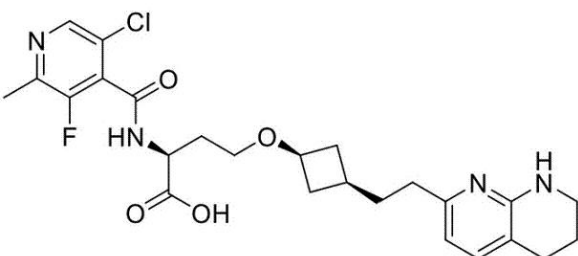
20

【0 6 0 6】

N-(3-シアノ-2-ヒドロキシ-6-メチルイソニコチノイル)-O-((1R,3R)-3-((2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、3-シアノ-2-ヒドロキシ-6-メチルイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 493.2$ 。[M+H]⁺、実測値 494.2。

実施例 262、化合物 242

【化 4 0 9】



40

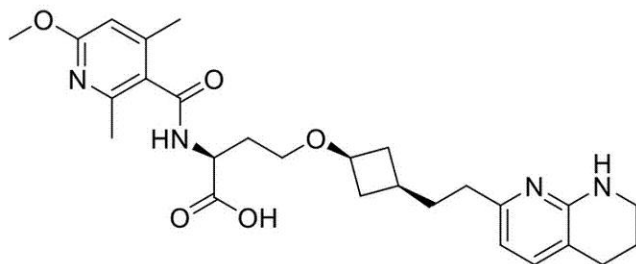
【0 6 0 7】

N-(5-クロロ-3-フルオロ-2-メチルイソニコチノイル)-O-((1R,3R)-3-((2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、5-クロロ-3-フルオロ-2-メチルイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 504.2$ 。[M+H]⁺、実測値 505.2。

実施例 263、化合物 243

50

【化 4 1 0】

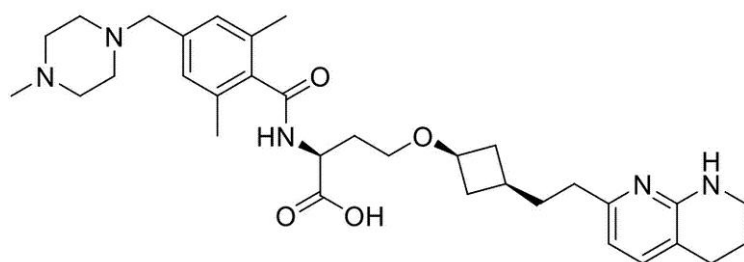


【0 6 0 8】

N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルニコチノイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、6-メトキシ-2,4-ジメチルニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 496.2$ 。[M+H]⁺、実測値 497.2。

実施例 264、化合物 244

【化 4 1 1】

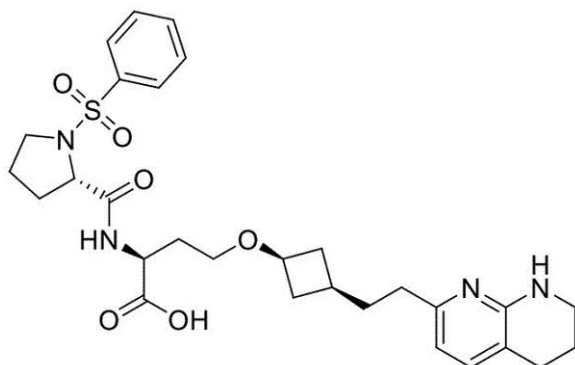


【0 6 0 9】

N-(2,6-ジメチル-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、2,6-ジメチル-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 577.3$ 。[M+H]⁺、実測値 578.3。

実施例 265、化合物 245

【化 4 1 2】



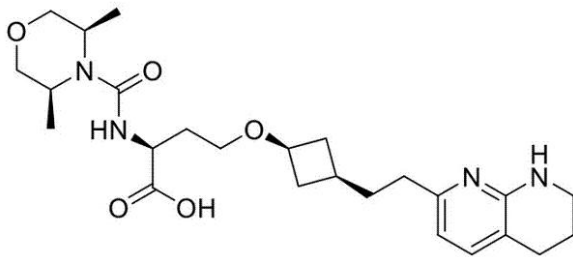
【0 6 1 0】

N-((フェニルスルホニル)-L-プロリル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E 2 は、(フェニルスルホニル)-L-プロリンを用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 570$

． 2。 [M+H]⁺、実測値 571.2。

実施例 266、化合物 246

【化 413】



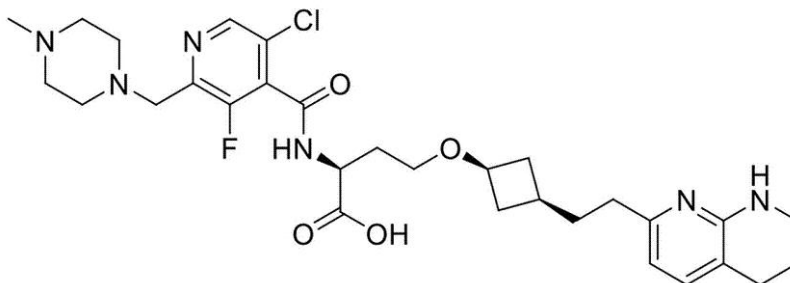
10

【0611】

N-((3R, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E2 は、(3R, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリンを用いた一般手順 G を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 474.3$ 。[M+H]⁺、実測値 475.3。

実施例 267、化合物 247

【化 414】



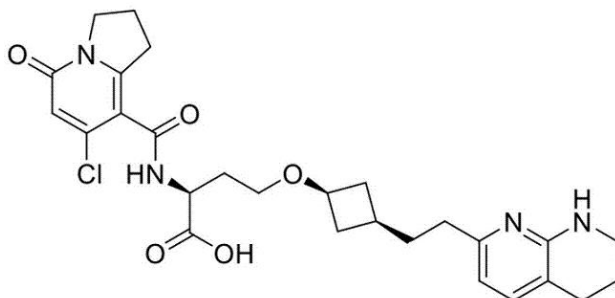
20

【0612】

N-(5-クロロ-3-フルオロ-2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)イソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E2 は、5-クロロ-3-フルオロ-2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 602.3$ 。[M+H]⁺、実測値 603.3。

実施例 268、化合物 248

【化 415】



40

【0613】

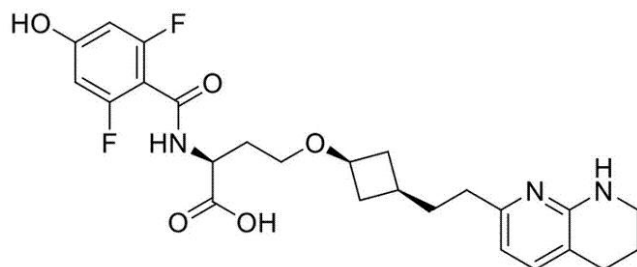
N-(7-クロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-8-カルボニル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E2 は

50

、7-クロロ-5-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロインドリジン-8-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 528.2$ 。[M+H]⁺、実測値529.2。

実施例269、化合物249

【化416】



10

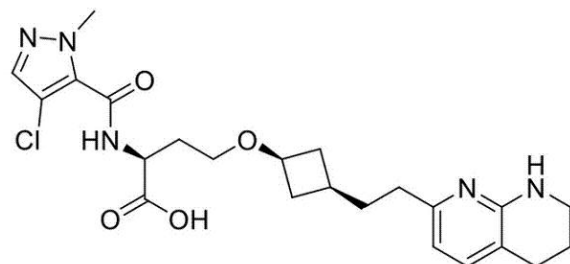
【0614】

N-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体E2は、2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 489.2$ 。[M+H]⁺、実測値490.2。

20

実施例270、化合物250

【化417】



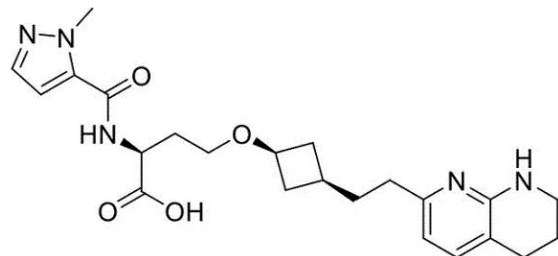
30

【0615】

N-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体E2は、4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 475.2$ 。[M+H]⁺、実測値476.2。

実施例271、化合物251

【化418】



40

【0616】

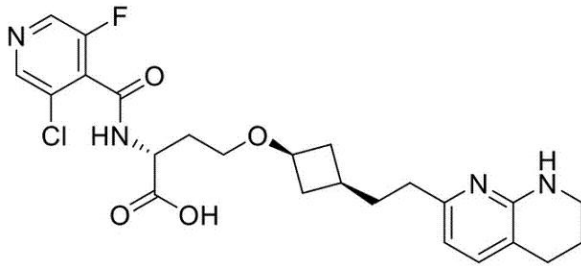
N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体E2は、1-メチル-1H-ピラゾール-5-

50

カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 441.2$ 。[M+H]⁺、実測値 442.2。

実施例 272、化合物 252

【化 419】



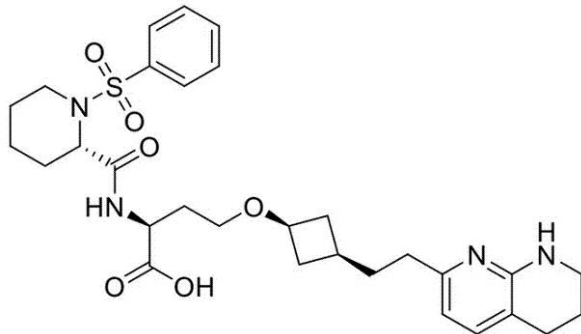
10

【0617】

N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル)-O-((1R, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-D-ホモセリン。異性体 E1 は、3-クロロ-5-フルオロイソニコチン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 490.2$ 。[M+H]⁺、実測値 491.2。

実施例 273、化合物 253

【化 420】



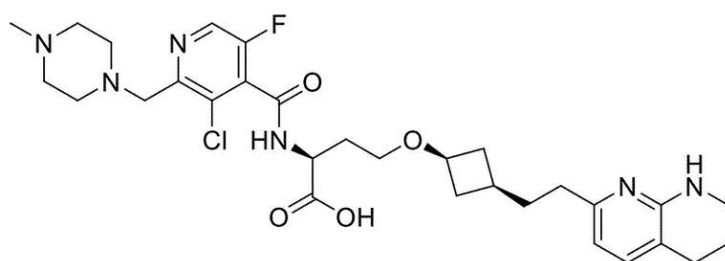
20

【0618】

N-((S)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-2-カルボニル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 E2 は、(S)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-2-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 584.3$ 。[M+H]⁺、実測値 585.2。

実施例 274、化合物 254

【化 421】



30

40

【0619】

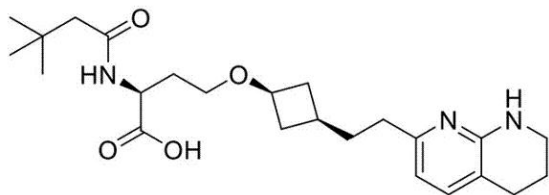
N-(3-クロロ-5-フルオロ-2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)イソニコチノイル)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒ

50

ドロー１，８－ナフチリジン－２－イル）エチル）シクロブチル）－Ｌ－ホモセリン。異性体Ｅ２は、３－クロロ－５－フルオロ－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）イソニコチン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームＥ－２で用いた。ＬＣＭＳ理論値 $m/z = 602.3$ 。[M+H]⁺、実測値603.3。

実施例２７５、化合物２５５

【化４２２】



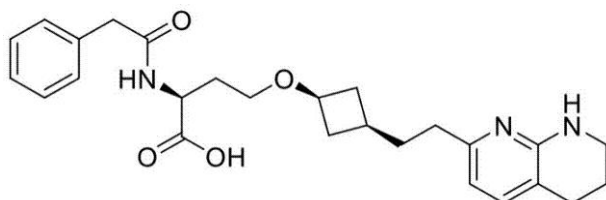
10

【０６２０】

N－（３，３－ジメチルブタノイル）－Ｏ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（２－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）エチル）シクロブチル）－Ｌ－ホモセリン。異性体Ｅ２は、３，３－ジメチルブタン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームＥ－２で用いた。ＬＣＭＳ理論値 $m/z = 431.3$ 。[M+H]⁺、実測値432.3。

実施例２７６、化合物２５６

【化４２３】



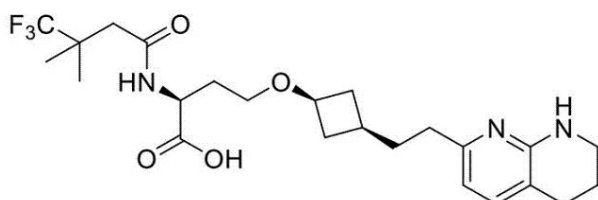
20

【０６２１】

N－（２－フェニルアセチル）－Ｏ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（２－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）エチル）シクロブチル）－Ｌ－ホモセリン。異性体Ｅ２は、２－フェニル酢酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームＥ－２で用いた。ＬＣＭＳ理論値 $m/z = 451.3$ 。[M+H]⁺、実測値452.3。

実施例２７７、化合物２５７

【化４２４】



30

40

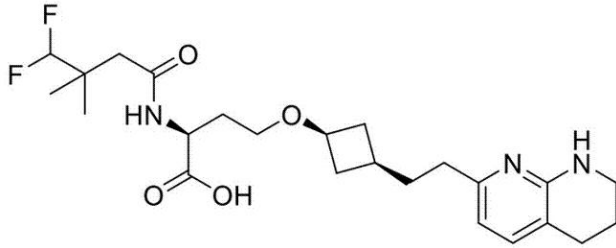
【０６２２】

O－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（２－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）エチル）シクロブチル）－N－（４，４，４－トリフルオロ－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｌ－ホモセリン。異性体Ｅ２は、４，４，４－トリフルオロ－３，３－ジメチルブタン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームＥ－２で用いた。ＬＣＭＳ理論値 $m/z = 485.3$ 。[M+H]⁺、実測値486.3。

実施例２７８、化合物２５８

50

【化 4 2 5】

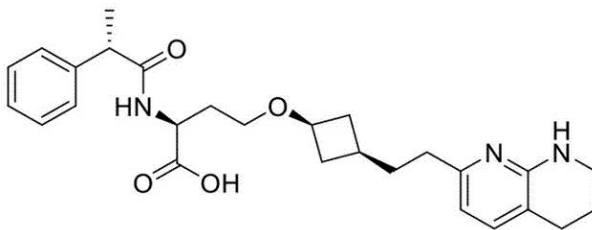


【0 6 2 3】

N-（4，4-ジフルオロ-3，3-ジメチルブタノイル）-O-（（1R，3R）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体E2は、4，4-ジフルオロ-3，3-ジメチルブタン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 467.3$ 。[M+H]⁺、実測値468.3。

実施例279、化合物259

【化 4 2 6】

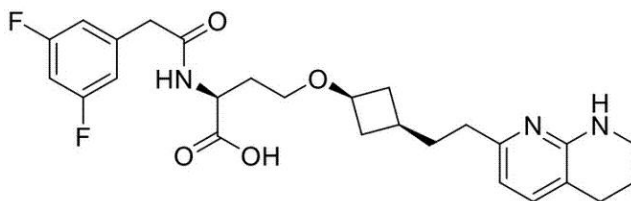


【0 6 2 4】

N-（（S）-2-フェニルプロパノイル）-O-（（1R，3R）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体E2は、（S）-2-フェニルプロパン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 465.3$ 。[M+H]⁺、実測値466.3。

実施例280、化合物260

【化 4 2 7】



【0 6 2 5】

N-（2-（3，5-ジフルオロフェニル）アセチル）-O-（（1R，3R）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体E2は、2-（3，5-ジフルオロフェニル）酢酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームE-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 487.2$ 。[M+H]⁺、実測値488.2。

実施例281、化合物261

10

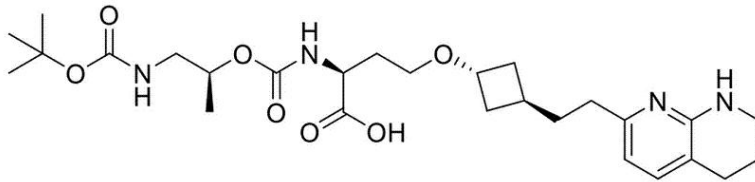
20

30

40

50

【化 4 2 8】

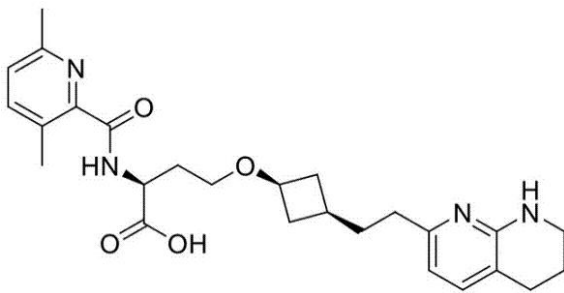


【0 6 2 6】

N-((S)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)propan-2-yl)oxy-carbonyl-(1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-tetrahydro-1, 8-naphthylidene-2-yl)ethyl)cyclobutyl-L-homoserine. 異性体 D 2 は、(S)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)propan-2-yl炭酸水素を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 534.3$ 。[M+H]⁺、実測値 535.3。

実施例 282、化合物 262

【化 4 2 9】

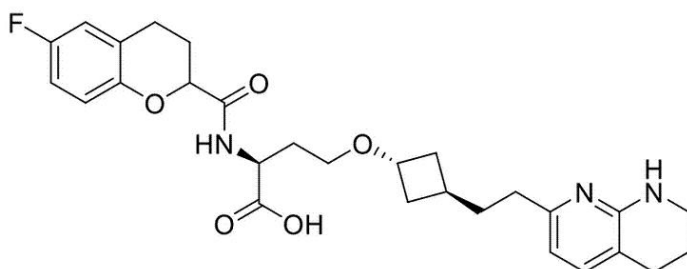


【0 6 2 7】

N-(3, 6-dimethylpicolinoyl)-O-((1R, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-tetrahydro-1, 8-naphthylidene-2-yl)ethyl)cyclobutyl-L-homoserine. 異性体 D 2 は、3, 6-dimethylpicolinic acid を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 466.3$ 。[M+H]⁺、実測値 467.3。

実施例 283、化合物 263

【化 4 3 0】



【0 6 2 8】

N-(6-fluorochroman-2-carbonyl)-O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-tetrahydro-1, 8-naphthylidene-2-yl)ethyl)cyclobutyl-L-homoserine. 異性体 D 2 は、6-fluorochroman-2-carboxylic acid を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 511.3$ 。[M+H]⁺、実測値 512.3。

実施例 284、化合物 264

10

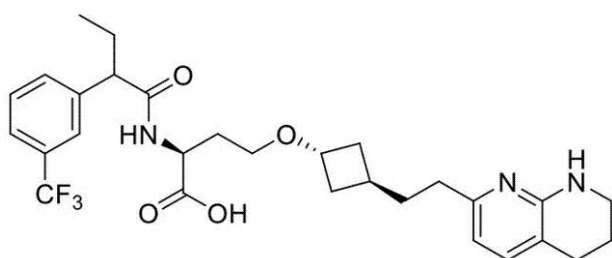
20

30

40

50

【化 4 3 1】

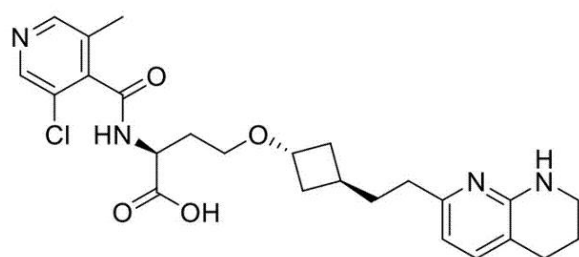


【0 6 2 9】

O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタノイル)-L-ホモセリン。異性体D 2は、2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 547.3$ 。[M+H]⁺、実測値548.3。

実施例285、化合物265

【化 4 3 2】

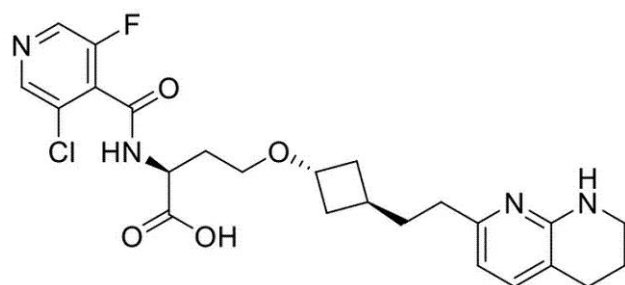


【0 6 3 0】

N-(3-クロロ-5-メチルイソニコチノイル)-O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体D 2は、3-クロロ-5-メチルイソニコチン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 486.2$ 。[M+H]⁺、実測値487.2。

実施例286、化合物266

【化 4 3 3】

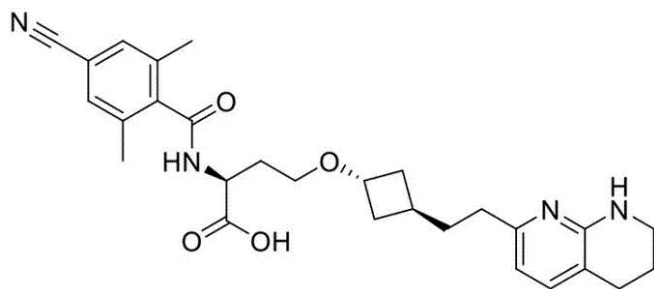


【0 6 3 1】

N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル)-O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体D 2は、3-クロロ-5-フルオロイソニコチン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 490.2$ 。[M+H]⁺、実測値491.2。

実施例287、化合物267

【化 4 3 4】



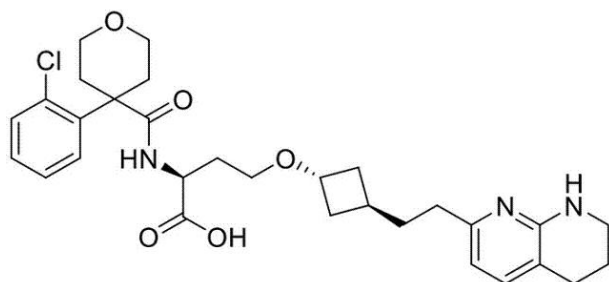
10

【0 6 3 2】

N-（4-シアノ-2，6-ジメチルベンゾイル）-O-（（1S，3S）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体D 2は、4-シアノ-2，6-ジメチル安息香酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 490.3$ 。[M+H]⁺、実測値491.3。

実施例288、化合物268

【化 4 3 5】



20

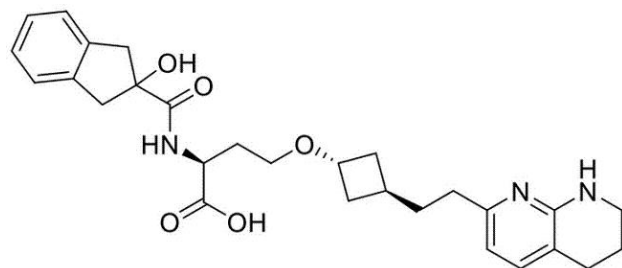
【0 6 3 3】

N-（4-（2-クロロフェニル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル）-O-（（1S，3S）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体D 2は、4-（2-クロロフェニル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 555.3$ 。[M+H]⁺、実測値556.3。

30

実施例289、化合物269

【化 4 3 6】



40

【0 6 3 4】

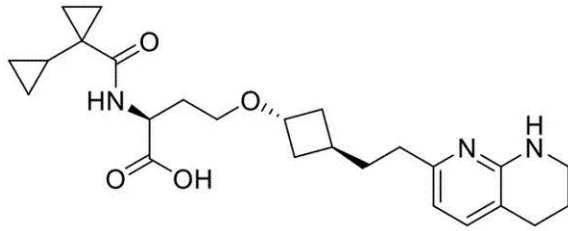
N-（2-ヒドロキシ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボニル）-O-（（1S，3S）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体D 2は、2-ヒドロキシ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 493.3$ 。[M+H]⁺、実測

50

値 494.2。

実施例 290、化合物 270

【化 437】



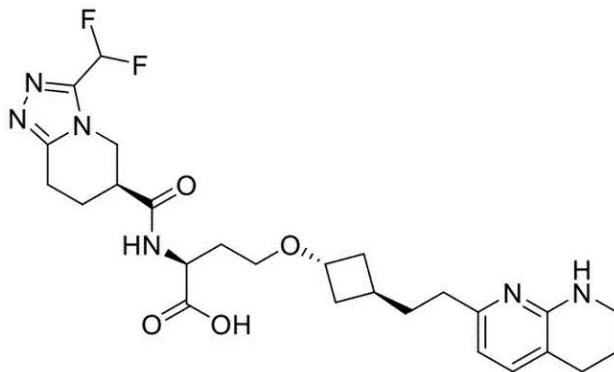
10

【0635】

N-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 D2 は、[1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 441.3$ 。[M+H]⁺、実測値 442.3。

実施例 291、化合物 271

【化 438】



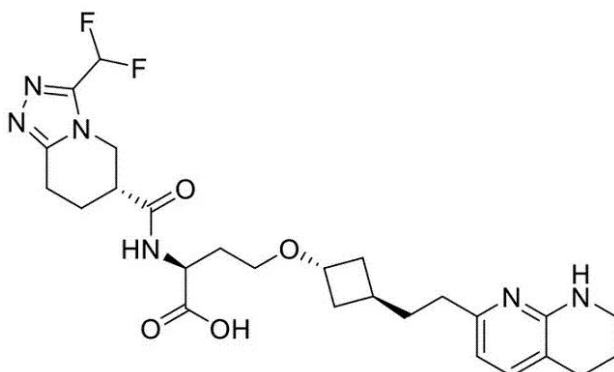
20

【0636】

N-((S)-3-(ジフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニル)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体 D2 は、3-(ジフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 532.3$ 。[M+H]⁺、実測値 533.3。

実施例 292、化合物 272

【化 439】



40

50

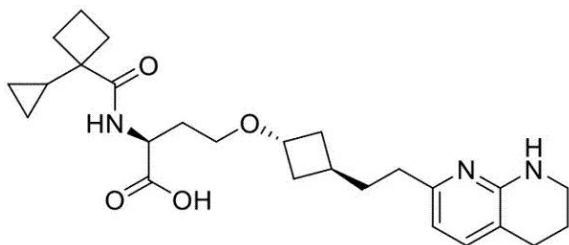
【0637】

N-((R)-3-(ジフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニル)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体D2は、3-(ジフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 532.3$ 。[M+H]⁺、実測値533.3。

実施例293、化合物273

【化440】

10



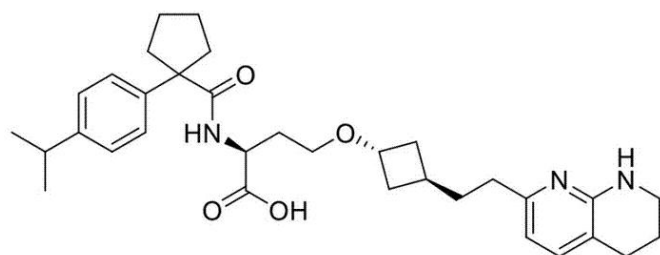
【0638】

N-(1-シクロプロピルシクロブタン-1-カルボニル)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体D2は、1-シクロプロピルシクロブタン-1-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 455.3$ 。[M+H]⁺、実測値456.3。

実施例294、化合物274

【化441】

20



30

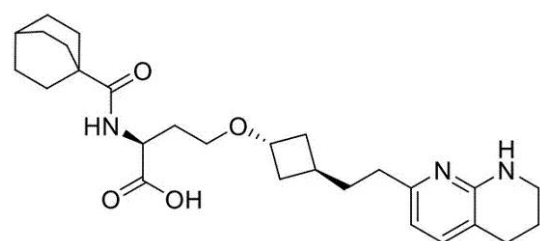
【0639】

N-(1-(4-イソプロピルフェニル)シクロペンタン-1-カルボニル)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体D2は、1-(4-イソプロピルフェニル)シクロペンタン-1-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 547.3$ 。[M+H]⁺、実測値548.3。

実施例295、化合物275

【化442】

40



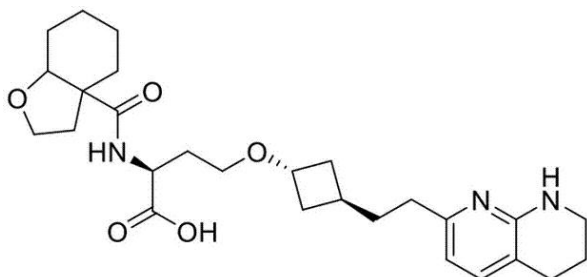
50

【0640】

N-（ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-カルボニル）-O-（（1S, 3S）-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体D2は、ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 469.3$ 。[M+H]⁺、実測値470.3。

実施例296、化合物276

【化443】



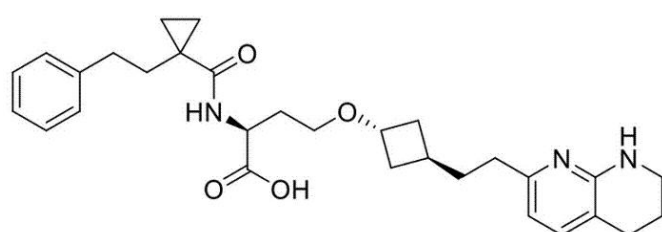
10

【0641】

N-（オクタヒドロベンゾフラン-3a-カルボニル）-O-（（1S, 3S）-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体D2は、オクタヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 485.3$ 。[M+H]⁺、実測値486.3。

実施例297、化合物277

【化444】



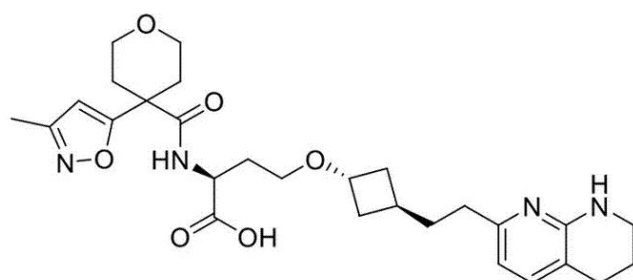
30

【0642】

N-（1-フェネチルシクロプロパン-1-カルボニル）-O-（（1S, 3S）-3-（2-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）-L-ホモセリン。異性体D2は、1-フェネチルシクロプロパン-1-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 505.3$ 。[M+H]⁺、実測値506.3。

実施例298、化合物278

【化445】



40

【0643】

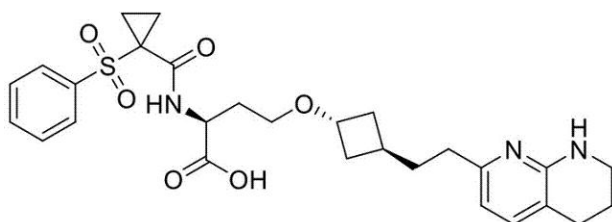
N-（4-（3-メチルイソキサゾール-5-イル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4

50

ーカルボニル)ーOー((1*S*, 3*S*)ー3ー(2ー(5, 6, 7, 8ーテトラヒドロー1, 8ーナフチリジンー2ーイル)エチル)シクロブチル)ーLーホモセリン。異性体D2は、4ー(3ーメチルイソキサゾールー5ーイル)テトラヒドロー2*H*ーピランー4ーカルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームDー2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 526.3$ 。[M+H]⁺、実測値527.1。

実施例299、化合物279

【化446】



10

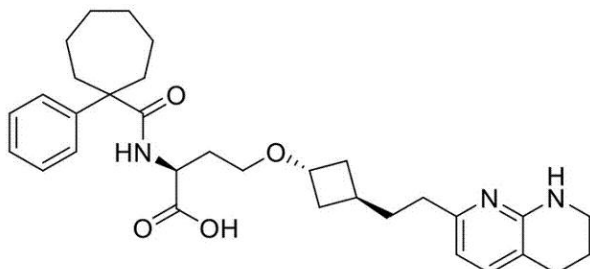
【0644】

Nー(1ー(フェニルスルホニル)シクロプロパンー1ーカルボニル)ーOー((1*S*, 3*S*)ー3ー(2ー(5, 6, 7, 8ーテトラヒドロー1, 8ーナフチリジンー2ーイル)エチル)シクロブチル)ーLーホモセリン。異性体D2は、1ー(フェニルスルホニル)シクロプロパンー1ーカルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームDー2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 541.2$ 。[M+H]⁺、実測値542.2。

20

実施例300、化合物280

【化447】



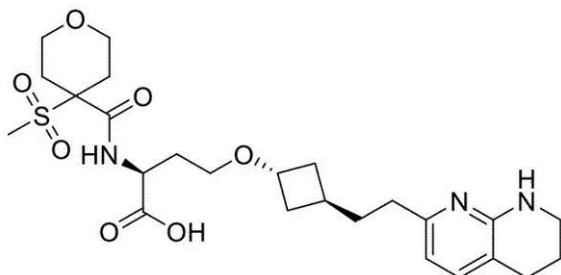
30

【0645】

Nー(1ーフェニルシクロヘプタンー1ーカルボニル)ーOー((1*S*, 3*S*)ー3ー(2ー(5, 6, 7, 8ーテトラヒドロー1, 8ーナフチリジンー2ーイル)エチル)シクロブチル)ーLーホモセリン。異性体D2は、1ーフェニルシクロヘプタンー1ーカルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームDー2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 533.3$ 。[M+H]⁺、実測値534.3。

実施例301、化合物281

【化448】



40

【0646】

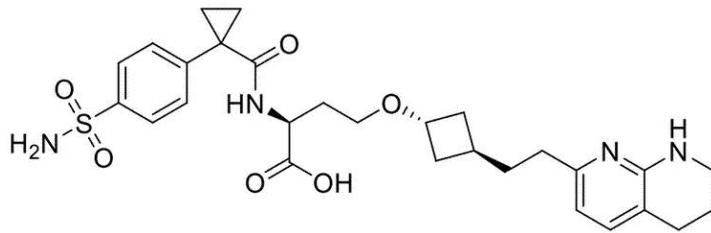
Nー(4ー(メチルスルホニル)テトラヒドロー2*H*ーピランー4ーカルボニル)ーOー((1*S*, 3*S*)ー3ー(2ー(5, 6, 7, 8ーテトラヒドロー1, 8ーナフチリジンー2ーイル)エチル)シクロブチル)ーLーホモセリン。異性体D2は、4ー(メチル

50

スルホニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 523.2$ 。[M+H]⁺、実測値524.2。

実施例302、化合物282

【化449】



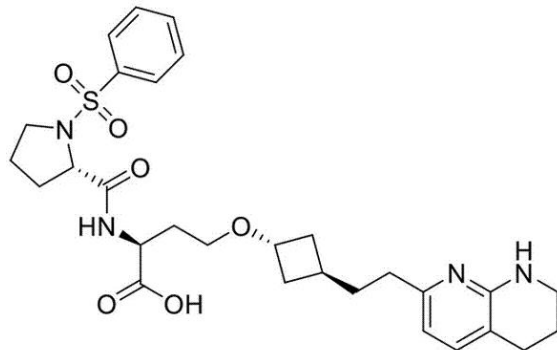
10

【0647】

N-(1-(4-スルファモイルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル)-O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体D2は、1-(4-スルファモイルフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 556.2$ 。[M+H]⁺、実測値557.2。

実施例303、化合物283

【化450】



20

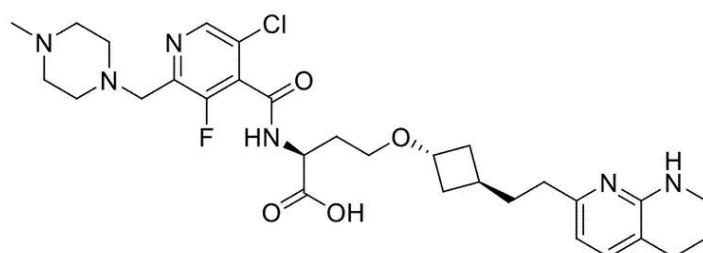
30

【0648】

N-((フェニルスルホニル)-L-プロリル)-O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-L-ホモセリン。異性体D2は、(フェニルスルホニル)-L-プロリンを用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームD-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 570.2$ 。[M+H]⁺、実測値571.2。

実施例304、化合物284

【化451】



40

【0649】

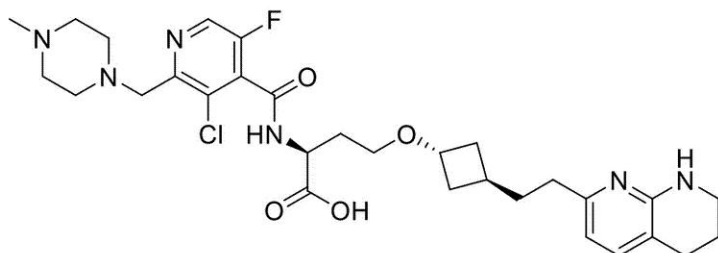
N-(5-クロロ-3-フルオロ-2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)イソニコチノイル)-O-((1S, 3S)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒ

50

ドロー１，８－ナフチリジン－２－イル）エチル）シクロブチル）－Ｌ－ホモセリン。異性体Ｄ２は、５－クロロ－３－フルオロ－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）イソニコチン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームＤ－２で用いた。ＬＣＭＳ理論値 $m/z = 602.3$ 。[M+H]⁺、実測値603.3。

実施例３０５、化合物２８５

【化４５２】



10

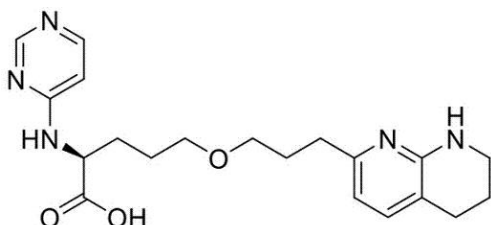
【０６５０】

N－（３－クロロ－５－フルオロ－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）イソニコチノイル）－Ｏ－（（１*S*，３*S*）－３－（２－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）エチル）シクロブチル）－Ｌ－ホモセリン。異性体Ｄ２は、３－クロロ－５－フルオロ－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）イソニコチン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームＤ－２で用いた。ＬＣＭＳ理論値 $m/z = 602.3$ 。[M+H]⁺、実測値603.3。

20

実施例３０６、化合物２８６

【化４５３】



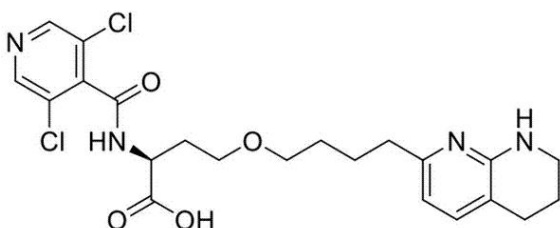
30

【０６５１】

（*S*）－２－（ピリミジン－４－イルアミノ）－５－（３－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）プロポキシ）ペンタン酸。実施例２の中間体２ｉとの反応を修飾して、２－エチルブタン酸を４－クロロピリミジンおよび炭酸水素ナトリウムで置換することによって調製した。ＬＣＭＳ理論値 $m/z = 385.2$ 。[M+H]⁺、実測値386.2。

実施例３０７、化合物２８７

【化４５４】



40

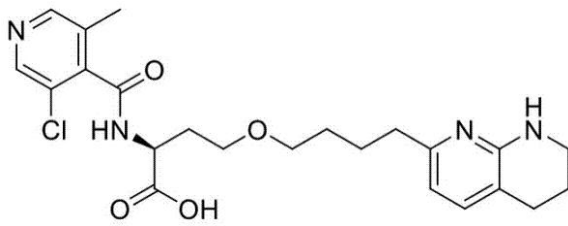
【０６５２】

N－（３，５－ジクロロイソニコチノイル）－Ｏ－（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）－Ｌ－ホモセリン。異性体Ｆ２は、３，５－ジクロロイソニコチン酸を用いた一般手順Ⅰを使用して、一般スキームＦ－２で用いた。ＬＣＭＳ理論値 $m/z = 480.1$ 。[M+H]⁺、実測値481.1。

50

実施例 308、化合物 288

【化 455】

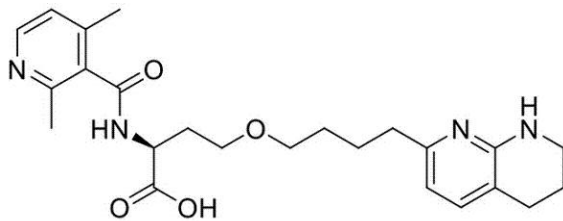


【0653】

N-(3-クロロ-5-メチルイソニコチノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体 F2 は、3-クロロ-5-メチルイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 460.2$ 。[M+H]⁺、実測値 461.2。

実施例 309、化合物 289

【化 456】

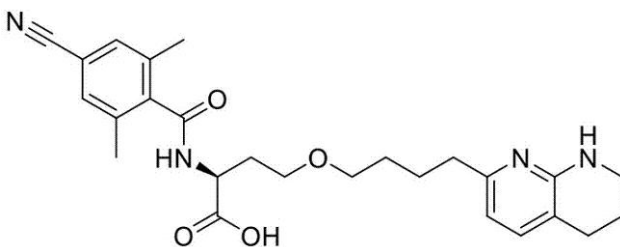


【0654】

N-(2,4-ジメチルニコチノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体 F2 は、2,4-ジメチルニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 440.2$ 。[M+H]⁺、実測値 441.2。

実施例 310、化合物 290

【化 457】



【0655】

N-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンゾイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体 F2 は、4-シアノ-2,6-ジメチル安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 464.2$ 。[M+H]⁺、実測値 465.3。

実施例 311、化合物 291

10

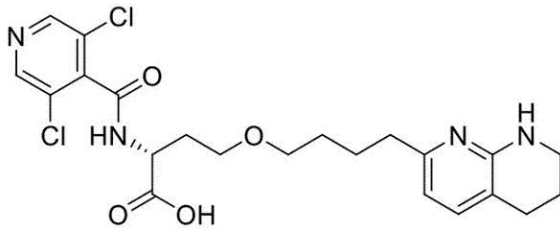
20

30

40

50

【化 4 5 8】

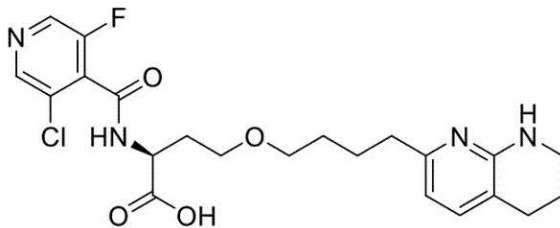


【0 6 5 6】

N-(3,5-ジクロロイソニコチノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-D-ホモセリン。異性体 F 1 は、3,5-ジクロロイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 480.1$ 。[M+H]⁺、実測値 481.1。

実施例 3 1 2、化合物 2 9 2

【化 4 5 9】

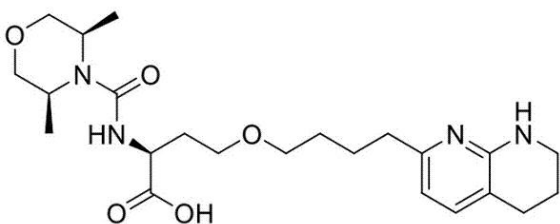


【0 6 5 7】

N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体 F 2 は、3-クロロ-5-フルオロイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 464.2$ 。[M+H]⁺、実測値 465.1。

実施例 3 1 3、化合物 2 9 3

【化 4 6 0】



【0 6 5 8】

N-((3R,5S)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体 F 2 は、(3R,5S)-3,5-ジメチルモルホリンを用いた一般手順 G を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 448.3$ 。[M+H]⁺、実測値 449.3。

実施例 3 1 4、化合物 2 9 4

10

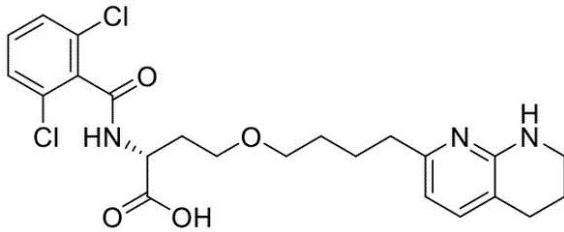
20

30

40

50

【化 4 6 1】

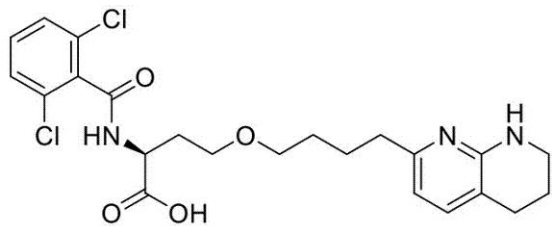


【0 6 5 9】

N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-D-ホモセリン。異性体 F 1 は、2,6-ジクロロ安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 479.1$ 。[M+H]⁺、実測値 480.1。

実施例 315、化合物 295

【化 4 6 2】

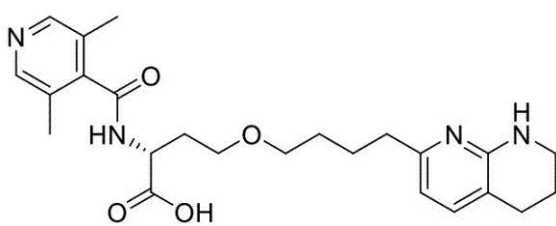


【0 6 6 0】

N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体 F 2 は、2,6-ジクロロ安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 479.1$ 。[M+H]⁺、実測値 480.1。

実施例 316、化合物 296

【化 4 6 3】

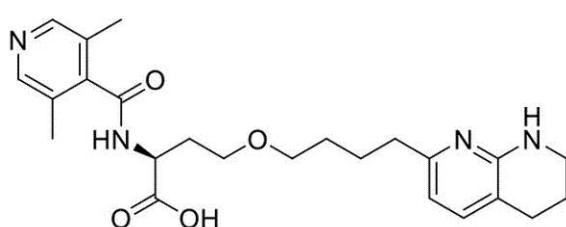


【0 6 6 1】

N-(3,5-ジメチルイソニコチノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-D-ホモセリン。異性体 F 1 は、3,5-ジメチルイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 440.2$ 。[M+H]⁺、実測値 441.2。

実施例 317、化合物 297

【化 4 6 4】



10

20

30

40

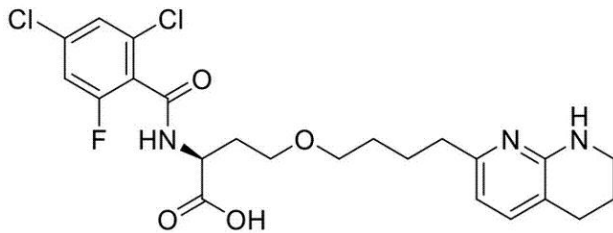
50

【0662】

N-(3,5-ジメチルイソニコチノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体F2は、3,5-ジメチルイソニコチン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームF-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 440.2$ 。[M+H]⁺、実測値441.2。

実施例318、化合物298

【化465】



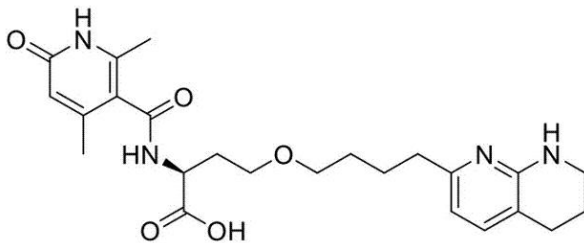
10

【0663】

N-(2,4-ジクロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体F2は、2,4-ジクロロ-6-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームF-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 497.1$ [M+H]⁺、実測値498.1。

実施例319、化合物299

【化466】



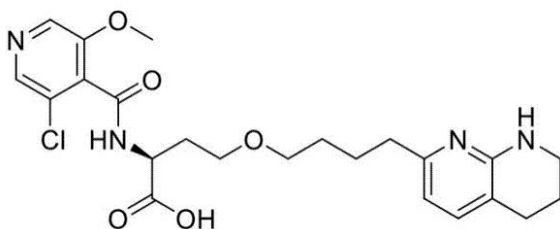
30

【0664】

N-(2,4-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体F2は、2,4-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般スキームF-2で用いた。LCMS理論値 $m/z = 456.2$ 。[M+H]⁺、実測値457.2。

実施例320、化合物300

【化467】



40

【0665】

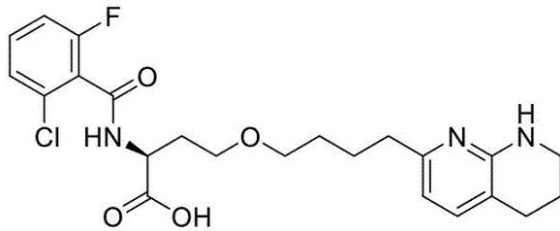
N-(3-クロロ-5-メトキシイソニコチノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体F2は、3-クロロ-5-メトキシイソニコチン酸を用いた一般手順Iを使用して、一般ス

50

キーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 476.2$ 。[M+H]⁺、実測値 477.1。

実施例 321、化合物 301

【化 468】



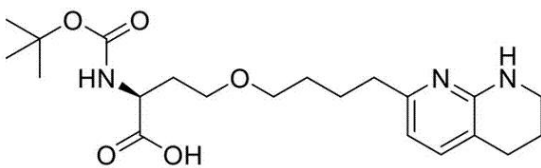
10

【0666】

N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体 F2 は、2-クロロ-6-フルオロ安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 463.2$ 。[M+H]⁺、実測値 464.2。

実施例 322、化合物 302

【化 469】



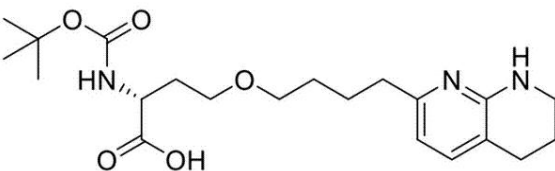
20

【0667】

N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体 F2 は、一般手順 N を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 421.2$ 。[M+H]⁺、実測値 422.2。

実施例 323、化合物 303

【化 470】



30

【0668】

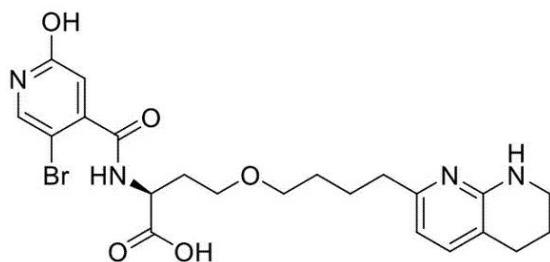
N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-D-ホモセリン。異性体 F1 は、一般手順 N を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 421.2$ 。[M+H]⁺、実測値 422.2。

実施例 324、化合物 304

40

50

【化 4 7 1】

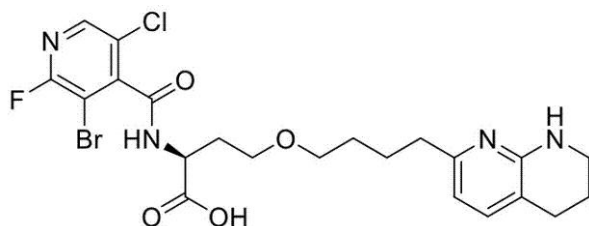


【0 6 6 9】

N-(5-ブロモ-2-ヒドロキシイソニコチノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体 F 2 は、5-ブロモ-2-ヒドロキシイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 506.1$ 。[M+H]⁺、実測値 507.1。

実施例 3 2 5、化合物 3 0 5

【化 4 7 2】



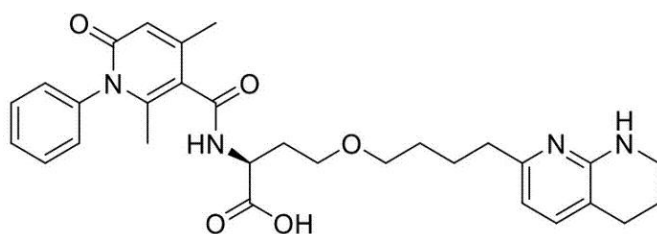
【0 6 7 0】

N-(3-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロイソニコチノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体 F 2 は、3-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 542.1$ 。

[M+H]⁺、実測値 543.1。

実施例 3 2 6、化合物 3 0 6

【化 4 7 3】



【0 6 7 1】

N-(2,4-ジメチル-6-オキソフェニル-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体 F 2 は、2,4-ジメチル-6-オキソフェニル-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 532.3$ 。[M+H]⁺、実測値 533.3。

実施例 3 2 7、化合物 3 0 7

10

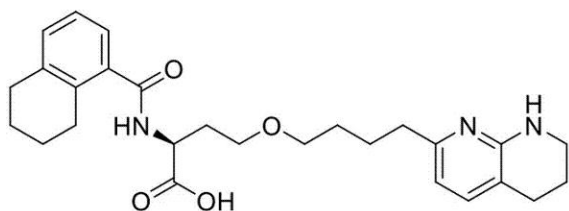
20

30

40

50

【化 4 7 4】

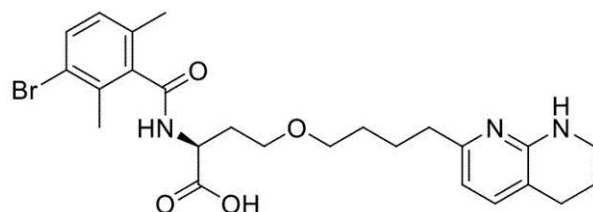


【0 6 7 2】

O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニル) -L-ホモセリン。異性体 F 2 は、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 465.3$ 。[M+H]⁺、実測値 466.2。

実施例 328、化合物 308

【化 4 7 5】

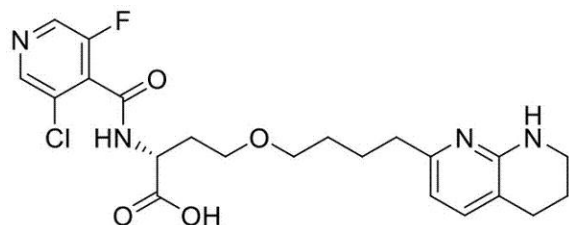


【0 6 7 3】

N- (3-ブromo-2, 6-ジメチルベンゾイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -L-ホモセリン。異性体 F 2 は、3-ブromo-2, 6-ジメチル安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 517.2$ 。[M+H]⁺、実測値 518.2。

実施例 329、化合物 309

【化 4 7 6】



【0 6 7 4】

N- (3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル) -O- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) -D-ホモセリン。異性体 F 1 は、3-クロロ-5-フルオロイソニコチン酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 464.1$ 。[M+H]⁺、実測値 465.1。

実施例 330、化合物 310

10

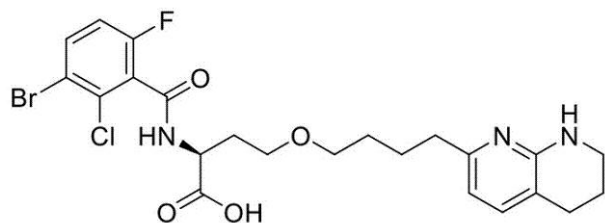
20

30

40

50

【化 4 7 7】



【0 6 7 5】

N-(3-ブロモ-2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。異性体 F 2 は、3-ブロモ-2-クロロ-6-フルオロ安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム F-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 541.1$ 。[M+H]⁺、実測値 542.1。

10

20

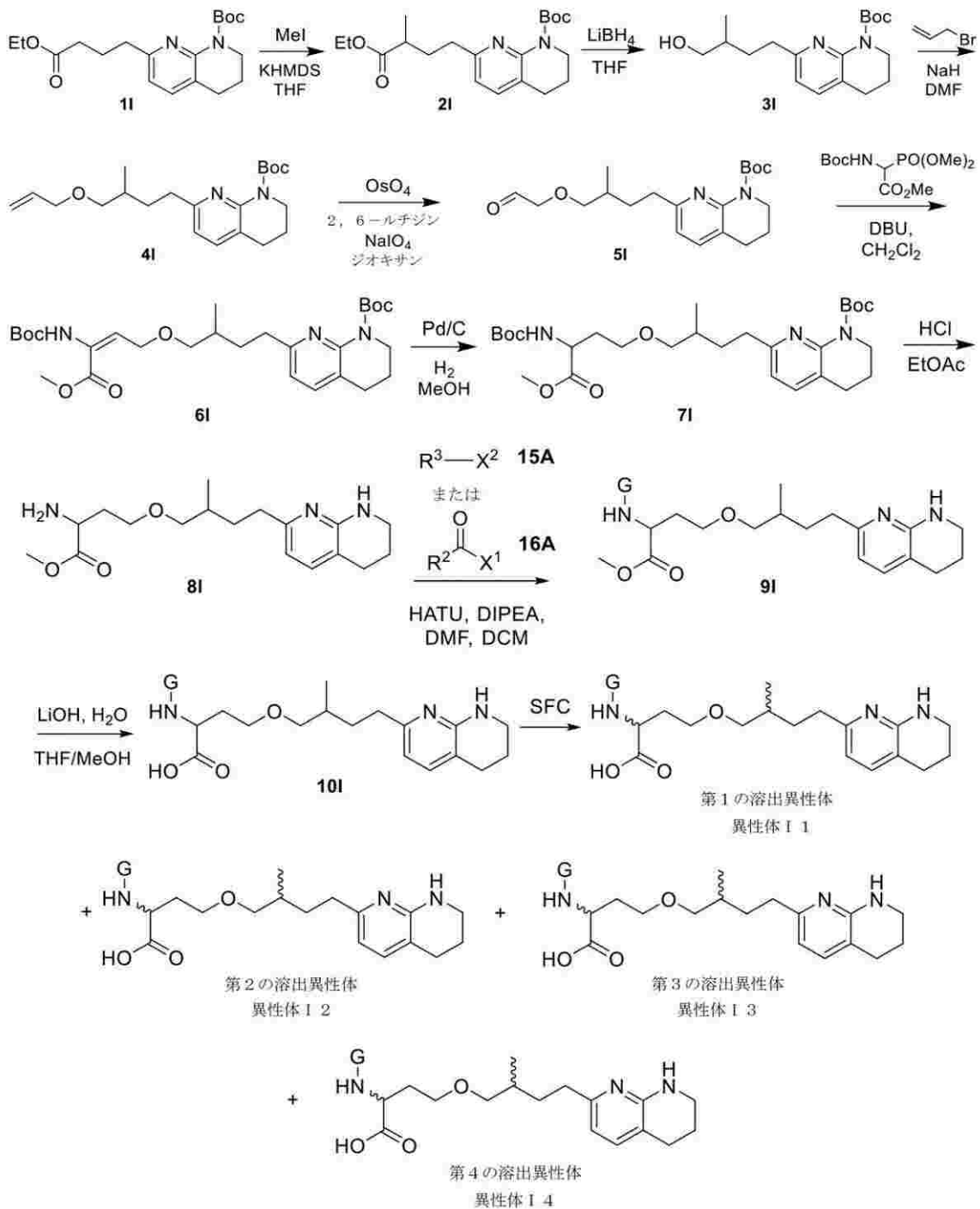
30

40

50

【化 4 7 8】

一般スキーム I



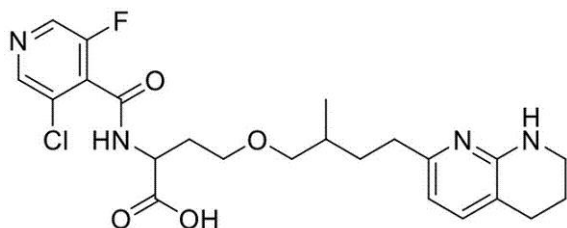
【0 6 7 6】

tert-ブチル7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(スキームIの2I)。tert-ブチル7-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート(スキームIの1I、20g、57.40mmol)およびMeI(8.15g、57.40mmol)のTHF溶液(200mL)に、N₂下、-78℃で、KHMDS(1M、57.40mL)を滴加し、結果として生じる混合物を-78℃で1時間攪拌させた。次に、混合物を0℃に温め、次にこれに、EtOAc(100mL)、その後塩化アンモニウムの飽和水溶液(600mL)を緩徐に添加した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾

燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。表題化合物から開始して、スキームIの反応の残りを、スキームC／一般手順Cの対応する反応と同様に実施して、以下の5つの化合物を得た。

実施例331、化合物311

【化479】



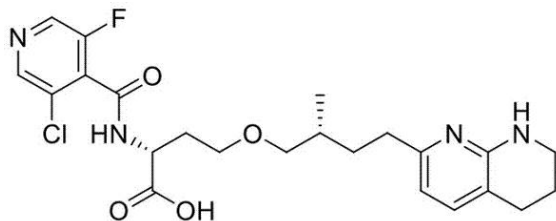
10

【0677】

N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル)-O-(2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン。3-クロロ-5-フルオロイソニコチン酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製し、それにより、表題化合物をラセミ混合物として単離した。LCMS理論値 $m/z = 478.1$ 。[M+H]⁺、実測値479.1。

実施例332、化合物312

【化480】



20

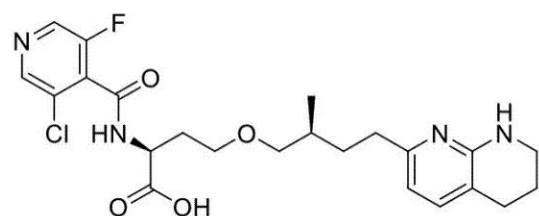
【0678】

N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル)-O-((R)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-D-ホモセリン。3-クロロ-5-フルオロイソニコチン酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製して、ラセミ混合物を得た。表題化合物を、SFCによってラセミ混合物から第4の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 478.1$ 。[M+H]⁺、実測値479.1。

30

実施例333、化合物313

【化481】



40

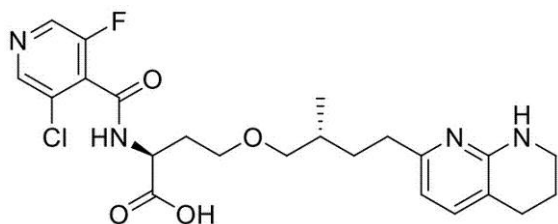
【0679】

N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル)-O-((S)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。3-クロロ-5-フルオロイソニコチン酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製して、ラセミ混合物を得た。表題化合物を、SFCによってラセミ混合物から第1の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 478.1$ 。[M+H]⁺、実測値479.1。

50

実施例 334、化合物 314

【化 482】

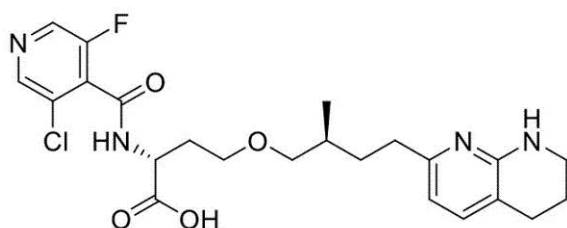


【0680】

N-（3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル）-O-（（R）-2-メチル-4-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）-L-ホモセリン。3-クロロ-5-フルオロイソニコチン酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製して、ラセミ混合物を得た。表題化合物を、SFCによってラセミ混合物から第2の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 478.1$ 。[M+H]⁺、実測値479.1。

実施例 335、化合物 315

【化 483】

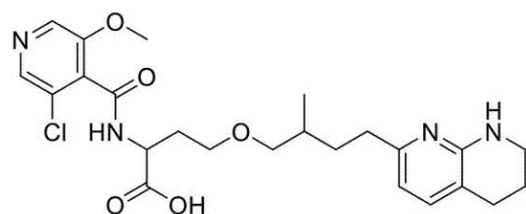


【0681】

N-（3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル）-O-（（S）-2-メチル-4-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）-D-ホモセリン。3-クロロ-5-フルオロイソニコチン酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製して、ラセミ混合物を得た。表題化合物を、SFCによってラセミ混合物から第3の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 478.1$ 。[M+H]⁺、実測値479.1。

実施例 336、化合物 316

【化 484】



【0682】

N-（3-クロロ-5-メトキシイソニコチノイル）-O-（2-メチル-4-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）ホモセリン。3-クロロ-5-メトキシイソニコチン酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製して、ラセミ混合物を得た。表題化合物を、分取逆相HPLCによってラセミ混合物から単離した。LCMS理論値 $m/z = 490.2$ 。[M+H]⁺、実測値490.9。

実施例 337、化合物 317

10

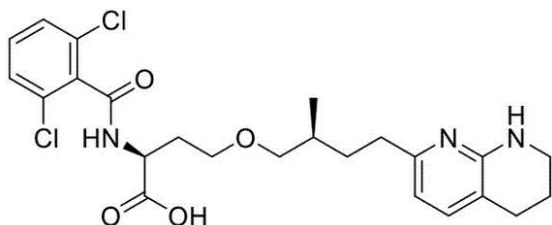
20

30

40

50

【化 4 8 5】



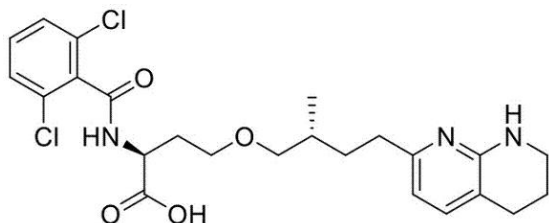
【0 6 8 3】

N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-((S)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。2,6-ジクロロ安息香酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製した。表題化合物を、SFCによって第1の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 493.2$ 。[M+H]⁺、実測値494.2。

10

実施例338、化合物318

【化 4 8 6】



20

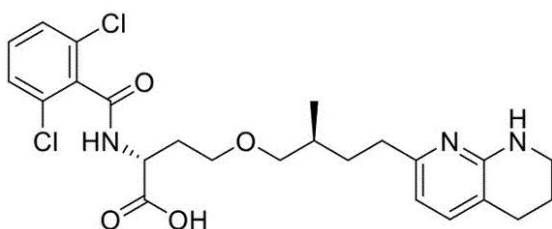
【0 6 8 4】

N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-((R)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。2,6-ジクロロ安息香酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製した。表題化合物を、SFCによって第2の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 493.2$ 。[M+H]⁺、実測値494.2。

実施例339、化合物319

30

【化 4 8 7】



【0 6 8 5】

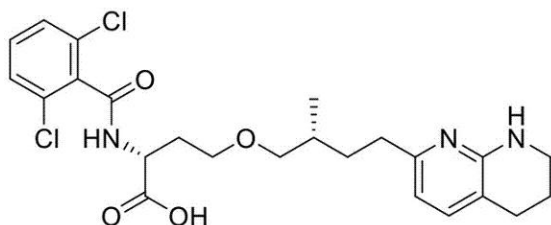
N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-((S)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-D-ホモセリン。2,6-ジクロロ安息香酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製した。表題化合物を、SFCによって第3の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 493.2$ 。[M+H]⁺、実測値494.2。

40

実施例340、化合物320

50

【化 4 8 8】



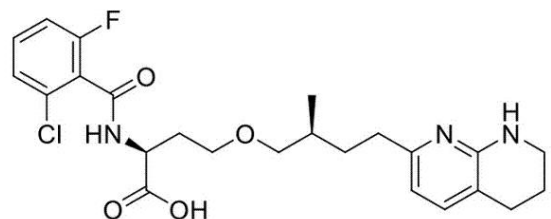
【0 6 8 6】

N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-((R)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-D-ホモセリン。2,6-ジクロロ安息香酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製した。表題化合物を、SFCによって第4の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 493.2$ 。[M+H]⁺、実測値494.2。

10

実施例341、化合物321

【化 4 8 9】



20

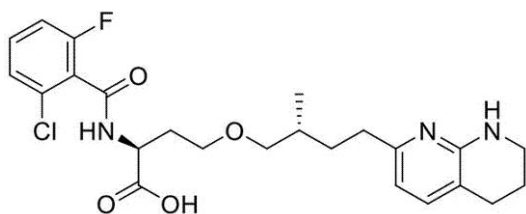
【0 6 8 7】

N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-((S)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。2-クロロ-6-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製した。表題化合物を、SFCによって第1の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 477.2$ [M+H]⁺、実測値478.1。

実施例342、化合物322

30

【化 4 9 0】



【0 6 8 8】

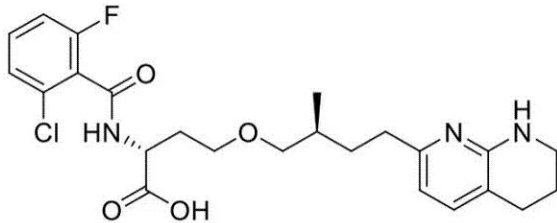
N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-((R)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。2-クロロ-6-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製した。表題化合物を、SFCによって第2の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 477.2$ [M+H]⁺、実測値478.1。

40

実施例343、化合物323

50

【化 4 9 1】

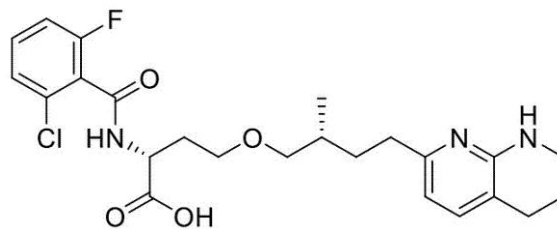


【0 6 8 9】

N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-((S)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-D-ホモセリン。2-クロロ-6-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製した。表題化合物を、SFCによって第3の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 477.2$ [M+H]⁺、実測値478.1。

実施例344、化合物324

【化 4 9 2】

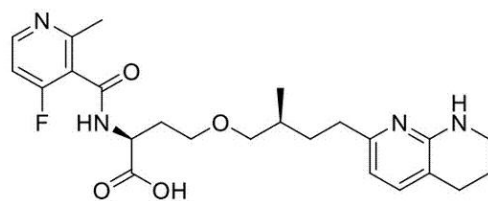


【0 6 9 0】

N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-((R)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-D-ホモセリン。2-クロロ-6-フルオロ安息香酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製した。表題化合物を、SFCによって第4の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 477.2$ [M+H]⁺、実測値478.1。

実施例345、化合物325

【化 4 9 3】



【0 6 9 1】

N-(4-フルオロ-2-メチルニコチノイル)-O-((S)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。4-フルオロ-2-メチルニコチン酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製した。表題化合物を、SFCによって第1の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 458.2$ [M+H]⁺、実測値459.2。

実施例346、化合物326

10

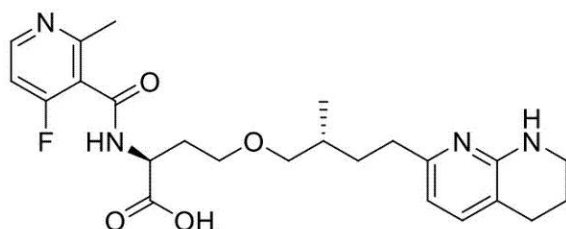
20

30

40

50

【化 4 9 4】



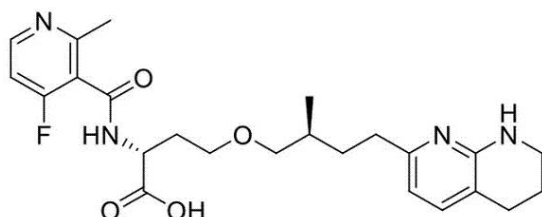
【0 6 9 2】

N-(4-フルオロ-2-メチルニコチノイル)-O-((R)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-L-ホモセリン。4-フルオロ-2-メチルニコチン酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製した。表題化合物を、SFCによって第2の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 458.2$ 。[M+H]⁺、実測値459.2。

10

実施例347、化合物327

【化 4 9 5】



20

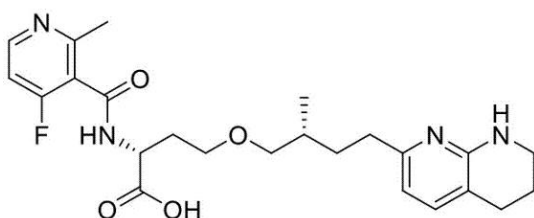
【0 6 9 3】

N-(4-フルオロ-2-メチルニコチノイル)-O-((S)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-D-ホモセリン。4-フルオロ-2-メチルニコチン酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製した。表題化合物を、SFCによって第3の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 458.2$ 。[M+H]⁺、実測値459.2。

実施例348、化合物328

30

【化 4 9 6】



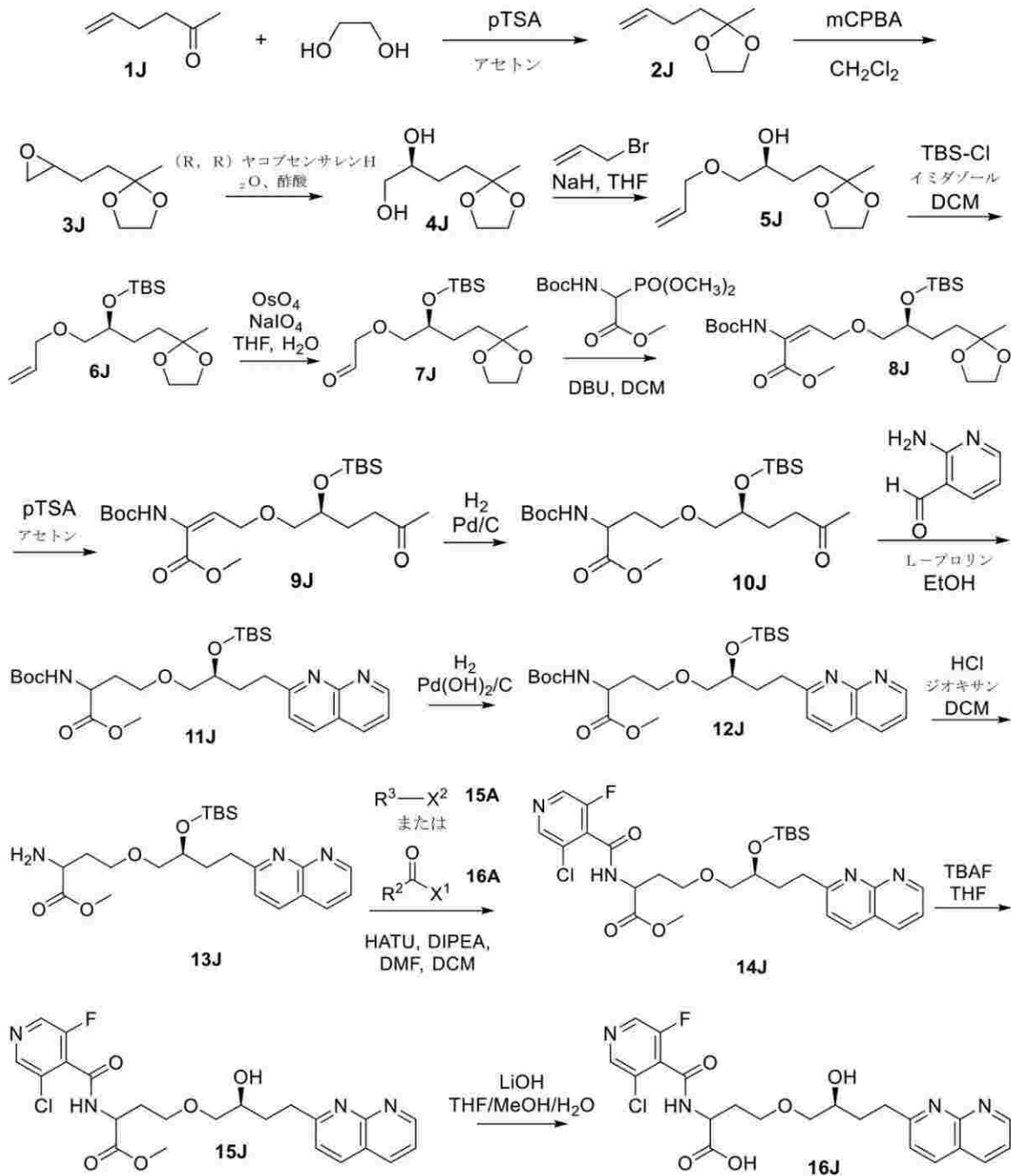
【0 6 9 4】

N-(4-フルオロ-2-メチルニコチノイル)-O-((R)-2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-D-ホモセリン。4-フルオロ-2-メチルニコチン酸を用いた一般手順Nを使用して、一般スキームIに従って調製した。表題化合物を、SFCによって第4の溶出異性体として単離した。LCMS理論値 $m/z = 458.2$ 。[M+H]⁺、実測値459.2。

40

【化 4 9 7】

一般スキーム J



10

20

30

【0 6 9 5】

2-(ブト-3-エン-1-イル)-2-メチル-1,3-ジオキサラン。ヘクス-5-エン-2-オン(18 mL、155 mmol)のトルエン溶液(155 mL)に、エチレングリコール(11.3 mL、202 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(2.96 g、15.5 mmol)を添加し、結果として生じる混合物を110℃で一晩攪拌し、水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

【0 6 9 6】

2-メチル-2-(2-(オキシラン-2-イル)エチル)-1,3-ジオキサラン。
2-(ブト-3-エン-1-イル)-2-メチル-1,3-ジオキサラン(15.8 g、

40

50

111mmol)のDCM溶液(200mL)に、m-クロロペルオキシ安息香酸(23g、134mmol)を添加し、結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌し、水およびDCMで希釈した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

【0697】

(S)-4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブタン-1,2-ジオール。2-メチル-2-(2-(オキシラン-2-イル)エチル)-1,3-ジオキサラン(5.3g、33mmol)のトルエン溶液(67mL)に、(R,R)-(-)-N,N'-ビス(3,5-ジ-tert-ブチルサリチリデン)-1,2-シクロヘキサジアミノコバルト(II)(40.55mg、0.07mmol)、酢酸(0.04mL、0.67mmol)、および水(0.33mL、18.5mmol)を添加し、結果として生じる混合物を室温で一晩室温で一晩攪拌させ、次に真空で濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。

10

【0698】

(S)-1-(アリルオキシ)-4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブタン-2-オール。(S)-4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブタン-1,2-ジオール(1.8g、10.2mmol)のTHF溶液(34mL)に、 NaH (410mg、10.2mmol)を0℃で添加し、結果として生じる混合物を室温で攪拌した。1時間後、臭化アリル(0.9mL、10.2mmol)を添加し、結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌し、真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。

20

【0699】

(S)-((1-(アリルオキシ)-4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブタン-2-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン。(S)-1-(アリルオキシ)-4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブタン-2-オール(1.00g、4.6mmol)の CH_2Cl_2 溶液(9mL)に、イミダゾール(1.1g、16mmol)およびTBSCL(1.8mL、6.9mmol)を添加し、結果として生じる混合物を室温で10分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムおよび CH_2Cl_2 で希釈した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。

30

【0700】

(S)-2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブトキシ)アセトアルデヒド。(S)-((1-(アリルオキシ)-4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブタン-2-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(1.1g、2.4mmol)の3:1のTHF/ H_2O 溶液(15mL)に、 NaIO_4 (2.1g、9.7mmol)および OsO_4 (0.04mL、0.121mmol)を添加し、結果として生じる混合物を室温で3時間攪拌させ、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和チオ硫酸ナトリウム、およびEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

40

【0701】

メチルS,E)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブトキシ)ブト-2-エノエート。(S)-2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブトキシ)アセトアルデヒド(1.1mg、2.4mmol)の CH_2Cl_2 溶液(6mL)に、メチル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(ジメトキシホス

50

ホルル) アセテート (718 mg、5.3 mmol) および DBU (0.53 mL、3.50 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を室温で2時間攪拌させ、次に真空中で濃縮した。粗残留物を順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。

【0702】

メチル (S, E) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - オキソヘキシル) オキシ) ブト - 2 - エノエート。メチル (S, E) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 4 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) ブトキシ) ブト - 2 - エノエート (12.4 mg、0.02 mmol) の 4 : 1 の CH₃CN / H₂O 溶液 (0.5 mL) に、DDQ (0.9 mg、0.004 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を室温で2時間攪拌させ、次に真空中で濃縮した。粗残留物を順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。

10

【0703】

メチル N - (tert-ブトキシカルボニル) - O - ((S) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - オキソヘキシル) ホモセリネート。メチル (S, E) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - オキソヘキシル) オキシ) ブト - 2 - エノエート (195 mg、0.334 mmol) の MeOH 溶液 (2 mL) に、Pd(OH)₂/C (炭素上20重量%、20 mg) を添加し、結果として生じる混合物を H₂ 雰囲気下で一晩攪拌し、セライトを通して濾過し、次に真空中で濃縮して、表題化合物を得、さらに精製することなく使用した。

20

【0704】

メチル N - (tert-ブトキシカルボニル) - O - ((S) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 4 - (1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) ホモセリネート。メチル N - (tert-ブトキシカルボニル) - O - ((S) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - オキソヘキシル) ホモセリネート (200 mg、0.341 mmol) の EtOH 溶液 (1 mL) に、L-プロリン (27.5 mg、0.239 mmol) および 2 - アミノニコチンアルデヒド (83.4 mg、0.683 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を 75 °C で一晩攪拌し、次に真空中で濃縮した。粗残留物を順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。

30

【0705】

メチル N - (tert-ブトキシカルボニル) - O - ((S) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 4 - (1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) ホモセリネート。メチル N - (tert-ブトキシカルボニル) - O - ((S) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 4 - (1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) ホモセリネート (67.1 mg、0.10 mmol) の MeOH 溶液 (2 mL) に、Pd(OH)₂/C (炭素上20重量%、20 mg) を添加し、結果として生じる混合物を H₂ 雰囲気下で一晩攪拌し、セライトを通して濾過し、次に真空中で濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。

40

【0706】

メチル - O - ((S) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 4 - (1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) ホモセリネート。メチル N - (tert-ブトキシカルボニル) - O - ((S) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 4 - (1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) ホモセリネート (35.0 mg、0.052 mmol) の DCM 溶液 (0.1 mL) に、1, 4 - ジオキサン (0.06 mL、0.207 mmol) 中 4 N HCl を添加し、結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌させ、次に真空中で濃縮して、表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

50

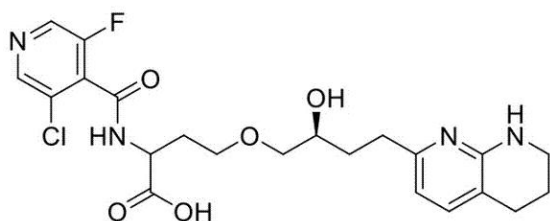
【0707】

メチル N- (3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル) -O- ((S) -2-ヒドロキシ-4- (1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリネート。メチル 4- [(2S) -2- [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ-4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ] -2- [(3-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル) アミノ] ブタノエート (38.0 mg、0.0518 mmol) の THF 溶液 (0.1 mL) に、フッ化テトラブチルアンモニウム (0.06 mL、0.0622 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を室温で 2 時間攪拌させ、飽和 NH₄Cl で希釈した。層を分離し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

10

実施例 349、化合物 329

【化498】



20

【0708】

N- (3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル) -O- ((S) -2-ヒドロキシ-4- (1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン。メチル N- (3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル) -O- ((S) -2-ヒドロキシ-4- (1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリネート (25.6 mg、0.0518 mmol) の 3 : 1 : 1 の THF / MeOH / H₂O 溶液に、LiOH (9.9 mg、0.41 mmol) を添加し、結果として生じる混合物を室温で 4 時間攪拌させた。LCMS は、生成物への変換を示し、反応混合物を水で希釈し、逆相分取 HPLC によって精製して、N- (3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル) -O- ((S) -2-ヒドロキシ-4- (1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリンを TFA 塩として得た。

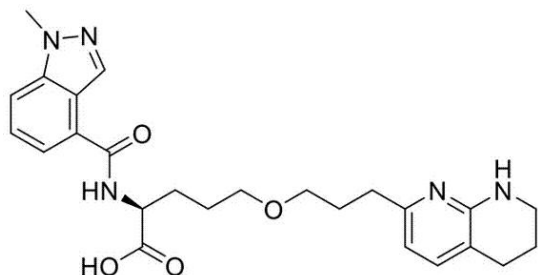
30

【0709】

N- (3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル) -O- ((S) -2-ヒドロキシ-4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン。(化合物 329、交互調製物) 3-クロロ-5-フルオロイソニコチン酸を用いた一般手順 I、および一般手順 N を使用して、一般スキーム J に従って調製した。混合物を AcOH で中和し、次に分取逆相 HPLC によって精製して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として。LCMS 理論値 m/z = 480.2。[M+H]⁺、実測値 481.1。

実施例 350、化合物 10

【化499】



40

【0710】

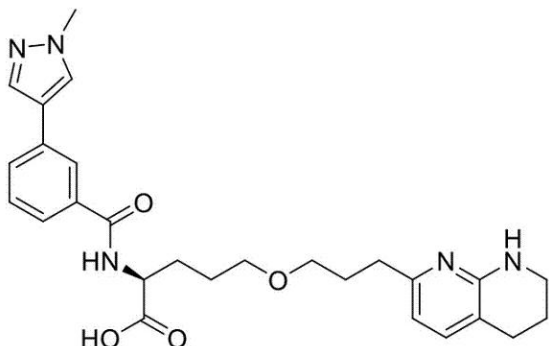
(S) -2- (1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボキサミド) -5- (3-

50

(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) プロポキシ) ペンタン酸。中間体 2 i との反応において酸を 1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸によって置換したことを除いて、実施例 2 に従って調製した。LCMS 理論値 $m/z = 465.2$ 。[M+H]⁺、実測値 466.1。

実施例 351、化合物 11

【化500】



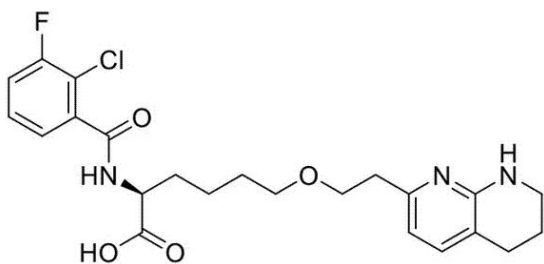
10

【0711】

(S)-2-((3-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzoyl)propoxy)pentanoic acid。中間体 2 i との反応において酸を 3-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzoic acid)によって置換したことを除いて、実施例 2 に従って調製した。LCMS 理論値 $m/z = 491.2$ 。[M+H]⁺、実測値 492.2。

実施例 352、化合物 12

【化501】



30

【0712】

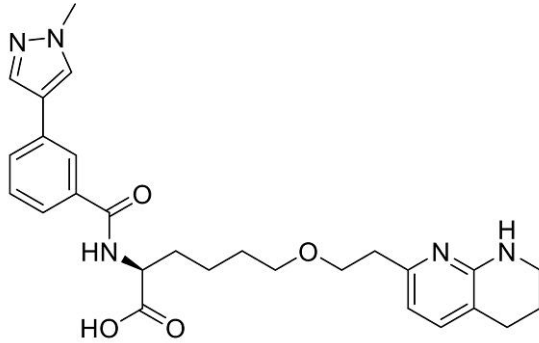
(S)-2-((2-chloro-3-fluorobenzoyl)hexoxy)hexanoic acid。中間体 2 d との反応において臭化物を 6-ブロモヘクス-1-エンで置換し、中間体 2 i との反応において酸を 2-クロロ-3-フルオロ安息香酸によって置換したことを除いて、実施例 2 に従って調製した。LCMS 理論値 $m/z = 463.2$ 。[M+H]⁺、実測値 464.1。

実施例 353、化合物 13

40

50

【化 5 0 2】



10

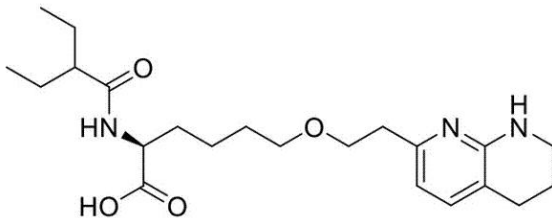
【0 7 1 3】

(S)-2-((3-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド)-6-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エトキシ)ヘキサン酸。中間体 2 d との反応において臭化物を 6-ブロモヘクス-1-エンで置換し、中間体 2 i との反応において酸を 3-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸によって置換したことを除いて、実施例 2 に従って調製した。LCMS 理論値 $m/z = 491.2$ 。[M+H]⁺、実測値 492.2。

実施例 354、化合物 16

20

【化 5 0 3】



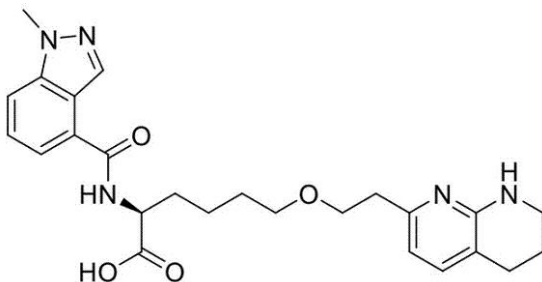
【0 7 1 4】

(S)-2-((2-エチルブタンアミド)-6-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エトキシ)ヘキサン酸。中間体 2 d との反応において臭化物を 6-ブロモヘクス-1-エンで置換し、中間体 2 i との反応において酸を 2-エチルブタン酸によって置換したことを除いて、実施例 2 に従って調製した。LCMS 理論値 $m/z = 405.2$ 。[M+H]⁺、実測値 406.2。

実施例 355、化合物 17

30

【化 5 0 4】



40

【0 7 1 5】

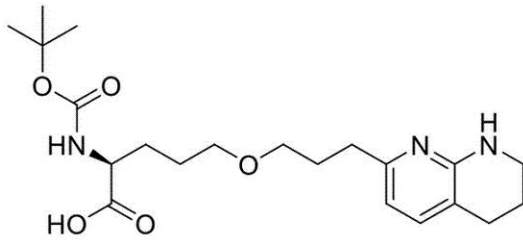
(S)-2-((1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボキサミド)-6-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エトキシ)ヘキサン酸。中間体 2 d との反応において臭化物を 6-ブロモヘクス-1-エンで置換し、中間体 2 i との反応において酸を 1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボン酸によって

50

置換したことを除いて、実施例 2 に従って調製した。LCMS 理論値 $m/z = 465.2$ 。
[M+H]⁺、実測値 466.2。

実施例 356、化合物 20

【化 505】



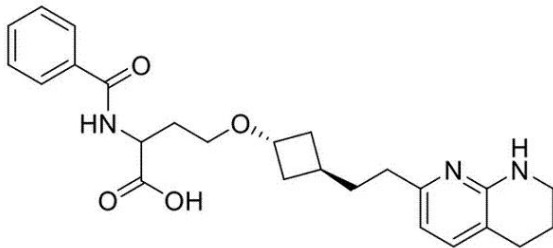
10

【0716】

(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthylizin-2-yl)propoxy)pentanoic acid. Intermediate 2i との反応において酸を二炭酸ジ-tert-ブチルによって置換したことを除いて、実施例 2 に従って調製した。LCMS 理論値 $m/z = 407.2$ 。[M+H]⁺、実測値 408.2。

実施例 357、化合物 21

【化 506】



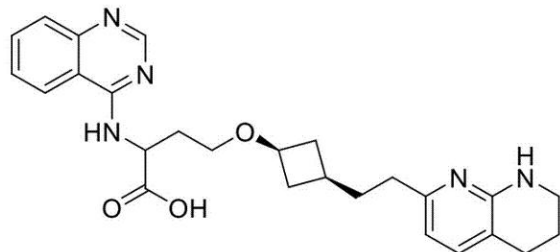
20

【0717】

N-benzoyl-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthylizin-2-yl)ethyl)cyclobutyl)homoserine. 異性体 D2 は、安息香酸を用いた一般手順 I を使用して、一般スキーム D-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 437.2$ 。[M+H]⁺、実測値 438.8。

実施例 358、化合物 178

【化 507】



30

40

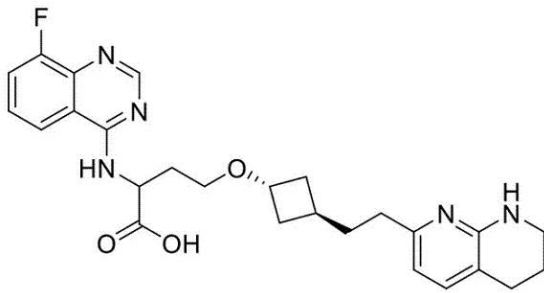
【0718】

N-(kinazolin-4-yl)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthylizin-2-yl)ethyl)cyclobutyl)homoserine. 異性体 E2 は、4-クロロキナゾリンを用いた一般手順 E を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 461.2$ 。[M+H]⁺、実測値 462.3。

実施例 359、化合物 179

50

【化 5 0 8】



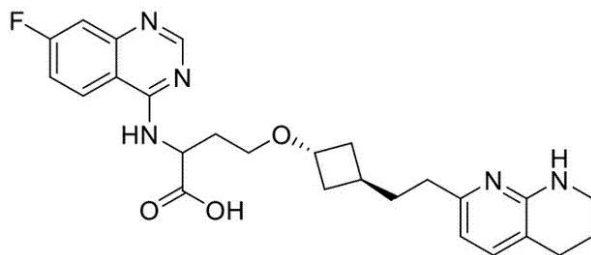
10

【 0 7 1 9】

N-(8-フルオロキナゾリン-4-イル)-O-((1S, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 E 2 は、4-クロロ-8-フルオロキナゾリンを用いた一般手順 E を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 479.2$ 。[M+H]⁺、実測値 480.2。

実施例 360、化合物 180

【化 5 0 9】



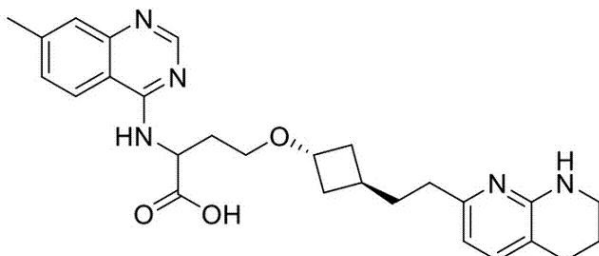
20

【 0 7 2 0】

N-(7-フルオロキナゾリン-4-イル)-O-((1S, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 E 2 は、4-クロロ-7-フルオロキナゾリンを用いた一般手順 E を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 479.2$ 。[M+H]⁺、実測値 480.2。

実施例 361、化合物 181

【化 5 1 0】



40

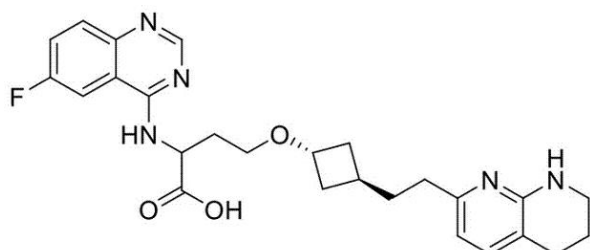
【 0 7 2 1】

N-(7-メチルキナゾリン-4-イル)-O-((1S, 3R)-3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン。異性体 E 2 は、4-クロロ-7-メチルキナゾリンを用いた一般手順 E を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 475.3$ 。[M+H]⁺、実測値 476.3。

実施例 362、化合物 182

50

【化 5 1 1】

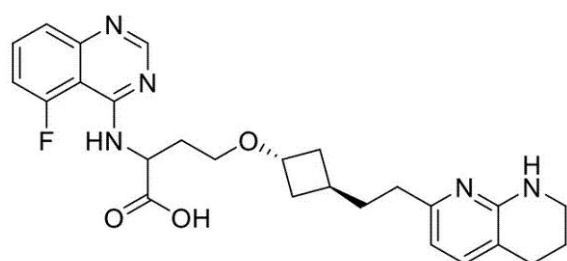


【0 7 2 2】

N-（6-フルオロキナゾリン-4-イル）-O-（（1 S，3 R）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 E 2 は、4-クロロ-6-フルオロキナゾリンを用いた一般手順 E を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 479.2$ 。[M+H]⁺、実測値 480.2。

実施例 363、化合物 183

【化 5 1 2】

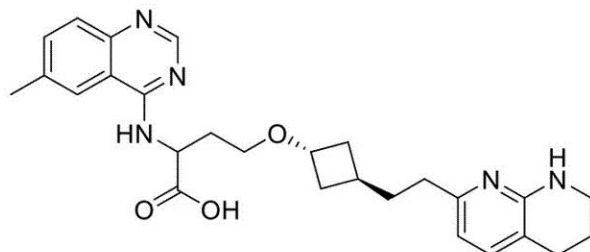


【0 7 2 3】

N-（5-フルオロキナゾリン-4-イル）-O-（（1 S，3 R）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 E 2 は、4-クロロ-5-フルオロキナゾリンを用いた一般手順 E を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 479.2$ 。[M+H]⁺、実測値 480.2。

実施例 364、化合物 184

【化 5 1 3】



【0 7 2 4】

N-（6-メチルキナゾリン-4-イル）-O-（（1 S，3 R）-3-（2-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）シクロブチル）ホモセリン。異性体 E 2 は、4-クロロ-6-メチルキナゾリンを用いた一般手順 E を使用して、一般スキーム E-2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 475.3$ 。[M+H]⁺、実測値 476.3。

実施例 365、化合物 185

10

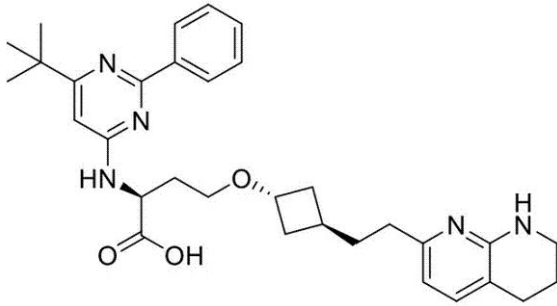
20

30

40

50

【化 5 1 4】



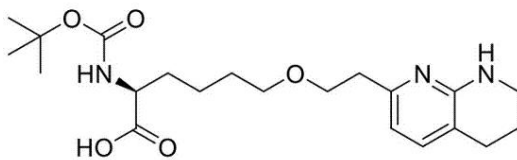
10

【0 7 2 5】

N - (6 - (t e r t - ブチル) - 2 - フェニルピリミジン - 4 - イル) - O - ((1 S , 3 S) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) - L - ホモセリン。異性体 E 2 は、4 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 2 - フェニルピリミジンを用いた一般手順 E を使用して、一般スキーム E - 2 で用いた。LCMS 理論値 $m/z = 543.3$ 。[M+H]⁺、実測値 544.3。

実施例 366、化合物 23

【化 5 1 5】



20

【0 7 2 6】

(S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 6 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エトキシ) ヘキサノ酸。中間体 2 d との反応において臭化物を 6 - ブロモヘキス - 1 - エンで置換し、中間体 2 i との反応において酸を二炭酸ジ - t e r t - ブチルによって置換したことを除いて、実施例 2 の調製に使用したものと同一手順によって調製した。LCMS 理論値 $m/z = 407.2$ 。

30

[M+H]⁺、実測値 408.2。

【0 7 2 7】

生物学的実施例

実施例 B 1 - 阻害剤の効力を判定するための近接性ベースのインテグリン受容体結合アッセイ

化合物の生化学的効力を、近接ベースのアッセイ (ALPHA SCREEN (登録商標)、Perkin Elmer, Waltham, MA) を以前に記載 (Ullman E F et al., Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 91, pp. 5426-5430, June 1994) のように使用して判定した。ヒトインテグリン $\alpha_v \beta_6$ に結合する阻害剤の効力を測定するために、阻害剤化合物およびインテグリンを、製造業者の推奨に従って、組換え TGF- β 1 LAP およびビオチン化抗 LAP 抗体、加えてアクセプターおよびドナービーズとともにインキュベートした。ドナービーズをストレプトアビジンでコーティングした。アクセプタービーズは、ヒトインテグリン $\alpha_v \beta_6$ 上の 6 x His タグに結合するために、ニトリロ三酢酸ニッケルキレート剤を有していた。すべてのインキュベーションは、50 mM のトリス-HCl、pH 7.5、各 1 mM の $CaCl_2$ および $MgCl_2$ を補充した 0.1% BSA 中で、室温で生じた。

40

50

【0728】

試薬の添加順序は、以下の通りである：

【0729】

1．アルファー ν -ベータ-6インテグリン、試験阻害剤化合物、LAP、ビオチン化抗LAP抗体、およびアクセプタービーズをすべて一緒に添加した。

【0730】

2．2時間後、ドナービーズを添加した。さらに30分間インキュベートした後、試料を読み取った。

【0731】

インテグリン結合は、680nmでドナービーズを励起し、Biotek Instruments (Winooski, VT, USA) Synergy_Neo2マルチモードプレートリーダーを使用して、520～620nmで生成された蛍光シグナルを測定することによって評価した。化合物の効力は、蛍光出力を50%削減するために必要な阻害剤濃度を判定することによって評価した。IC₅₀判定のためのデータ分析は、Dotmatics ELNソフトウェア (Core Informatics Inc.、Branford, Ct) を使用した非線形4パラメーターロジスティック回帰分析によって実行した。実施例における化合物のIC₅₀値を、50nM超～250nM、250nM超～1000nM、および1000nM超の範囲で、以下の表B-1に提供する。

10

20

30

40

50

【表 2－1】

表 B－1

実施例番号	IC50(nM)
1	<50
5	>50-250
7	>50-250
9	>50-250
11	>50-250
13	>250-1000
15	<50
17	<50
19	<50
21	<50
23	<50
25	<50
27	<50
29	<50
31	<50

実施例番号	IC50(nM)
4	>1000
6	>250-1000
8	>250-1000
10	>50-250
12A	>50-250
14	<50
16	<50
18	>50-250
20	<50
22	<50
24	<50
26	<50
28	<50
30	<50
32	<50

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

実施例番号	IC50(nM)	実施例番号	IC50(nM)
33	<50	34	>50-250
35	>50-250	36	<50
37	<50	38	>50-250
39	>50-250	40	>50-250
41	<50	42 †	>50-250
43 ††	>250-1000	44	>50-250
45	>50-250	46 †	>250-1000
47 ††	>250-1000	48	>250-1000
49	>50-250	50	<50
51	<50	52	<50
53	>50-250	54	>50-250
55	>250-1000	56	>50-250
57	>250-1000	58*	>1000
59*	>1000	60*	>50-250
61*	>1000	62**	<50
63**	<50	64**	<50
65**	<50	66	>50-250
67	>50-250	68	>250-1000
69	>250-1000	70 †	>50-250
71 ††	>1000	72	<50
73	>50-250	74 †	>1000

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

実施例番号	IC50(nM)
75 ††	>250-1000
77 ††	>1000
79 ††	>50-250
81 ††	>1000
83*	>1000
85*	>250-1000
87*	>250-1000
89*	>250-1000
91*	>50-250
93*	>50-250
95 *, †	>1000
97**	<50
99**	<50
101**	<50
103**	<50
105**	<50
107**	<50
109**	<50
111 * *, ††	<50
113**	<50
115**	<50

実施例番号	IC50(nM)
76 †	>250-1000
78 †	>1000
80 †	>50-250
82*	>250-1000
84*	<50
86*	>250-1000
88*	>50-250
90*	>250-1000
92*	>250-1000
94*	>50-250
96 *, † †	>250-1000
98**	<50
100**	>50-250
102**	<50
104**	<50
106**	<50
108**	<50
110 **, †	>50-250
112**	>50-250
114**	<50
116**	<50

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

実施例番号	IC50(nM)
117**	<50
119**	>50-250
121**	<50
123**	<50
125**	>50-250
127**	<50
129**	>50-250
131**	<50
133**	<50
135**	>50-250
137**	>250-1000
139**	>1000
141**	<50
143**	>250-1000
145A††	>250-1000
146**	>50-250
148**	>250-1000
150**	>250-1000
152**	<50
154**	>250-1000
155 **、† †	<50

実施例番号	IC50(nM)
118**	<50
120**	<50
122**	>50-250
124**	<50
126**	<50
128**	>50-250
130**	>50-250
132**	>50-250
134**	>50-250
136**	<50
138**	>50-250
140**	>250-1000
142**	>50-250
144**	>250-1000
145B†	>50-250
147**	<50
149**	>50-250
151**	<50
153**	<50
155 **、†	<50
157**	<50

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

実施例番号	IC50(nM)	実施例番号	IC50(nM)
158**	<50	159**	<50
160**	>50-250	161**	<50
162 **, †	<50	163 **, †	>50-250
163 **, †	>50-250	164**	<50
165**	<50	166**	>50-250
168**	>50-250	169**	>50-250
170**	<50	171**	<50
172**	<50	173**	<50
174**	<50	175**†	<50
175**††	<50	176**†	<50
176**††	>50-250	177**	>50-250
179**	>50-250	180**†	<50
180**††	>50-250	181**	<50
182**	>50-250	183**	>50-250
184**	<50	185**	<50
187	>250-1000	188	>50-250
189	>50-250	190**	<50
199**	>50-250	224	<50
225**	>250-1000	226**	>250-1000
227*	>250-1000	228**	<50
229**	>50-250		

【表 2 - 6】

*参照される一般合成スキームからの第 1 の溶出化合物をアッセイした

**参照される一般合成スキームからの第 2 の溶出化合物をアッセイした

†実施例に記載の最終クロマトグラフィーステップからの第 1 の溶出化合物をアッセイした

††実施例に記載の最終クロマトグラフィーステップからの第 2 の溶出化合物をアッセイした

【0732】

実施例 B 2 - さらなる化合物が、近接ベースのアッセイにおいて $\alpha_v \beta_6$ を強力に阻害する

化合物が $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害する生化学的効力を、第2の一連の化合物について、近接ベースのアッセイ (ALPHASCREEN (登録商標)、Perkin Elmer、Waltham, MA) を以前に記載 (Ullman EF et al., Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 91, pp. 5426-5430, June 1994) のように使用して判定した。ヒトインテグリン $\alpha_v\beta_6$ に結合する阻害剤の効力を測定するために、阻害剤化合物およびインテグリンを、製造業者の推奨に従って、組換えTGF- β_1 LAPおよびビオチン化抗LAP抗体、加えてアクセプターおよびドナービーズとともにインキュベートした。ドナービーズをストレプトアビジンでコーティングした。アクセプタービーズは、ヒトインテグリン $\alpha_v\beta_6$ 上の6xHisタグに結合するために、ニトリロ三酢酸ニッケルキレート剤を有していた。すべてのインキュベーションは、50mMのトリス-HCl、pH7.5、各1mMのCaCl₂およびMgCl₂を補充した0.1%BSA中で、室温で生じた。

【0733】

試薬の添加順序は、以下の通りである：

【0734】

1. アルファー- ν -ベータ-6インテグリン、試験阻害剤化合物、LAP、ビオチン化抗LAP抗体、およびアクセプタービーズをすべて一緒に添加した。

【0735】

2. 2時間後、ドナービーズを添加した。さらに30分間インキュベートした後、試料を読み取った。

【0736】

インテグリン結合は、680nmでドナービーズを励起し、Biotek Instruments (Winooski, VT, USA) Synergy Neo2マルチモードプレートリーダーを使用して、520~620nmで生成された蛍光シグナルを測定することによって評価した。化合物の効力は、蛍光出力を50%削減するために必要な阻害剤濃度を判定することによって評価した。IC₅₀判定のためのデータ分析は、Dotmatics ELNソフトウェア (Core Informatics Inc., Branford, Ct) を使用した非線形4パラメーターロジスティック回帰分析によって実行した。

【0737】

実施例B3-化合物が、近接ベースのアッセイにおいて $\alpha_v\beta_1$ を強力に阻害する。化合物が $\alpha_v\beta_1$ インテグリンを阻害する生化学的効力を、近接ベースのアッセイ (ALPHASCREEN (登録商標)、Perkin Elmer、Waltham, MA) を以前に記載 (Ullman EF et al., Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 91, pp. 5426-5430, June 1994) のように使用して判定した。ヒトインテグリン $\alpha_v\beta_1$ に結合する阻害剤の効力を測定するために、阻害剤化合物およびインテグリンを、製造業者の推奨に従って、組換えTGF- β_1 LAPおよびビオチン化抗LAP抗体、加えてアクセプターおよびドナービーズとともにインキュベートした。ドナービーズをストレプトアビジンでコーティングした。アクセプタービーズは、ヒトインテグリン $\alpha_v\beta_1$ 上の6xHisタグに結合するために、ニトリロ三酢酸ニッケルキレート剤を有していた。すべてのインキュベーションは、50mMのトリス-HCl、pH7.5、各1mMのCaCl₂およびMgCl₂を補充した0.1%BSA中で、室温で生じた。

【0738】

試薬の添加順序は、以下の通りである：

【0739】

1. アルファ ν -ベーター1インテグリン、試験阻害剤化合物、LAP、ビオチン化抗LAP抗体、およびアクセプタービーズをすべて一緒に添加した。

【0740】

2. 2時間後、ドナービーズを添加した。さらに30分間インキュベートした後、試料を読み取った。

【0741】

インテグリン結合は、680nmでドナービーズを励起し、Biotek Instruments (Winooski, VT, USA) Synergy Neo2マルチモードプレートリーダーを使用して、520~620nmで生成された蛍光シグナルを測定することによって評価した。化合物の効力は、蛍光出力を50%削減するために必要な阻害剤濃度を判定することによって評価した。IC₅₀判定のためのデータ分析は、Dotmatics ELNソフトウェア(Core Informatics Inc., Branford, Ct)を使用した非線形4パラメーターロジスティック回帰分析によって実行した。実施例における化合物のIC₅₀値を、50nM以下、50nM超~250nM、250nM超~1000nM、および1000nM超の範囲で、図2、表B-2に提供する。

【0742】

実施例B1、B2、およびB3の合わせた阻害結果

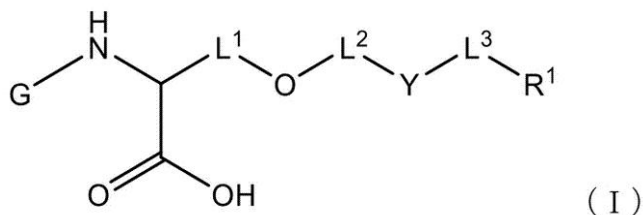
表B-2、図2は、固相アッセイにおける $\alpha\nu\beta_1$ および $\alpha\nu\beta_6$ インテグリンの阻害、ならびに近接ベースのALPHASCREEN(登録商標)アッセイにおけるヒト $\alpha\nu\beta_1$ および $\alpha\nu\beta_6$ インテグリンの阻害についての実施例B1、B2、およびB3からのIC₅₀データを示す。IC₅₀データを、50nM以下、50nM~250nM未満、250nM超~1000nM未満、および1000nM以上の4つの範囲で示す。

本願は、以下の態様も包含する。

〔態様1〕

式(I)の化合物、

【化516】



またはその塩であって、式中、

R^1 が、 R^4 によって任意に置換された5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル、 R^4 によって任意に置換された1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル、 R^4 によって任意に置換された6-アミノピリジン-2-イル、または R^4 によって任意に置換された(ピリジン-2-イル)アミノであり、

G が、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ または R^3 であり、

R^2 が、 R^{2a} によって任意に置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 R^{2b} によって任意に置換された $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 R^{2c} によって任意に置換された3~12員ヘテロシクリル、 R^{2d} によって任意に置換された $\text{C}_6\sim\text{C}_{14}$ アリール、 R^{2e} によって任意に置換された5~10員ヘテロアリール、 $-\text{OR}^{2f}$ 、または $-\text{NR}^{2g}\text{R}^{2h}$ であり、

R^3 が、 R^{3a} によって任意に置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 R^{3b} によって任意に置換された $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 R^{3c} によって任意に置換された3~12員ヘテロシクリル、 R^{3d} によって任意に置換された $\text{C}_6\sim\text{C}_{14}$ アリール、または R^{3e} によって任意に置換された5~10員ヘテロアリールであり、

L^1 が、 R^4 によって任意に置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルキレンであり、

L²が、結合またはR⁴によって任意に置換されたC₁~C₃アルキレンであり、
L³が、R⁴によって任意に置換されたC₂~C₄アルキレンであり、
Yが、結合またはY^aによって任意に置換されたC₃~C₅シクロアルキレンであり、
R^{2f}が、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、
C₆~C₁₄アリール、または5~10員ヘテロアリールであり、R^{2f}の前記C₁~C₆
アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、C₆~C₁₄アリール、
および5~10員ヘテロアリールが、独立して、R²ⁱによって任意に置換されてお
り、
R^{2g}およびR^{2h}が、各々独立して、水素、重水素、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈
シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、C₆~C₁₄アリール、または5~10員ヘ
テロアリールであり、R^{2g}およびR^{2h}の前記C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロア
ルキル、3~12員ヘテロシクリル、C₆~C₁₄アリール、および5~10員ヘテロアリ
ールが、独立して、R^{2j}によって任意に置換されており、
各R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R²ⁱ、R^{2j}、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、
およびY^aが、独立して、オキソまたはR⁴であり、
各R⁴が、独立して、重水素、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、
C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、C₆~C₁₄
アリール、5~10員ヘテロアリール、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁶R⁷、
-NO₂、-C=NH(OR⁵)、-C(O)R⁵、-OC(O)R⁵、-C(O)OR⁵
、-C(O)NR⁶R⁷、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)OR⁶、-NR⁵C(O)NR⁶R⁷、-S(O)R⁵、
-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁶R⁷、-S(O)₂NR⁶R⁷、または-P(O)(OR⁵)
(OR⁶)であり、R⁴の前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆
アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、C₆~C₁₄アリール、
および5~10員ヘテロアリールが、独立して、R^{4a}によって任意に置換されてお
り、
各R^{4a}が、独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、-OR⁸、-NR⁸R⁹、-C(O)
R⁸、-C(O)OR⁸、-NR⁸C(O)OR¹⁰、-CN、-S(O)R⁸、-S(O)₂R⁸、-P(O)(OR⁸)(OR⁹)、
C₃~C₈シクロアルキル、3~12員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリール、C₆~C₁₄
アリール、またはC₁~C₆アルキルであり、R^{4a}の前記3~12員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリール、C₆~
C₁₄アリール、およびC₁~C₆アルキルが、独立して、R^{4b}によって任意に置換され
ており、
各R^{4b}が、独立して、重水素、オキソ、-OH、-O(²H)、ハロゲン、または重水
素、ハロゲン、-OH、-O(²H)、もしくはオキソで任意に置換されたC₁~C₆アル
キルであり、
各R⁵が、独立して、水素、重水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂
~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₄アリール、5~10員ヘテロ
アリール、または3~10員ヘテロシクリルであり、R⁵の前記C₁~C₆アルキル、C₂
~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₄アリ
ール、5~10員ヘテロアリール、および3~10員ヘテロシクリルが、各々独立して、
R^{5a}によって任意に置換されており、
各R^{5a}が、独立して、ハロゲン、重水素、オキソ、-CN、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、
-P(O)(OR¹¹)(OR¹²)、3~12員ヘテロシクリル、または重水素、
ハロゲン、-OH、-O(²H)、もしくはオキソによって任意に置換されたC₁~C₆アル
キルであり、
各R⁶が、独立して、水素、重水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂
~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₄アリール、5~10員ヘテロ
アリール、または3~6員ヘテロシクリルであり、R⁶の前記C₁~C₆アルキル、C₂~
C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₄アリ

10

20

30

40

50

ル、5～10員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが、独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、または重水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{}^2\text{H})$ 、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルによって任意に置換されており、

各 R^7 が、独立して、水素、重水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、 R^7 の前記 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが、独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、または重水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{}^2\text{H})$ 、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルによって任意に置換されており、

10

あるいは、 R^6 および R^7 が、それらが付着した前記原子と一緒にあって、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、または重水素、ハロゲン、オキソ、 $-\text{OH}$ 、もしくは $-\text{O}(\text{}^2\text{H})$ によって任意に置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルによって任意に置換された3～10員ヘテロシクリルを形成し、

各 R^8 が、独立して、水素；重水素；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル；または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニルであり、

20

各 R^9 が、独立して、水素；重水素；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル；または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニルであり、

各 R^{10} が、独立して、水素；重水素；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル；または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニルであり、

各 R^{11} が、独立して、水素；重水素；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル；または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニルであり、

30

各 R^{12} が、独立して、水素；重水素；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル；重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル；または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意に置換された $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニルであり、

あるいは、 R^{11} および R^{12} が、それらが付着した前記原子と一緒にあって、重水素、ハロゲン、オキソ、または重水素、オキソ、もしくはハロゲンによって任意に置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルによって任意に置換された3～6員ヘテロシクリルを形成する、化合物、またはその塩。

40

〔態様2〕

L^1 が、 R^{10} によって任意に置換された C_2 アルキレンである、態様1に記載の化合物、またはその塩。

〔態様3〕

L^1 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、態様2に記載の化合物、またはその塩。

〔態様4〕

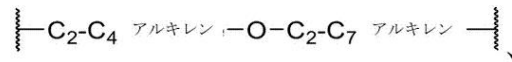
R^{2g} 、 R^{2h} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2i} 、 R^{2j} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 Y^a 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、または R^{12} のうちの少なくとも1つが、重水素である、態様1に記載の化合物、またはその塩。

50

〔態様 5〕

—L¹—O—L²—Y—L³—が、一緒になって、

〔化 5 1 7〕



(式中、

〔化 5 1 8〕



が、Y^aによって任意に置換されたC₃～C₅シクロアルキレンである)、および

〔化 5 1 9〕



(式中、

〔化 5 2 0〕

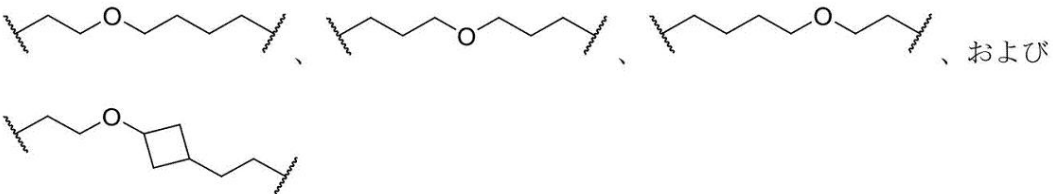


が、Y^aによって任意に置換されたC₃～C₅シクロアルキレンである) からなる群から選択される部分を形成する、態様 1 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 6〕

—L¹—O—L²—Y—L³—が、一緒になって、

〔化 5 2 1〕

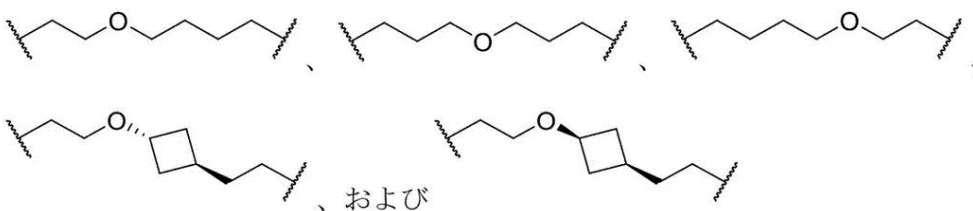


からなる群から選択される部分を形成する、態様 5 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 7〕

—L¹—O—L²—Y—L³—が、一緒になって、

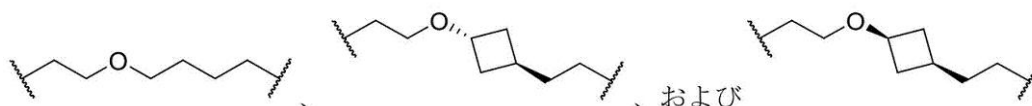
〔化 5 2 2〕



からなる群から選択される部分を形成する、態様 5 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 8〕

$-L^1-O-L^2-Y-L^3-$ が、一緒になって、
【化 5 2 3】



からなる群から選択される部分を形成する、態様 5 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 9〕

G が、 $-C(O)R^2$ である、態様 1～8 のいずれか一つに記載の化合物、またはその塩。

〔態様 10〕

R^2 が、0～5 つの R^{2a} 基によって置換された $C_1\sim C_6$ アルキルである、態様 9 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 11〕

R^2 が、非置換の $C_1\sim C_6$ アルキルである、態様 9 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 12〕

R^2 が、非置換の $C_4\sim C_6$ アルキルである、態様 9 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 13〕

R^2 が、1～5 つの R^{2a} 基によって置換された $C_1\sim C_5$ アルキルであり、各 R^{2a} が、独立して、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、3～12 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim C_{14}$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、および $-S(O)_2R^5$ から選択され、 R^{2a} の前記 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、3～12 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim C_{14}$ アリール、および 5～10 員ヘテロアリールが、独立して、 R^{4a} によって任意に置換されている、態様 9 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 14〕

R^2 が、1～5 つの R^{2a} 基によって置換された $C_2\sim C_5$ アルキルであり、前記 R^{2a} 基のうちの少なくとも 1 つが、ハロゲンである、態様 12 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 15〕

R^2 が、1～5 つの R^{2a} 基によって置換された $C_1\sim C_5$ アルキルであり、前記 R^{2a} 基のうちの少なくとも 1 つが、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキルである、態様 12 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 16〕

R^2 が、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルによって置換された $C_1\sim C_3$ アルキルであり、前記 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルが、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、および $-OR^5$ からなる群から選択される 0～5 つの基によって置換されている、態様 12 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 17〕

R^2 が、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルによって置換された $C_1\sim C_3$ アルキルであり、前記 $C_3\sim C_6$ が、非置換のシクロアルキルである、態様 12 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 18〕

R^2 が、1～5 つの R^{2a} 基によって置換された $C_1\sim C_5$ アルキルであり、前記 R^{2a} 基のうちの少なくとも 1 つが、3～12 員ヘテロシクリルである、態様 12 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 19〕

R^2 が、6 員ヘテロシクリルによって置換された C_1 アルキルである、態様 12 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 20〕

R^2 が、1～5 つの R^{2a} 基によって置換された $C_1\sim C_5$ アルキルであり、前記 R^{2a}

基のうちの少なくとも1つが、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールであり、前記 $C_6 \sim C_{14}$ アリールが、独立して、ハロゲン、または0～5つのハロゲンによって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意に置換されている、態様12に記載の化合物、またはその塩。

〔態様21〕

R^{2a} が、非置換のフェニル、または1～5つのハロゲンによって置換されたフェニルである、態様19に記載の化合物、またはその塩。

〔態様22〕

R^2 が、1～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_2 \sim C_5$ アルキルであり、前記 R^{2a} 基のうちの少なくとも1つが、0～5つの R^{4a} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールである、態様12に記載の化合物、またはその塩。

〔態様23〕

R^{2a} が、非置換のピリジニルである、態様21に記載の化合物、またはその塩。

〔態様24〕

R^2 が、1～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 R^{2a} 基のうちの少なくとも1つが、 $-OR^5$ であり、各 R^5 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_6 \sim C_{14}$ アリールから選択される、態様12に記載の化合物、またはその塩。

〔態様25〕

R^5 が、0～5つのハロゲンによって置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールである、態様23に記載の化合物、またはその塩。

〔態様26〕

R^2 が、1～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 R^{2a} 基のうちの少なくとも1つが、 $-CN$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、または $-S(O)_2R^5$ である、態様12に記載の化合物、またはその塩。

〔態様27〕

R^2 が、2～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、各 R^{2a} が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、および $-NR^5C(O)OR^6$ から選択される、態様12に記載の化合物、またはその塩。

〔態様28〕

R^2 が、2～5つの R^{2a} 基によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、少なくとも1つの R^{2a} 基が、0～5つのハロゲンによって置換されたフェニルであり、少なくとも1つの R^{2a} 基が、 OR^5 であり、各 R^5 が、独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される、態様26に記載の化合物、またはその塩。

〔態様29〕

R^2 が、0～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、態様9に記載の化合物、またはその塩。

〔態様30〕

R^2 が、非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、態様28に記載の化合物、またはその塩。

〔態様31〕

R^2 が、1～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各 R^{2b} が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および $-OR^5$ から選択される、態様28に記載の化合物、またはその塩。

〔態様32〕

R^2 が、1～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記 R^{2b} 基のうちの少なくとも1つが、ハロゲンである、態様30に記載の化合物、またはその塩。

〔態様33〕

10

20

30

40

50

R^{2b} が、1～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記 R^{2b} 基のうちの少なくとも1つが、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2b} の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0～5つの R^{4a} 基によって置換されている、態様30に記載の化合物、またはその塩。

〔態様34〕

R^{2b} が、1～5つの R^{4a} 基によって置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、各 R^{4a} 基が、独立して、0～5つのハロゲンによって置換されたフェニルおよび0～5つのハロゲンによって置換された6員ヘテロアリールから選択される、態様30に記載の化合物、またはその塩。

〔態様35〕

R^{2b} が、1～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記 R^{2b} 基のうちの少なくとも1つが、3～12員ヘテロシクリルである、態様30に記載の化合物、またはその塩。

〔態様36〕

R^{2b} が、テトラヒドロ-2H-ピラニルまたはベンゾジオキソリルである、態様34に記載の化合物、またはその塩。

〔態様37〕

R^{2b} が、1～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、前記 R^{2b} 基のうちの少なくとも1つが、0～5つの R^{4a} 基によって置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールであり、各 R^{4a} が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-OR^8$ から選択される、態様30に記載の化合物、またはその塩。

〔態様38〕

R^{2b} が、1～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、前記 R^{2b} 基のうちの少なくとも1つが、5～10員ヘテロアリールである、態様30に記載の化合物、またはその塩。

〔態様39〕

R^{2b} が、ピリジニルまたはイソキノリニルである、態様37に記載の化合物、またはその塩。

〔態様40〕

R^{2b} が、2～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、各 R^{2b} が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、および $-OR^5$ から選択される、態様30に記載の化合物、またはその塩。

〔態様41〕

R^{2b} が、2～5つの R^{2b} 基によって置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、少なくとも1つの R^{2b} 基が、ハロゲンであり、少なくとも1つの R^{2b} 基が、0～5つの $C_1 \sim C_6$ アルキルによって置換されたフェニルである、態様39に記載の化合物、またはその塩。

〔態様42〕

R^{2c} が、0～5つの R^{2c} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリルである、態様9に記載の化合物、またはその塩。

〔態様43〕

R^{2c} が、非置換の4～10員ヘテロシクリル、態様41に記載の化合物、またはその塩。

〔態様44〕

R^{2c} が、1～5つの R^{2c} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリルであり、各 R^{2c} が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、および $-S(O)_2R^5$ から選択される、態様41に記載の化合物、またはその塩。

〔態様45〕

R^{2c} が、1～5つの R^{2c} 基によって置換された4～6員ヘテロシクリルであり、前記 R^{2c} 基のうちの少なくとも1つが、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2c} の $C_1 \sim C_6$ アルキ

10

20

30

40

50

ルが、0～5つの R^{4a} 基によって置換されている、態様43に記載の化合物、またはその塩。

[態様46]

R^{2c} が、1～5つの R^{4a} 基によって置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、各 R^{4a} 基が、独立して、ハロゲン；0～5つのハロゲンによって置換されたフェニル；0～5つのハロゲンによって置換された6員ヘテロアリール；および $-NR^8C(O)OR^{10}$ から選択される、態様44に記載の化合物、またはその塩。

[態様47]

R^2 が、1～5つの R^{2c} 基によって置換された4～6員ヘテロシクリルであり、前記 R^{2c} 基のうちの少なくとも1つが、非置換の $C_6 \sim C_{14}$ アリールである、態様43に記載の化合物、またはその塩。

[態様48]

R^2 が、1～5つの R^{2c} 基によって置換された5員ヘテロシクリルであり、前記 R^{2c} 基のうちの少なくとも1つが、0～5つの $C_1 \sim C_6$ アルキルによって置換された5～10員ヘテロアリールである、態様43に記載の化合物、またはその塩。

[態様49]

R^2 が、1～5つの R^{2c} 基によって置換された4～6員ヘテロシクリルであり、少なくとも1つの R^{2c} 基が、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、または $-S(O)_2R^5$ であり、各 R^5 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、態様41に記載の化合物、またはその塩。

[態様50]

R^2 が、1～5つの R^{2c} 基によって置換された4～6員ヘテロシクリルであり、少なくとも1つの R^{2c} 基が、オキソである、態様41に記載の化合物、またはその塩。

[態様51]

R^2 が、2～5つの R^{2c} 基によって置換された4～6員ヘテロシクリルであり、各 R^{2c} が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)R^5$ 、および $-C(O)OR^5$ から選択される、態様41に記載の化合物、またはその塩。

[態様52]

R^2 が、2～5つの R^{2c} 基によって置換された4～6員ヘテロシクリルであり、少なくとも1つの R^{2c} 基が、0～5つのハロゲンによって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、少なくとも1つの R^{2c} 基が、 $-C(O)R^5$ または $-C(O)OR^5$ である、態様49に記載の化合物、またはその塩。

[態様53]

R^2 が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、オキサビシクロヘキサニル、オキサビシクロオクタニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、モルホリニル、またはベンゾジオキサニルであり、その各々が、0～5つの R^{2c} 基によって置換されている、態様41に記載の化合物、またはその塩。

[態様54]

R^2 が、0～5つの R^{2d} 基によって置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールである、態様9に記載の化合物、またはその塩。

[態様55]

R^2 が、非置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリールである、態様54に記載の化合物、またはその塩。

[態様56]

R^2 が、1～5つの R^{2d} 基によって置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各 R^{2d} が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $-CN$ 、および $-OR^5$ から選択され、 R^{2d} の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールが、各々独立して、0～5つのハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または OR^8 によって置換されている、態様54に記載の化合物、またはその塩。

[態様57]

10

20

30

40

50

R²が、1～5つのR^{2d}基によって置換されたC₆～C₁₀アリールであり、前記R^{2d}基のうちの少なくとも1つが、ハロゲンである、態様56に記載の化合物、またはその塩。

〔態様58〕

R²が、1～5つのR^{2d}基によって置換されたC₆～C₁₀アリールであり、前記R^{2d}基のうちの少なくとも1つが、C₁～C₆アルキルであり、R^{2d}の前記C₁～C₆アルキルが、0～5つのR^{4a}基によって置換されている、態様56に記載の化合物、またはその塩。

〔態様59〕

R^{2d}が、1～5つのR^{4a}基によって置換されたC₁～C₂アルキルであり、各R^{4a}基が、独立して、ハロゲンおよびOR⁸から選択される、態様58に記載の化合物、またはその塩。

10

〔態様60〕

R²が、1～5つのR^{2d}基によって置換されたフェニルであり、前記R^{2d}基のうちの少なくとも1つが、C₃～C₆シクロアルキルである、態様56に記載の化合物、またはその塩。

〔態様61〕

R²が、1～5つのR^{2d}基によって置換されたフェニルであり、前記R^{2d}基のうちの少なくとも1つが、6員ヘテロシクリルである、態様56に記載の化合物、またはその塩。

〔態様62〕

R²が、1～5つのR^{2d}基によって置換されたフェニルであり、前記R^{2d}基のうちの少なくとも1つが、5～6員ヘテロアリールであり、R^{2d}の前記ヘテロアリールが、0～5つのC₁～C₆アルキル基によって置換されている、態様56に記載の化合物、またはその塩。

20

〔態様63〕

R²が、1～5つのR^{2d}基によって置換されたフェニルであり、前記R^{2d}基のうちの少なくとも1つが、-OR⁵であり、各R⁵が、独立して、ハロゲンおよび-OR¹⁰から選択される0～5つの基によって置換されたC₁～C₂アルキルから選択される、態様56に記載の化合物、またはその塩。

〔態様64〕

R²が、2～5つのR^{2d}基によって置換されたフェニルであり、各R^{2d}が、独立して、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、-CN、および-OR⁵から選択される、態様56に記載の化合物、またはその塩。

30

〔態様65〕

R²が、2～5つのR^{2d}基によって置換されたフェニルであり、前記R^{2d}基のうちの少なくとも2つが、ハロゲンである、態様64に記載の化合物、またはその塩。

〔態様66〕

R²が、2～5つのR^{2d}基によって置換されたフェニルであり、前記R^{2d}基のうちの少なくとも1つが、C₁～C₆アルキルであり、前記R^{2d}基のうちの少なくとも1つが、ハロゲン、-CN、および-OR⁵からなる群から選択される、態様64に記載の化合物、またはその塩。

40

〔態様67〕

R²が、フェニル、インダニル、または1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルであり、その各々が、0～5つのR^{2d}基によって置換されている、態様54に記載の化合物、またはその塩。

〔態様68〕

R²が、0～5つのR^{2e}基によって置換された5～10員ヘテロアリールである、態様9に記載の化合物、またはその塩。

〔態様69〕

R²が、非置換の5～10員ヘテロアリールである、態様68に記載の化合物、またはその塩。

50

〔態様 70〕

R^2 が、1～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、各 R^{2e} が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-OR^5$ から選択される、態様68に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 71〕

R^2 が、1～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、前記 R^{2e} 基のうちの少なくとも1つが、ハロゲンである、態様70に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 72〕

R^2 が、1～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、前記 R^{2e} 基のうちの少なくとも1つが、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R^{2e} の $C_1 \sim C_4$ アルキルが、0～5つのハロゲン基によって置換されている、態様70に記載の化合物、またはその塩。

10

〔態様 73〕

R^2 が、2～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、各 R^{2e} が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-CN$ から選択される、態様70に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 74〕

R^2 が、2～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、前記 R^{2e} 基のうちの少なくとも2つが、ハロゲンである、態様73に記載の化合物、またはその塩。

20

〔態様 75〕

R^2 が、2～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、前記 R^{2e} 基のうちの少なくとも2つが、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、態様73に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 76〕

R^2 が、3～5つの R^{2e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、各 R^{2e} が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-CN$ から選択される、態様73に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 77〕

R^2 が、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、キノリニル、または4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾリルであり、その各々が、0～5つの R^{2e} 基によって置換されている、態様68に記載の化合物、またはその塩。

30

〔態様 78〕

R^2 が、 $-OR^{2f}$ である、態様9に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 79〕

R^2 が、 $-OR^{2f}$ であり、 R^{2f} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択される、態様78に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 80〕

R^{2f} が、0～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、態様79に記載の化合物、またはその塩。

40

〔態様 81〕

R^{2f} が、非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルである、態様80に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 82〕

R^{2f} が、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各 R^{2i} が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $-OR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、および $-NR^5C(O)OR^6$ からなる群から選択され、 R^{2i} の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリ

50

ール、および5～10員ヘテロアリールが、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、およびハロゲンによって任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキルからなる群から選択される0～5つの基によって置換されている、態様80に記載の化合物、またはその塩。

〔態様83〕

R^{2f} が、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり、前記 R^{2i} 基のうちの少なくとも1つが、ハロゲンである、態様82に記載の化合物、またはその塩。

〔態様84〕

R^{2f} が、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり、前記 R^{2i} 基のうちの少なくとも1つが、フェニルである、態様82に記載の化合物、またはその塩。

〔態様85〕

R^{2f} が、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり、前記 R^{2i} 基のうちの少なくとも1つが、 $-NR^5C(O)OR^6$ であり、 R^5 が、水素であり、 R^6 が、 $C_1\sim C_6$ アルキルである、態様82に記載の化合物、またはその塩。

〔態様86〕

R^{2f} が、0～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_3\sim C_8$ シクロアルキルである、態様79に記載の化合物、またはその塩。

〔態様87〕

R^{2f} が、非置換の $C_3\sim C_8$ シクロアルキルである、態様86に記載の化合物、またはその塩。

〔態様88〕

R^{2f} が、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、各 R^{2i} が、独立して、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_6\sim C_{14}$ アリール、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^{2i} の前記 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_6\sim C_{14}$ アリール、および5～10員ヘテロアリールが、 $C_1\sim C_6$ アルキルおよび $C_6\sim C_{14}$ アリールからなる群から選択される0～5つの基によって置換されている、態様86に記載の化合物、またはその塩。

〔態様89〕

R^{2f} が、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり、少なくとも1つの R^{2i} 基が、 C_1 アルキルである、態様88に記載の化合物、またはその塩。

〔態様90〕

R^{2f} が、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり、少なくとも1つの R^{2i} 基が、0～1つのフェニル基によって置換された C_2 アルキニルである、態様88に記載の化合物、またはその塩。

〔態様91〕

R^{2f} が、1～5つの R^{2i} 基によって置換された $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり、少なくとも1つの R^{2i} 基が、0～3つの $C_1\sim C_6$ アルキル基によって置換されたフェニルであるか、または0～3つの $C_1\sim C_6$ アルキル基によって置換されたピラゾリルであり、 R^{2i} のフェニルまたはピラゾリル上の $C_1\sim C_6$ アルキル基が、同じであっても、異なってもよい、態様88に記載の化合物、またはその塩。

〔態様92〕

R^{2f} が、0～5つの R^{2i} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリルである、態様79に記載の化合物、またはその塩。

〔態様93〕

R^{2f} が、非置換の3～12員ヘテロシクリルである、態様92に記載の化合物、またはその塩。

〔態様94〕

R^{2f} が、1～5つの R^{2i} 基によって置換された3～12員ヘテロシクリルであり、各 R^{2i} が、独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_6\sim C_{14}$ アリール、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、および $-S(O)_2R^5$ からなる群から選択される

10

20

30

40

50

、態様 9 2 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 9 5〕

R^{2f} が、1～5 つの R^{2i} 基によって置換された 3～12 員ヘテロシクリルであり、少なくとも 1 つの R^{2i} 基が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、その各々が、0～1 つのフェニル基によって置換されている、態様 9 4 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 9 6〕

R^{2f} が、1～5 つの R^{2i} 基によって置換された 3～12 員ヘテロシクリルであり、少なくとも 1 つの R^{2i} 基が、0～5 つの R^{4a} 基によって置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールであり、各 R^{4a} が、独立して、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される、態様 9 4 に記載の化合物、またはその塩。

10

〔態様 9 7〕

R^{2f} が、1～5 つの R^{2i} 基によって置換された 3～12 員ヘテロシクリルであり、少なくとも 1 つの R^{2i} 基が、 $-C(O)R^5$ であり、 R^5 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、態様 9 4 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 9 8〕

R^{2f} が、1～5 つの R^{2i} 基によって置換された 3～12 員ヘテロシクリルであり、少なくとも 1 つの R^{2i} 基が、 $-C(O)OR^5$ であり、 R^5 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、態様 9 4 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 9 9〕

R^{2f} が、1～5 つの R^{2i} 基によって置換された 3～12 員ヘテロシクリルであり、少なくとも 1 つの R^{2i} 基が、 $-S(O)_2R^5$ であり、 R^5 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、態様 9 4 に記載の化合物、またはその塩。

20

〔態様 100〕

R^{2f} が、2～5 つの R^{2i} 基によって置換された 3～12 員ヘテロシクリルであり、少なくとも 1 つの R^{2i} 基が、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、または $-S(O)_2R^5$ であり、各 R^5 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、態様 9 4 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 101〕

R^{2f} が、アゼチジニル、ピロリジニル、またはテトラヒドロフラニルであり、その各々が、0～5 つの R^{2i} によって任意に置換されている、態様 9 2 に記載の化合物、またはその塩。

30

〔態様 102〕

R^{2f} が、0～5 つの R^{2i} 基によって置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールである、態様 7 9 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 103〕

R^{2f} が、非置換の $C_6 \sim C_{14}$ アリールである、態様 102 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 104〕

R^2 が、 $-NR^{2g}R^{2h}$ である、態様 9 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 105〕

R^{2g} が、水素であり、 R^{2h} が、0～5 つのハロゲンによって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、態様 104 に記載の化合物、またはその塩。

40

〔態様 106〕

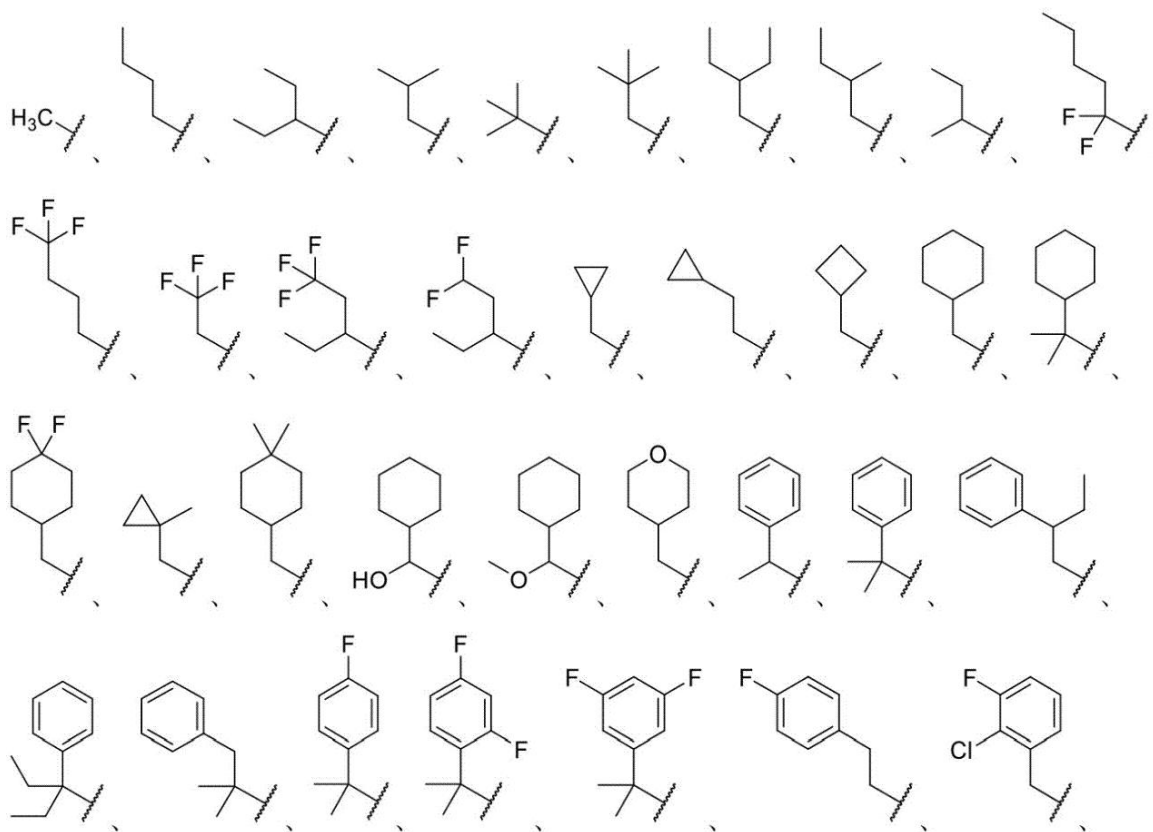
R^{2g} が、0～5 つのハロゲンによって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2h} が、0～5 つのハロゲンによって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、態様 104 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 107〕

G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

50

【化 5 2 4】



10

20

30

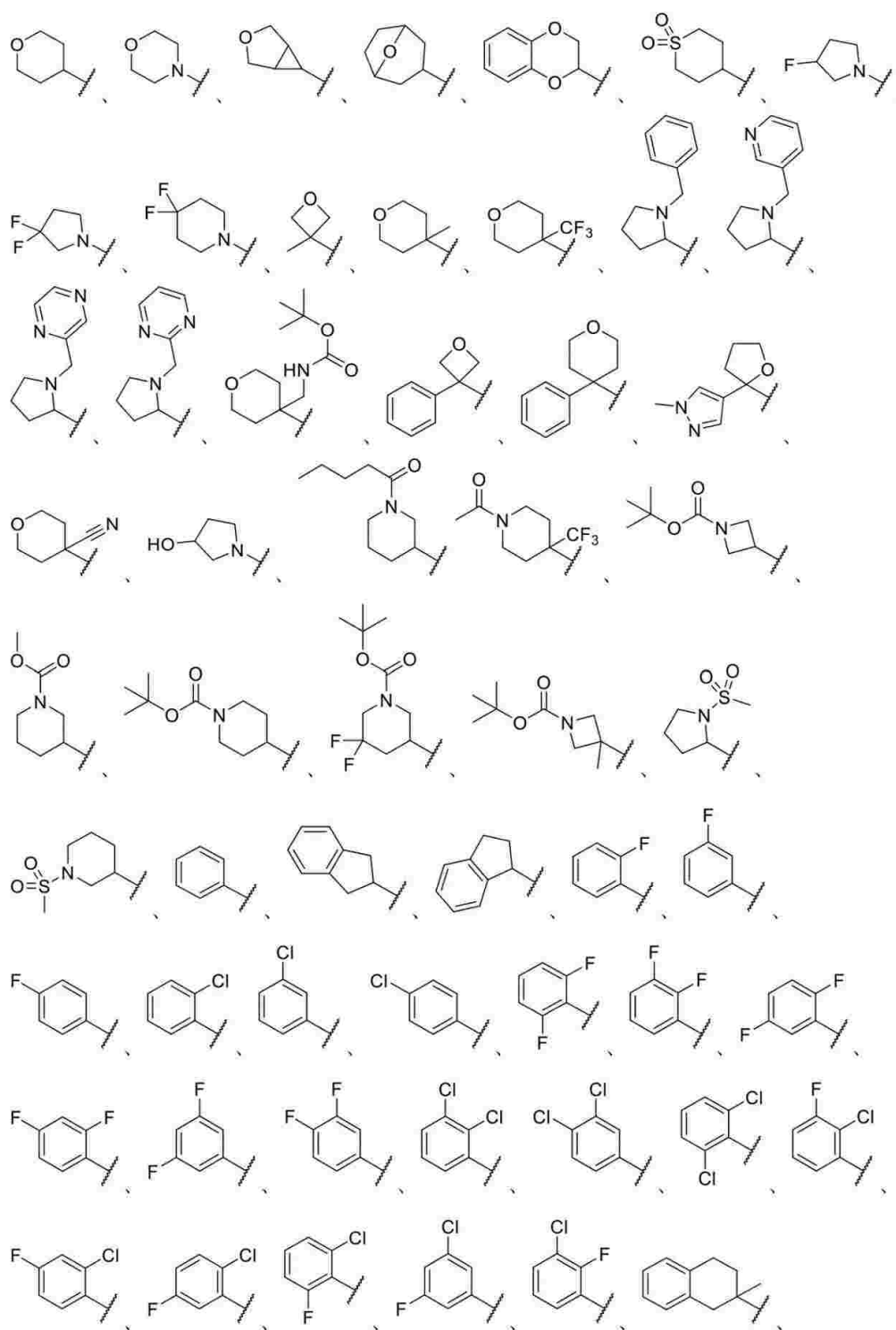
40

50

Chemical structures of various organic compounds, including alcohols, ethers, nitriles, and amides, are displayed in a grid format. The structures are arranged in rows and columns, showing a variety of functional groups and molecular frameworks.

40

【化 5 2 6】



10

20

30

40

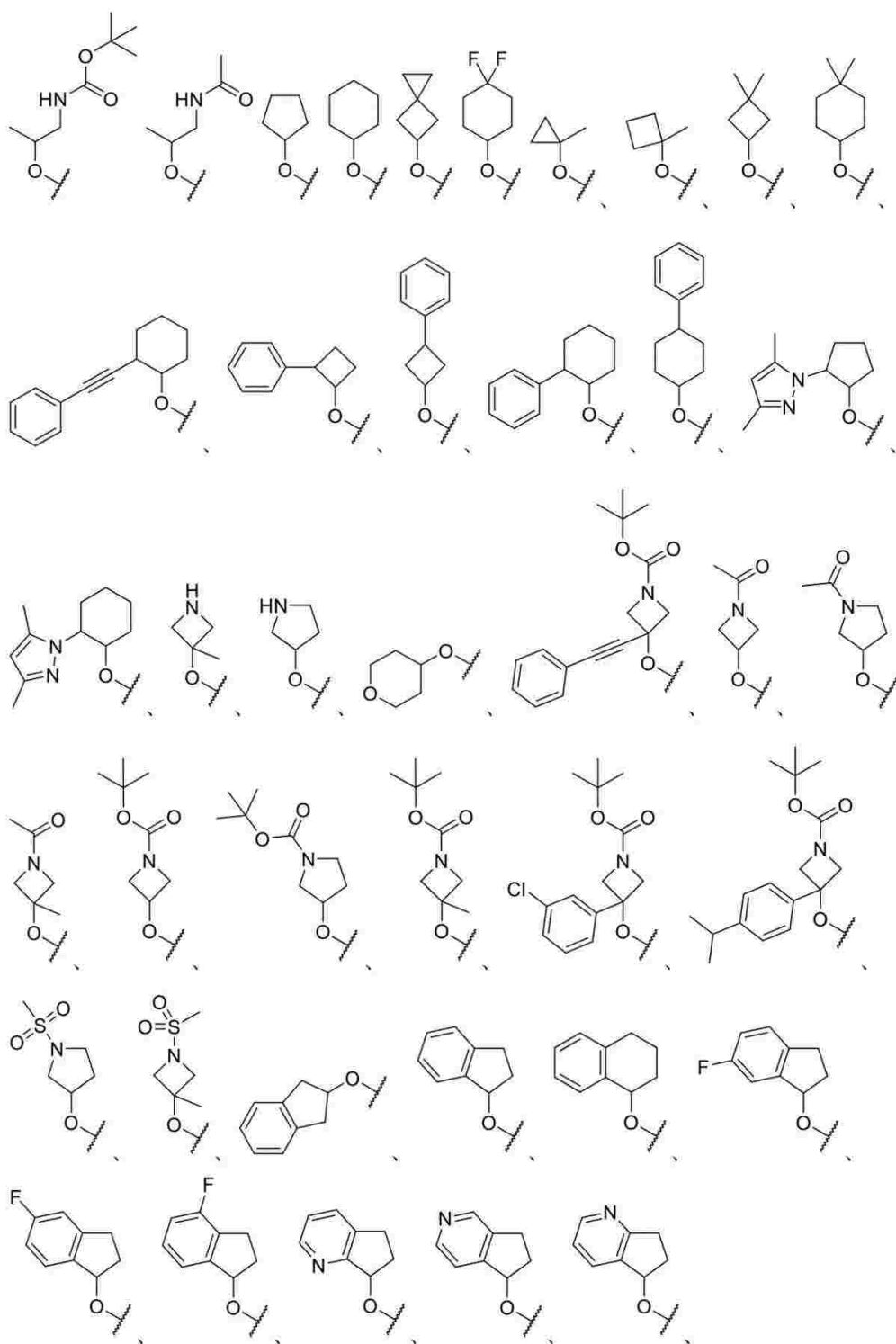
Chemical structures of various substituted benzene and heterocyclic compounds, including fluorinated, chlorinated, and nitrated derivatives, as well as various fused and fused-ring systems.

40

Chemical structures of various polyether compounds, including linear and branched polyethers, cyclic polyethers, and polyethers with functional groups (fluorine, chlorine, nitrile, and pyridine).

40

【化 5 2 9】



10

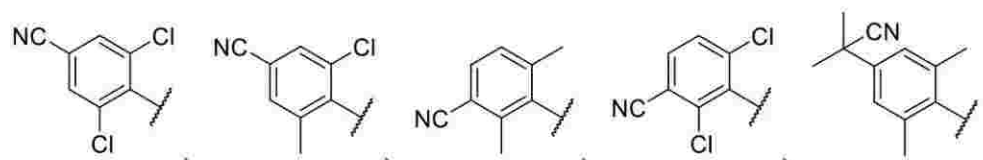
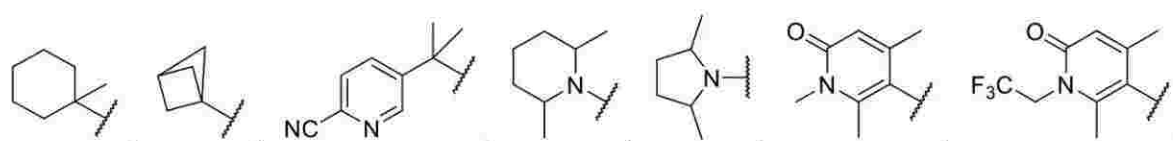
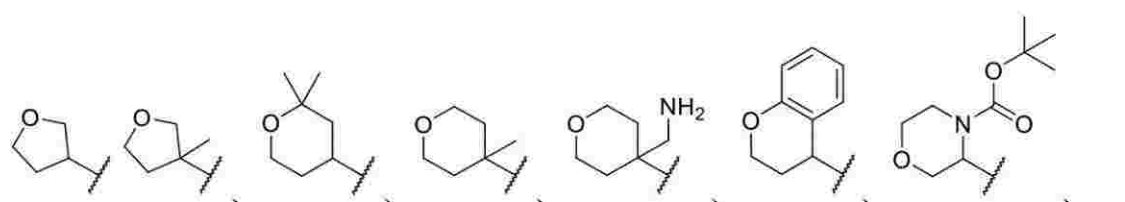
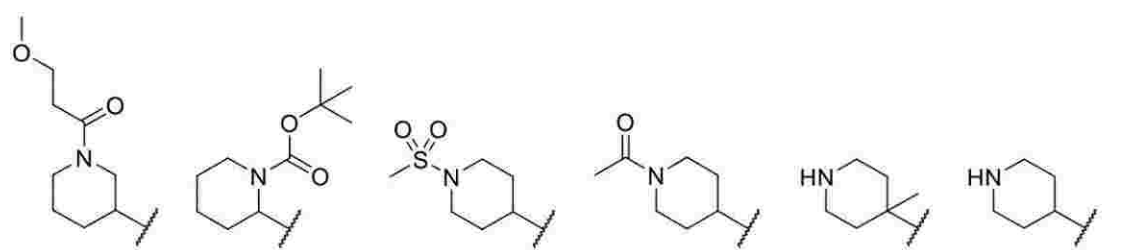
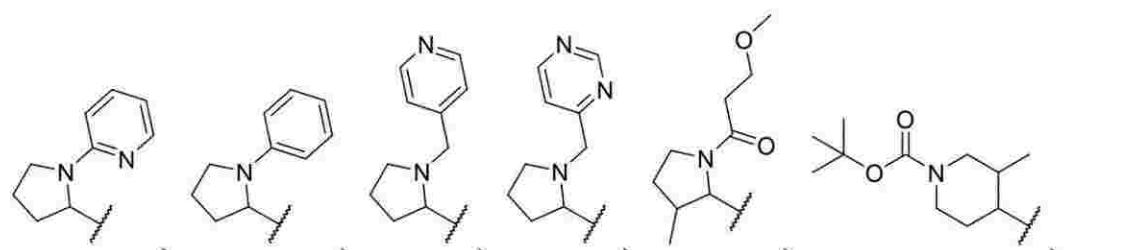
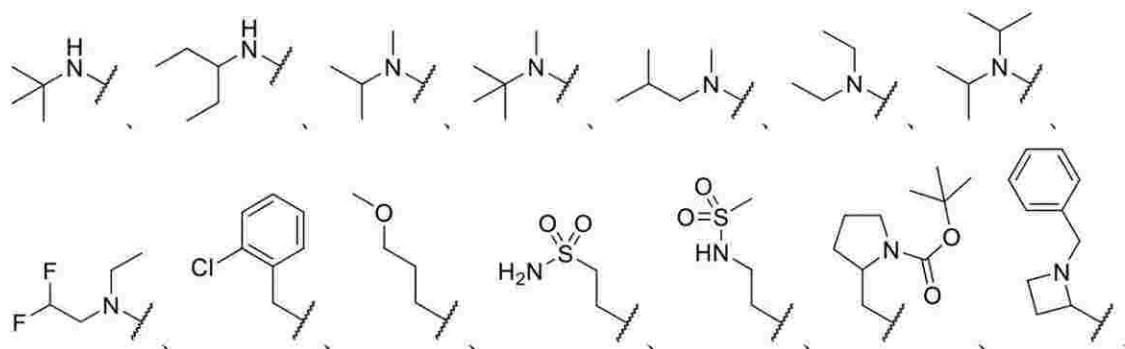
20

30

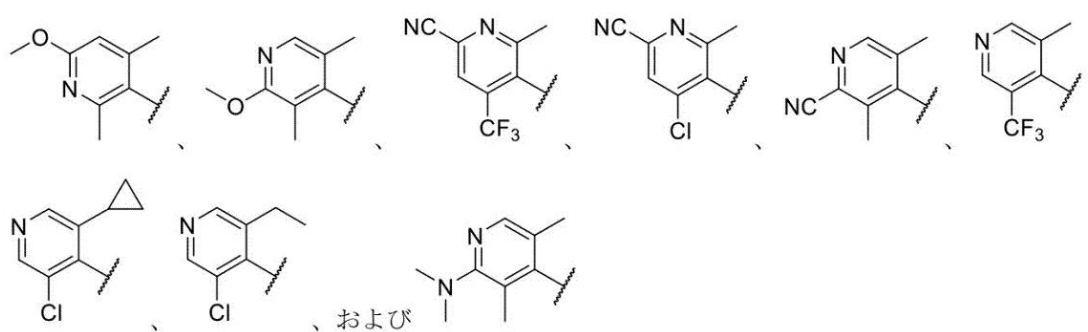
40

50

【化 5 3 0】



【化 5 3 1】

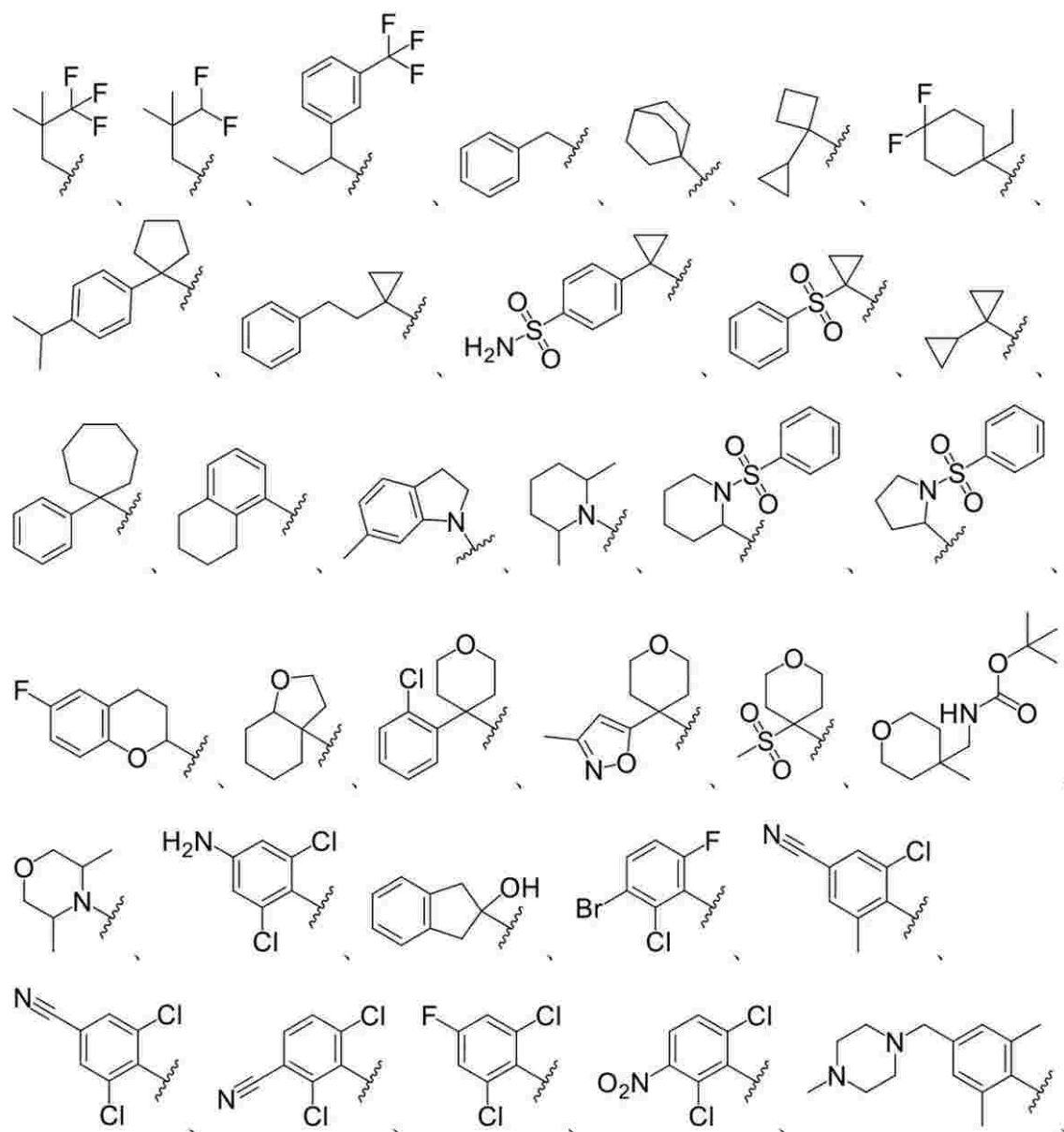


からなる群から選択される、態様 1 ～ 106 のいずれか一つに記載の化合物、またはその塩。

〔態様 108〕

G が、 $-C(O)R^2$ であり、 R^2 が、

〔化 532〕



10

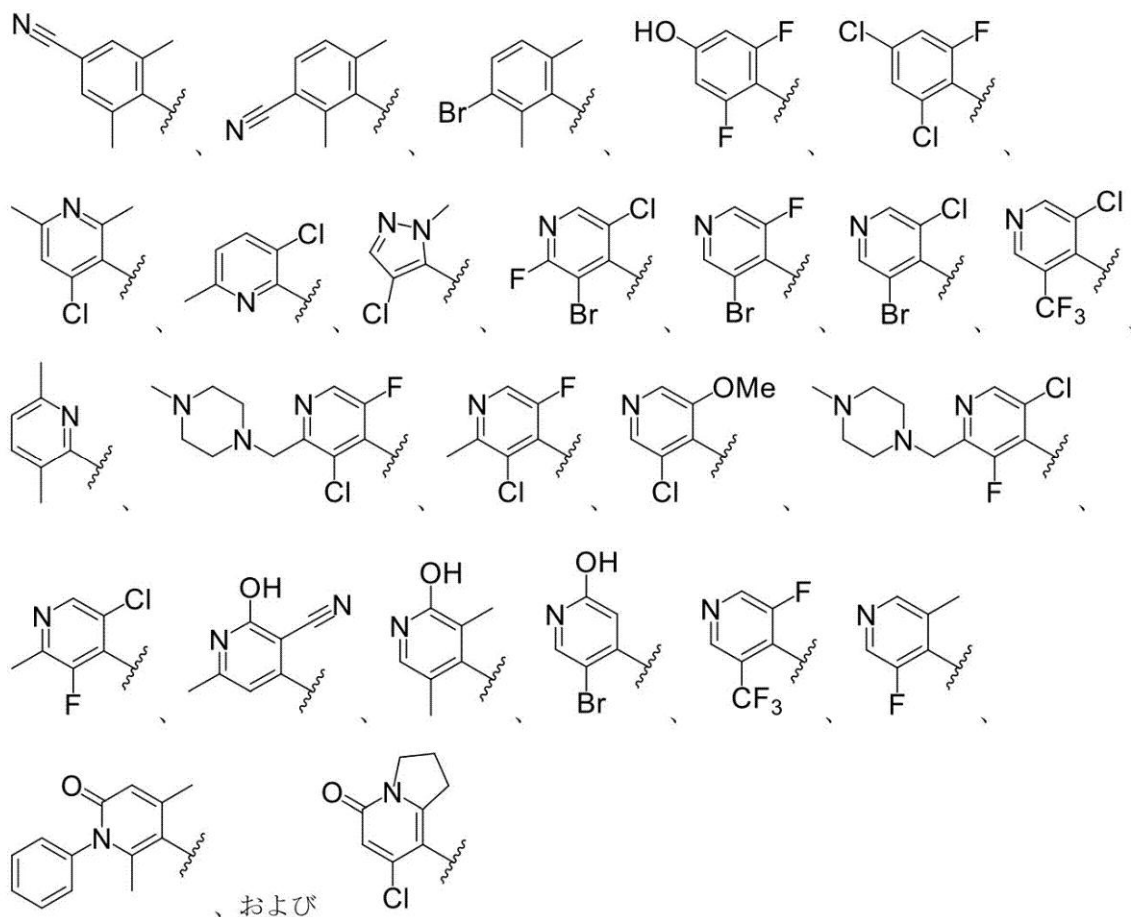
20

30

40

50

【化 5 3 3】



10

20

からなる群から選択される、態様 1 ～ 106 のいずれか一つに記載の化合物、またはその塩。

〔態様 109〕

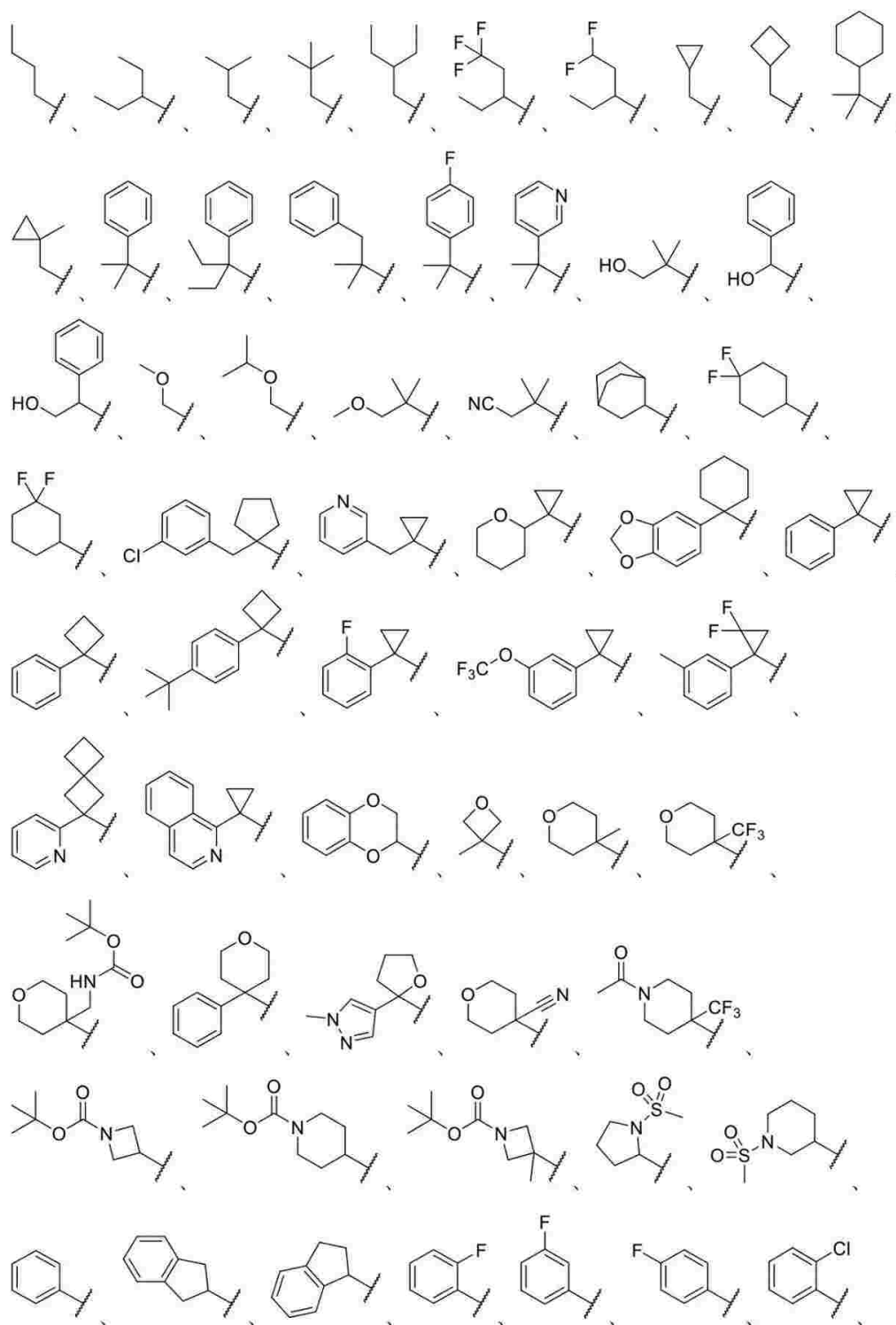
G が、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ であり、 R^2 が、

30

40

50

【化 5 3 4】



10

20

30

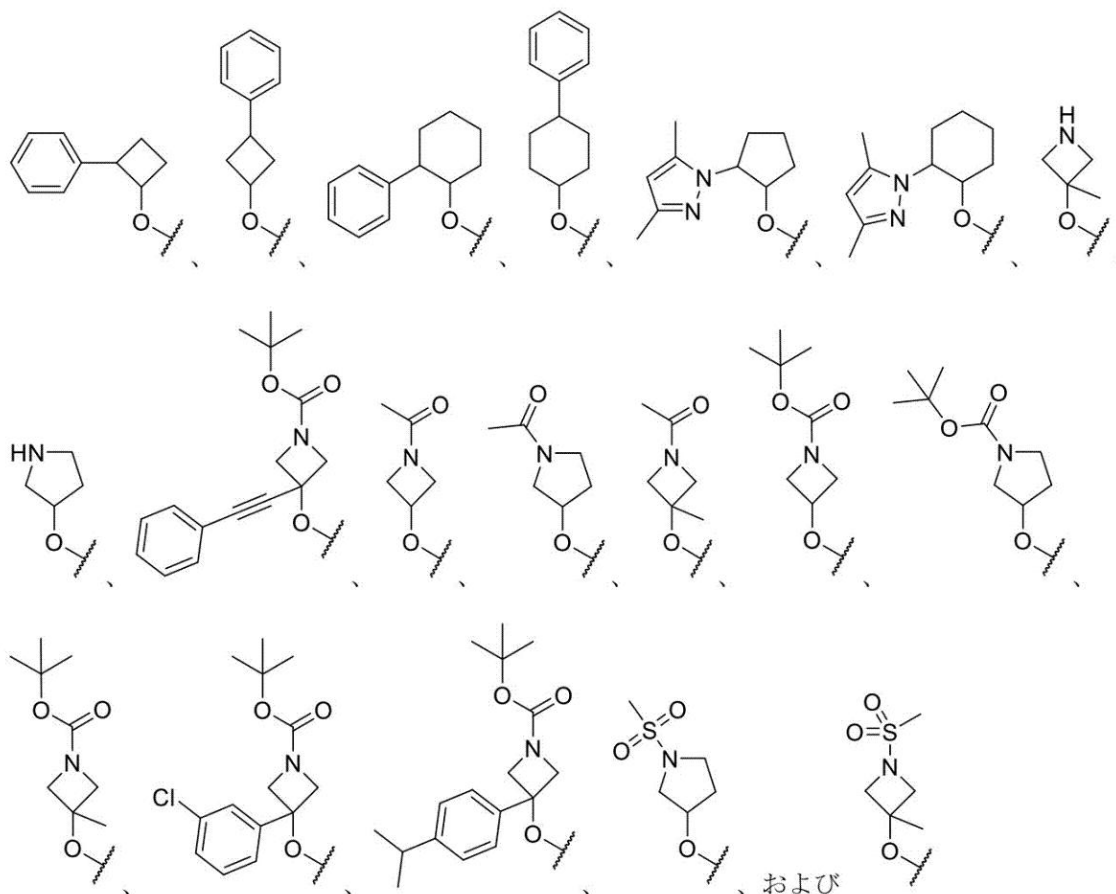
40

50

Chemical structures of 100 different chemical groups, numbered 1 to 100, used for molecular docking studies. The structures are arranged in a grid and include various functional groups, rings, and substituents.

40

【化 5 3 6】



10

20

からなる群から選択される、態様 1～106 のいずれか一つに記載の化合物、またはその塩。

〔態様 110〕

G が、 R^3 である、態様 1～8 のいずれか一つに記載の化合物、またはその塩。

〔態様 111〕

R^3 が、0～5 つの R^{3e} 基によって置換された 5～10 員ヘテロアリールであり、各 R^{3e} 基が、独立して、ハロゲン；ハロゲンによって任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキル；ハロゲンまたは $C_1\sim C_6$ アルキルによって任意に置換された 5～10 員ヘテロアリール；および $C_1\sim C_6$ アルコキシから選択される、態様 110 に記載の化合物、またはその塩。

30

〔態様 112〕

R^3 が、非置換の 5～10 員ヘテロアリールである、態様 110 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 113〕

R^3 が、ピリジニルまたはキナゾリニルである、態様 110 に記載の化合物、またはその塩。

40

〔態様 114〕

R^3 が、1～5 つの R^{3e} 基によって置換された 5～10 員ヘテロアリールであり、各 R^{3e} 基が、独立して、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、および $C_6\sim C_{14}$ アリールから選択される、態様 110 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 115〕

R^3 が、1～5 つの R^{3e} 基によって置換された 5～10 員ヘテロアリールであり、少なくとも 1 つの R^{3e} 基が、ハロゲンである、態様 110 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 116〕

R^3 が、1～5 つの R^{3e} 基によって置換された 5～10 員ヘテロアリールであり、少な

50

くとも1つの R^{3e} 基が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、態様110に記載の化合物、またはその塩。

[態様117]

R^3 が、1～5つの R^{3e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、少なくとも1つの R^{3e} 基が、フェニルである、態様110に記載の化合物、またはその塩。

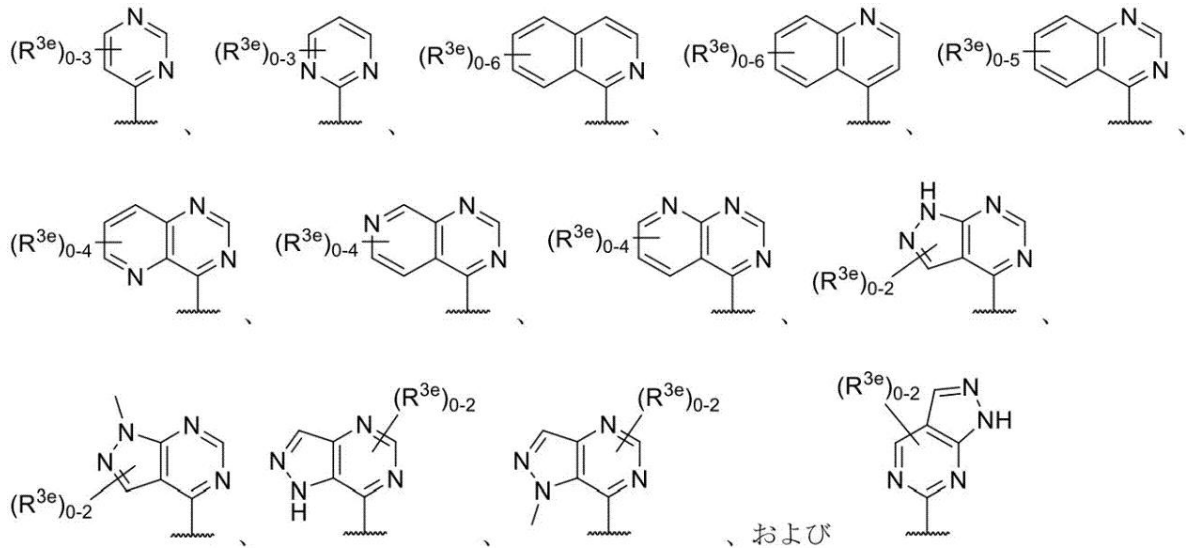
[態様118]

R^3 が、2～5つの R^{3e} 基によって置換された5～10員ヘテロアリールであり、少なくとも1つの R^{3e} 基が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、少なくとも1つの R^{3e} 基が、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールである、態様110に記載の化合物、またはその塩。

[態様119]

Gが、 R^3 であり、 R^3 が、

[化537]



からなる群から選択され、各 R^{3e} が、独立して、 R^4 である、態様110に記載の化合物、またはその塩。

[態様120]

Gが、 R^3 であり、 R^3 が、

10

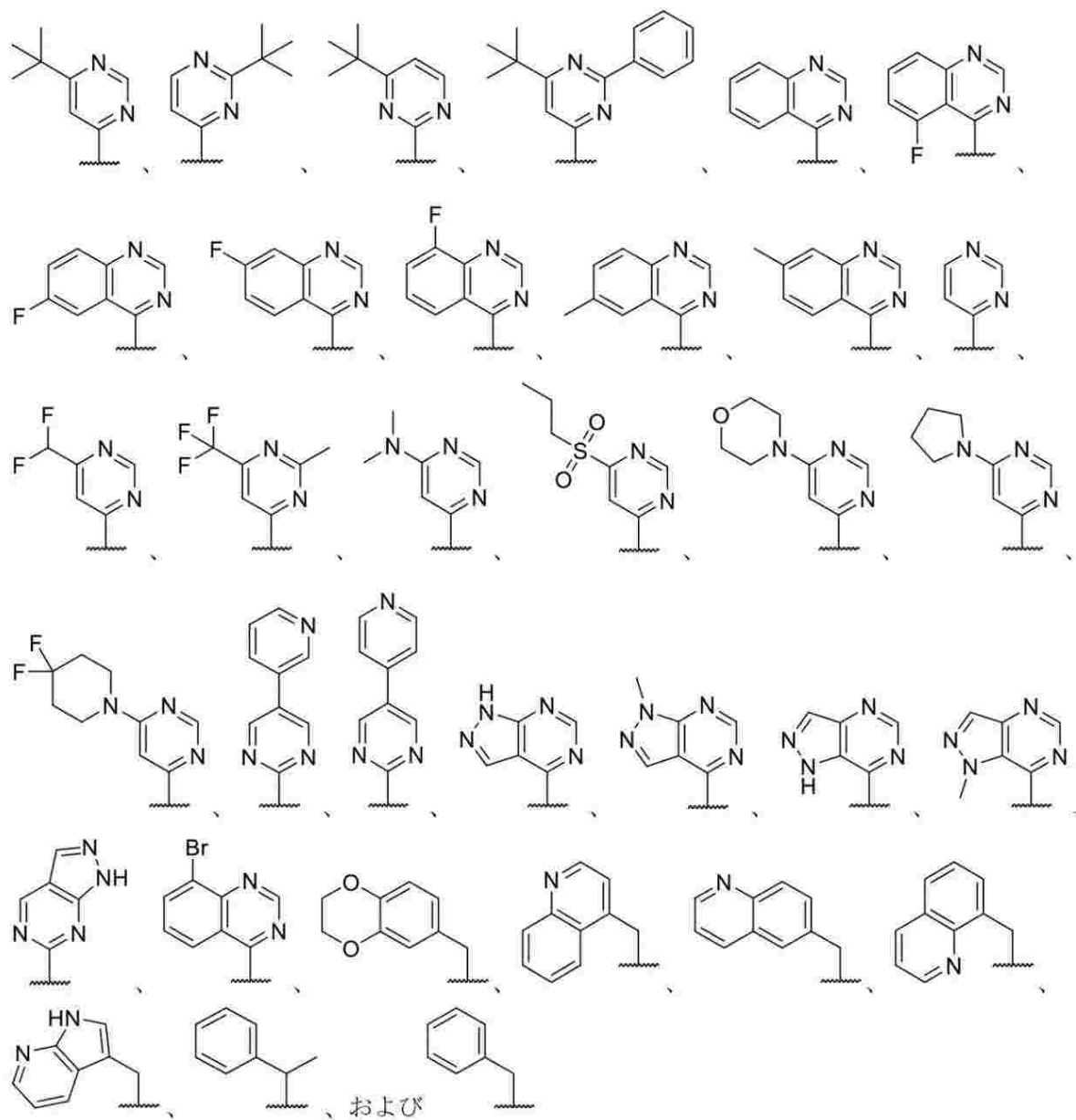
20

30

40

50

【化 5 3 8】

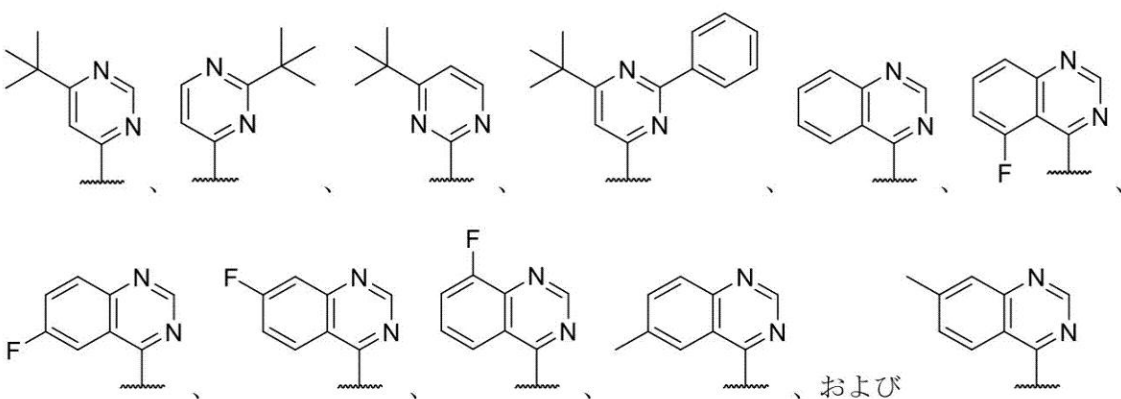


からなる群から選択される、態様 1 1 0 に記載の化合物、またはその塩。

【態様 1 2 1】

G が、 R^3 であり、 R^3 が、

【化 5 3 9】



10

20

30

40

50

からなる群から選択される、態様 110 に記載の化合物、またはその塩。

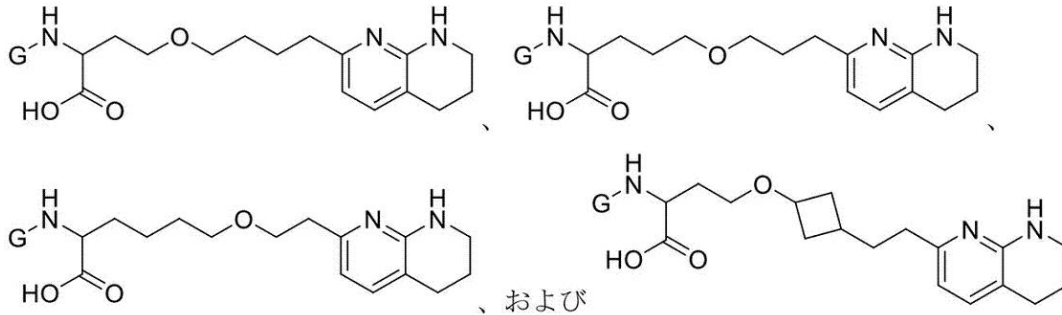
〔態様 122〕

R^2 が、 R^4 によって任意に置換された 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イルである、態様 1~121 のいずれか一つに記載の化合物、またはその塩。

〔態様 123〕

前記化合物が、

〔化 540〕



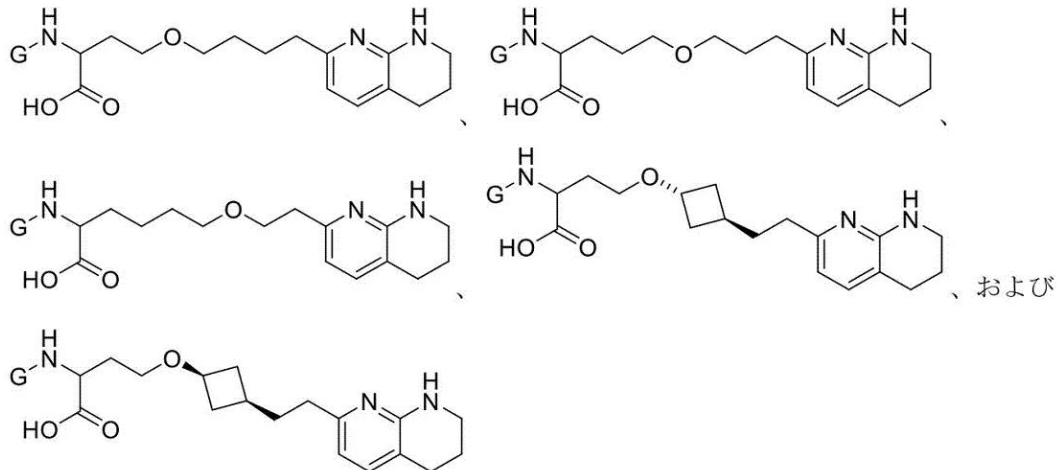
10

からなる群から選択される、態様 1 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 124〕

前記化合物が、

〔化 541〕



20

30

からなる群から選択される、態様 1 に記載の化合物、またはその塩。

〔態様 125〕

表 1 の化合物番号 1~209、もしくはその塩、

表 2 の化合物番号 210~329、もしくはその塩、または

表 1 および 2 の化合物番号 1~329 のうちの 1 つから選択される、化合物。

〔態様 126〕

N-(2-クロロ-3-フルオロベンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、N-ペンタノイル-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、N-(3-フ

40

50

ルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-
 -テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-ペンタノイル-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(tert-ブトキシカル
 ボニル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、N-(4-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)
 ホモセリン、N-(4-クロロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-
 (3-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3-クロロベン
 ゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-クロロベンゾイル)-O-
 (3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)
 ホモセリン、N-(2,3-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-
 テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(2-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テ
 テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-
 (3-クロロ-5-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テ
 テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-
 (3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テ
 テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(
 3,5-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テ
 テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2,3-
 ジクロロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テ
 テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-クロロ-6-フ
 ルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テ
 テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2,6-ジフルオロベ
 ンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テ
 テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2,5-ジフルオロベンゾイル)
)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テ
 テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3,4-ジクロロベンゾイル)-O-(
 3-(2-(5,6,7,8-テ
 テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル
)シクロブチル)ホモセリン、N-ピコリノイル-O-(3-(2-(5,6,7,8-
 テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-ニコチノイル-O-(3-(2-(5,6,7,8-テ
 テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(1-メチル-1H-イン
 ダゾール-4-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テ
 テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-メチル-
 2H-インダゾール-6-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テ
 テトラヒ
 ドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-
 -メチル-2H-インダゾール-5-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-
 -テ
 テトラヒ
 ドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニル)-O-(
 3-(2-(5,6,7,8-テ
 テトラヒ
 ドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル
)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-エチルブタノイル)-O-(3-(2-(5,

10

20

30

40

50

6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)
 ホモセリン、N-(1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニル)
)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
 エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(3-(ヒドロキシメチル) ベンゾイル)
)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(キノリン-5-カルボニル)-O-(3-
 (2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シ
 クロブチル) ホモセリン、N-(2-シクロプロピルベンゾイル)-O-(3-(2-(
 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチ
 ル) ホモセリン、N-(キノリン-7-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリ
 ン、N-(キノリン-6-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒ
 ドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(キ
 ノリン-8-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-
 ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(3-シクロプロ
 ピルベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチ
 リジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(4-シクロプロピルベン
 ズイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-
 2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-イソニコチノイル-O-(3-(2-
 (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロ
 ブチル)-ホモセリン、N-(3-エチルペンタノイル)-O-(3-(2-(5, 6,
 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)-ホ
 モセリン、N-(2-クロロ-3-フルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6,
 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモ
 セリン、N-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N-(3-エチルペンタノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
 1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-イソニコチ
 ノイル-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-
 イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テト
 ラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)-N-(3-(チ
 アゾール-5-イル) ベンゾイル) ホモセリン、N-(3-ヒドロキシ-2-フェニルプロ
 パノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジ
 ン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(3-(1-メチル-1H-ピ
 ラゾール-4-イル) ベンゾイル)-O-(3-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
 1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(3-(
 1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、N-(2-ヒ
 ドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1,
 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ホモセリン、N-(2-ヒドロキシ-2-フェニ
 ルアセチル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-
 イル) ブチル)-ホモセリン、N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-O-
 (3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチ
 ル) シクロブチル) ホモセリン、N-(1-フェニルシクロプロパン-1-カルボニル)
 -O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(2-メチル-2-フェニルプロパノイル)
 -O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(1-フェニルシクロブタン-1-カルボニ
 ル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-
 イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(2, 2-ジメチル-3-フェニルプロ

10

20

30

40

50

パノイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン
 - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (tert - ブトキシカルボニル
) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イ
 ル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メ
 チルプロパノイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフ
 チリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (3 - メチルオキセタン
 - 3 - カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフ
 チリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (3 - ヒドロキシ - 2,
 2 - ジメチルプロパノイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1,
 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (3 - メトキシ
 - 2, 2 - ジメチルプロパノイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
 - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (2 - メ
 チル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) プロパノイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8
 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン
 、N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボニル) - O - (3 - (2 - (5
 , 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル
) ホモセリン、N - (3 - シアノ - 2, 2 - ジメチルプロパノイル) - O - (3 - (2 -
 (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブ
 チル) ホモセリン、N - ピバロイル - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
 - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (2, 3
 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 -
 テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N - ((ネオペンチルオキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テト
 ラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N -
 ((1 - メチルシクロプロポキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 -
 テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、
 N - ((1 - メチルシクロブトキシ) カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8
 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン
 、O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル
) エチル) シクロブチル) - N - (((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパ
 ン) - 2 - イル) オキシ) カルボニル) ホモセリン、N - (イソプロポキシカルボニル)
 - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル
) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (ジエチルカルバモイル) - O - (3 - (2
 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロ
 ブチル) ホモセリン、N - (tert - ブチルカルバモイル) - O - (3 - (2 - (5,
 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル)
 ホモセリン、N - (tert - ブチル (メチル) カルバモイル) - O - (3 - (2 - (5
 , 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル
) ホモセリン、N - (イソプロピル (メチル) カルバモイル) - O - (3 - (2 - (5,
 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル)
 ホモセリン、N - (ジイソプロピルカルバモイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8
 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン
 、N - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒ
 ドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (3
 - メチルブタノイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナ
 フチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (2 - シクロブチルア
 セチル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン -
 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (2 - (1 - メチルシクロプロピル
) アセチル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジ
 ン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (2 - シクロプロピルアセチル

10

20

30

40

50

)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((3-メチル-1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((3-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((シクロヘキシルオキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(イソブトキシカルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((ピロリジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(4-(メチルスルホニル)ブタノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((1-アセチルピロリジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((1-フェニルエトキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((2-フェニルシクロブトキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((3-フェニルシクロブトキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチル-4-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブトキシ)ブタン酸、N-((2-フェニルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((1-アセチルアゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((1-アセトアミドプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン)-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンチル)オキシ)カルボニル)

10

20

30

40

50

-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-((2-(3, 5-ジメチル-1H-ピ
 ラゾール-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5,
 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)
 -ホモセリン、N-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3-クロロフェ
 ニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリ
 ン、N-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(4-イソプロピルフェニ
 ル)アゼチジン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、
 N-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(フェニルエチニル)アゼチジ
 ン-3-イル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒド
 ロ-1, 8-ナフチジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(1-(
 tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボニル)-O-(3-(2-(5,
 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)
)ホモセリン、N-(3, 3-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボニル)-O-(3-
 (2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)
 シクロブチル)ホモセリン、N-(2-エチル-4, 4-ジフルオロブタノイル)-O-
 (3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチ
 ル)シクロブチル)-ホモセリン、N-((2-(フェニルエチニル)シクロヘキシ
 ル)オキシ)カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-
 ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(2-シクロヘキ
 シル-2-メチルプロパノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
 1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-(ピ
 リジン-2-イル)ベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
 1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-エチ
 ル-4, 4, 4-トリフルオロブタノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テト
 ラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-
 (2-モルホリノベンゾイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1,
 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-エチル
 -2-フェニルブタノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1,
 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(1H-ピロロ
 [3, 2-b]ピリジン-7-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テト
 ラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-
 (4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(3-(2-(5,
 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)
 ホモセリン、N-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルアゼチジン-3-
 カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリ
 ジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(1-(tert-ブトキシ
 カルボニル)アゼチジン-3-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テト
 ラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-
 (1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6,
 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-
 ホモセリン、O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン
 -2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イン
 ダゾール-6-カルボニル)-ホモセリン、O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テト
 ラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(4, 5,
 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-7-カルボニル)ホモセリン、N-(4-
 メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(3-(2-(5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセ

10

20

30

40

50

リン、N-(1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(1-エチル-4,4-ジフルオロシクロヘキサノ-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(1-(6-メチルインドリン-1-カルボニル)シクロプロパン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(1-(ピリジン-3-イルメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3-クロロ-5-メチルイソニコチノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、N-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、N-(3,5-ジクロロイソニコチノイル)-O-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホモセリン、N-(1-(4-(tert-ブチル)フェニル)シクロブタン-1-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ホモセリン、N-(3-クロロ-5-メチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(3,5-ジクロロイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(ビスクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(メチルスルホニル)プロリル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(2,4-ジメチルニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(4-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(2,4,6-トリメチルピリミジン-5-カルボニル)ホモセリン、O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-N-(2,4,6-トリメチルニコチノイル)ホモセリン、N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)ホモセリン、N-(1-(イソキノリン-1-イル)シクロプロパン-1-カルボ

10

20

30

40

50

ニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (2 - (ピリジン - 2 - イル) スピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (2, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (4, 6 - ジメチルピリミジン - 5 - カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (1 - (2 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (2, 2 - ジフルオロ - 1 - (m - トリル) シクロプロパン - 1 - カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) - N - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボニル) ホモセリン、N - (4 - メトキシ - 2, 6 - ジメチルベンゾイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (1 - アセチル - 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 2 - カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (1 - (3 - クロロベンジル) シクロペンタン - 1 - カルボニル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) - N - (1 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) シクロプロパン - 1 - カルボニル) ホモセリン、N - (4 - フルオロ - 2, 6 - ジメチルベンゾイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (3, 5 - ジメチルイソニコチノイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (2 - (tert - ブチル) ピリミジン - 4 - イル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N - (4 - (tert - ブチル) ピリミジン - 2 - イル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、O - (3 - (2 - (1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) - N - (キナゾリン - 4 - イル) ホモセリン、N - (6 - (tert - ブチル) ピリミジン - 4 - イル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、2 - [(4 - アミノ - 2, 6 - ジクロロ - ベンゾイル) アミノ] - 4 - [(3 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、N - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチルニコチノイル) - O - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エ

10

20

30

40

50

チル) シクロブチル) -ホモセリン、 2- [(3-クロロ-6-メチル-ピリジン-2-
 カルボニル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナ
 フチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、 N- (2, 6-ジメチルピ
 ペリジン-1-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1,
 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、 N- (2, 5-ジ
 メチルピロリジン-1-カルボニル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒド
 ロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、 N- (2
 , 6-ジクロロ-4-シアノベンゾイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラ
 ヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、 N-
 (2, 6-ジクロロ-3-ニトロベンゾイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、
 4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
 エチル] シクロブトキシ] -2- [(1, 2, 4-トリメチル-6-オキソ-ピリジン-
 3-カルボニル) アミノ] ブタン酸、 N- (2-クロロ-4-シアノ-6-メチルベンゾ
 イル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2
 -イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、 N- (3-ブromo-5-クロロ-2-フ
 ルオロイソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8
 -ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、 O- (3- (2- (5
 , 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチ
 ル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニル) -ホモセリン
 、 N- (3-ブromo-2, 6-ジメチルベンゾイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセ
 リン、 2- [(3-クロロ-5-メトキシ-ピリジン-4-カルボニル) アミノ] -4-
 [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチ
 ル] シクロブトキシ] ブタン酸、 2- [(2, 6-ジクロロ-4-フルオロ-ベンゾイ
 ル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジ
 ン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、 2- [(2-クロロ-6-フルオロ-
 ベンゾイル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナ
 フチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、 N- (3-ブromo-2-ク
 ロロ-6-フルオロベンゾイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
 1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、 N- (2, 4
 -ジメチル-6-オキソ-1-フェニル-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)
 -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)
) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、 N- (5-ブromo-2-ヒドロキシイソニコチ
 ノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-
 2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、 N- (3-クロロ-5-シクロプロピ
 ルイソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナ
 フチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、 N- (3-クロロ-5-
 エチルイソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8
 -ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、 N- (3-シアノ-
 2, 6-ジメチルベンゾイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1
 , 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、 N- (3-ブロ
 mo-5-フルオロイソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒド
 ロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリン、 N- (2
 -メトキシ-3, 5-ジメチルイソニコチノイル) -O- (3- (2- (5, 6, 7, 8
 -テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) -ホモセリ
 ン、 N- (3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) イソニコチノイル) -O- (3- (2
 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シク
 ロブチル) -ホモセリン、 N- (3-ブromo-5-クロロイソニコチノイル) -O- (3
 - (2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル)

10

20

30

40

50

シクロブチル) -ホモセリン、N-(2-(ジメチルアミノ)-3,5-ジメチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(3-クロロ-5-フルオロ-2-メチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(2,6-ジクロロ-3-シアノベンゾイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(2-ヒドロキシ-3,5-ジメチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(3-シアノ-2-ヒドロキシ-6-メチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(5-クロロ-3-フルオロ-2-メチルイソニコチノイル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、2-[(6-メトキシ-2,4-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、2-[[2,6-ジメチル-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、N-(3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、2-[[5-クロロ-3-フルオロ-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-4-カルボニル]アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、メチル2-[(7-クロロ-5-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドリジン-8-カルボニル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタノエート、2-[(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-ベンゾイル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、2-[(4-クロロ-2-メチル-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、2-[(2-メチルピラゾール-3-カルボニル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、N-(1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-2-カルボニル)-O-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、2-(3,3-ジメチルブタノイルアミノ)-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、2-[(2-フェニルアセチル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]-2-[(4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチル-ブタノイル)アミノ]ブタン酸、2-[(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-ブタノイル)アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、2-[[2-フェニルプロパノイル]アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]ブタン酸、2-[[2-(3,5-ジフルオロフェニル)アセチル]アミノ]-4-[3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]シクロブトキシ]

10

20

30

40

50

シ] ブタン酸、2- [[2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -1-メチル-エトキシ] カルボニルアミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(3, 6-ジメチルピリジン-2-カルボニル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(6-フルオロクロマン-2-カルボニル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] -2- [2- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ブタノイルアミノ] ブタン酸、2- [(3-クロロ-5-メチル-ピリジン-4-カルボニル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(3-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(4-シアノ-2, 6-ジメチル-ベンゾイル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[4- (2-クロロフェニル) テトラヒドロピラン-4-カルボニル] アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(2-ヒドロキシインダン-2-カルボニル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(1-シクロプロピルシクロプロパンカルボニル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[3- (ジフルオロメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-カルボニル] アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(1-シクロプロピルシクロブタンカルボニル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[1- (4-イソプロピルフェニル) シクロペンタンカルボニル] アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- (ビスクロ [2.2.2] オクタン-4-カルボニルアミノ) -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- (3, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾフラン-3a-カルボニルアミノ) -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[1- (2-フェニルエチル) シクロプロパンカルボニル] アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[4- (3-メチルイソキサゾール-5-イル) テトラヒドロピラン-4-カルボニル] アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[1- (ベンゼンスルホニル) シクロプロパンカルボニル] アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(1-フェニルシクロヘプタンカルボニル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [(4-メチルスルホニルテトラヒドロピラン-4-カルボニル) アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、2- [[1- (4-スルファモイルフェニル) シクロプロパンカルボニル] アミノ] -4- [3- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル] シクロブトキシ] ブタン酸、N- ((フェニルスルホニル) プロリル) -O-

10

20

30

40

50

(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(5-クロロ-3-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)イソニコチノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、N-(3-クロロ-5-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)イソニコチノイル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)エチル)シクロブチル)-ホモセリン、2-(ピリミジン-4-イルアミノ)-5-(3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)プロポキシ)ペンタン酸、2-[(3-クロロ-5-メチル-ピリジン-4-カルボニル)アミノ]-4-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ]ブタン酸、2-[(2, 4-ジメチルピリジン-3-カルボニル)アミノ]-4-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ]ブタン酸、2-[(4-シアノ-2, 6-ジメチル-ベンゾイル)アミノ]-4-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ]ブタン酸、2-[(3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボニル)アミノ]-4-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ]ブタン酸、2-[(3-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル)アミノ]-4-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ]ブタン酸、N-(3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-ホモセリン、N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-ホモセリン、N-(3, 5-ジメチルイソニコチノイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-ホモセリン、2-[(2, 4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]-4-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ]ブタン酸、2-[(2, 4-ジメチル-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニル)アミノ]-4-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ]ブタン酸、N-(3-クロロ-5-メトキシイソニコチノイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-ホモセリン、2-[(2-クロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]-4-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ]ブタン酸、N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-ホモセリン、N-(5-ブロモ-2-ヒドロキシイソニコチノイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-ホモセリン、N-(3-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロイソニコチノイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-ホモセリン、N-(2, 4-ジメチル-6-オキソ-1-フェニル-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-ホモセリン、O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニル)-ホモセリン、N-(3-ブロモ-2, 6-ジメチルベンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-ホモセリン、N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-ホモセリン、N-(3-ブロモ-2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)-ホモセリン、2-[(3-クロロ-5-メトキシ-ピリジン-4-カルボニル)アミノ]-4-[2-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブトキシ]ブタン酸、2-[(3-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル)アミノ]-4-[2-

10

20

30

40

50

メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ] ブタン酸、N-(3-クロロ-5-フルオロイソニコチノイル)-O-(2-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル)-ホモセリン、N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-O-(2-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル)-ホモセリン、N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)-O-(2-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル)-ホモセリン、N-(4-フルオロ-2-メチルニコチノイル)-O-(2-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル)-ホモセリン、2-[(3-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル) アミノ] -4-[2-ヒドロキシ-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブトキシ] ブタン酸、2-(1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボキサミド)-5-(3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) プロポキシ) ペンタン酸、2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンズアミド)-5-(3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) プロポキシ) ペンタン酸、2-(2-クロロ-3-フルオロベンズアミド)-6-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エトキシ) ヘキサン酸、2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンズアミド)-6-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エトキシ) ヘキサン酸、2-(2-エチルブタナミド)-6-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エトキシ) ヘキサン酸、2-(1-メチル-1H-インダゾール-4-カルボキサミド)-6-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エトキシ) ヘキサン酸、2-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-5-(3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) プロポキシ) ペンタン酸、N-ベンゾイル-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(キナゾリン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(8-フルオロキナゾリン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(7-フルオロキナゾリン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(6-フルオロキナゾリン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(5-フルオロキナゾリン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、N-(6-メチルキナゾリン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル) ホモセリン、およびN-(6-(tert-ブチル)-2-フェニルピリミジン-4-イル)-O-(3-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) エチル) シクロブチル)-ホモセリン、

からなる群から選択される、化合物、またはその塩。

[態様 127]

前記化合物が、以下のいずれか1つによって表され、

10

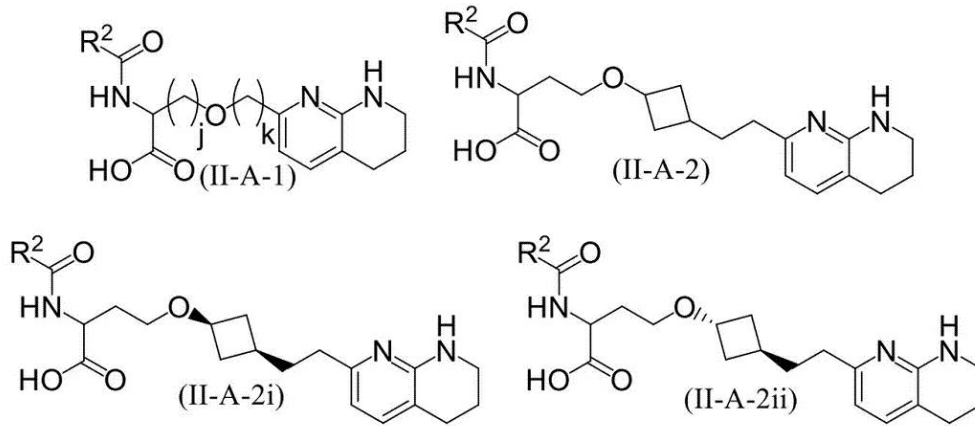
20

30

40

50

【化 5 3 2】



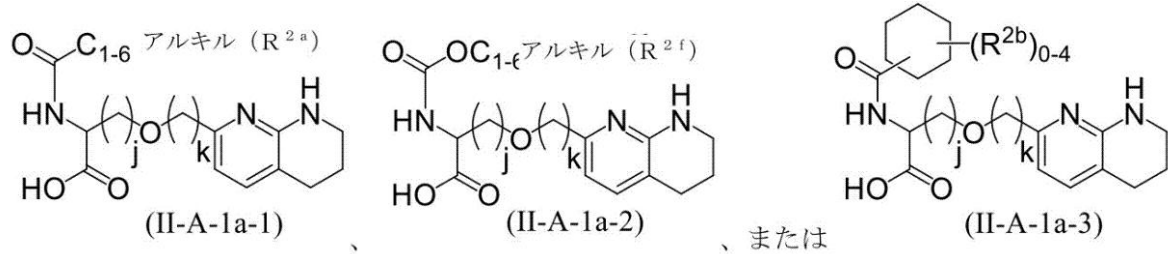
10

式中、 j および k がそれぞれ、2 および 4、3 および 3、または 4 および 2 である、
態様 1 に記載の化合物、またはその塩。

【態様 1 2 8】

前記化合物が、

【化 5 3 3】



20

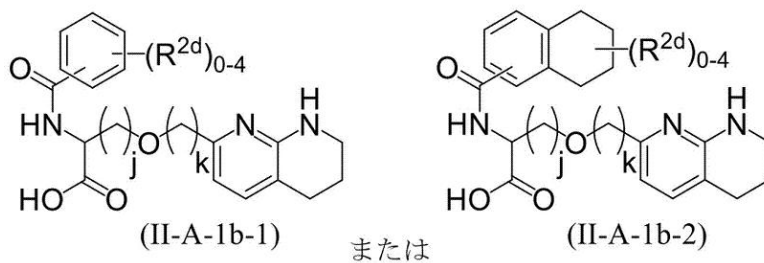
のうちのいずれか 1 つによって表される、態様 1 2 7 に記載の化合物、

またはその塩。

【態様 1 2 9】

前記化合物が、

【化 5 3 4】



または

30

のうちのいずれか 1 つによって表される、態様 1 2 7 に記載の化合物、

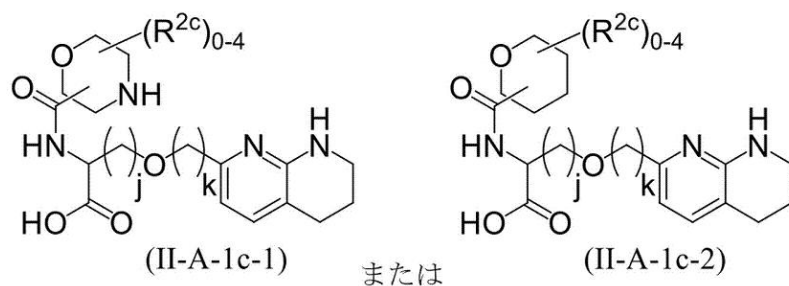
またはその塩。

【態様 1 3 0】

前記化合物が、

40

【化 5 3 5】

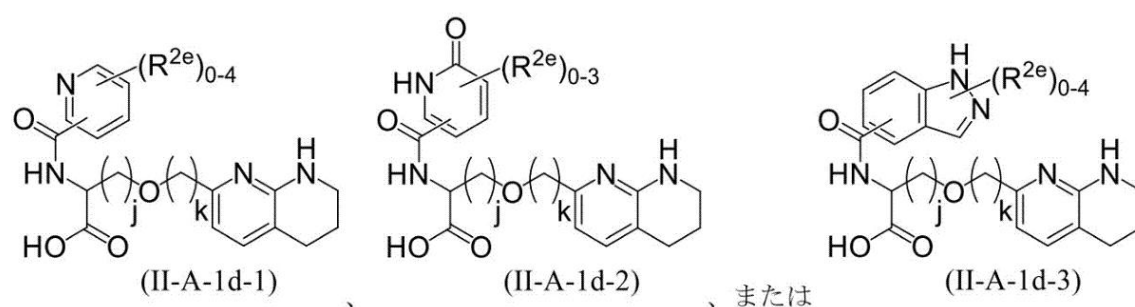


のうちのいずれか 1 つによって表される、態様 1 2 7 に記載の化合物、
またはその塩。

[熊様 1 3 1]

前記化合物が、

【化 5 3 6】

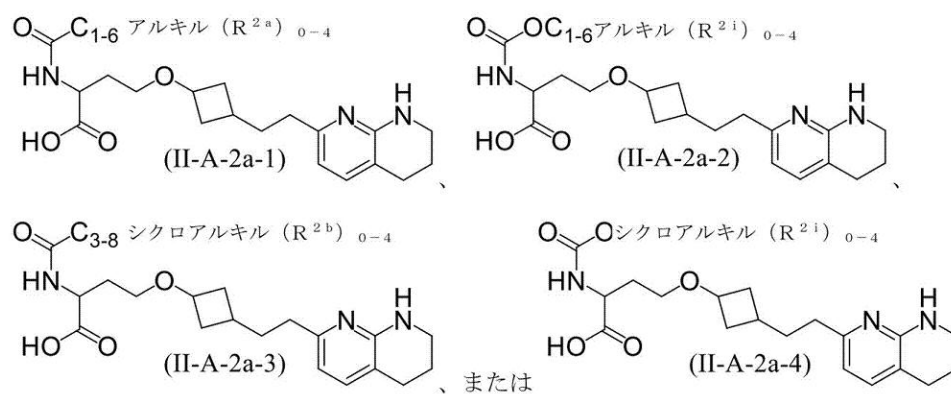


のうちのいずれか 1 つによって表される、態様 1 2 7 に記載の化合物、
またはその塩。

[熊様 1 3 2]

前記化合物が、

【化 5 3 7】

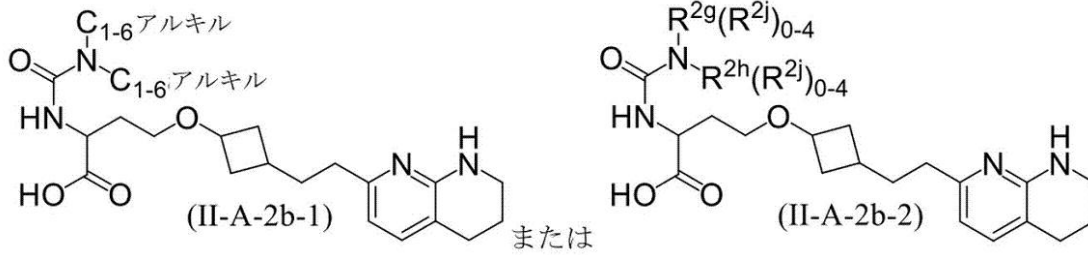


のうちのいずれか 1 つによって表される、態様 1 2 7 に記載の化合物、
またはその塩。

[熊様 1 3 3]

前記化合物が、

【化 5 3 8】



のうちのいずれか 1 つによって表される、態様 1 2 7 に記載の化合物、

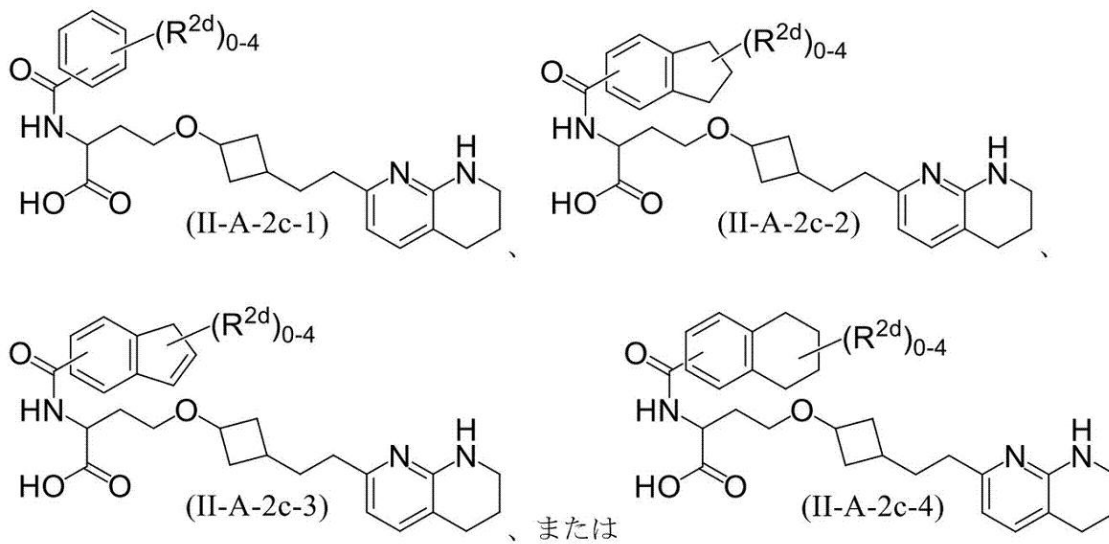
10

またはその塩。

〔態様 1 3 4〕

前記化合物が、

【化 5 3 9】



20

のうちのいずれか 1 つによって表される、態様 1 2 7 に記載の化合物、

30

またはその塩。

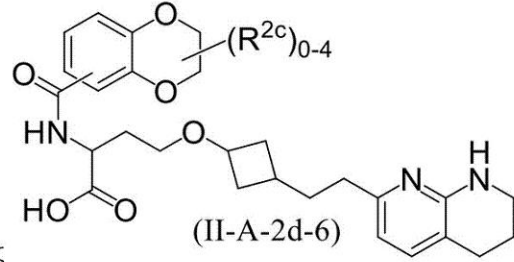
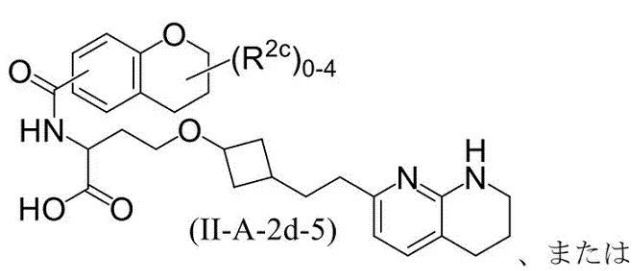
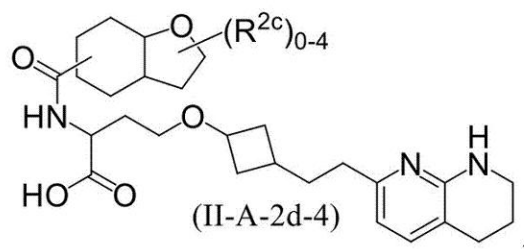
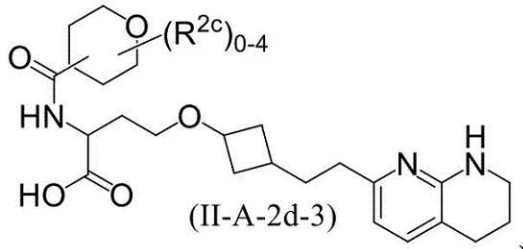
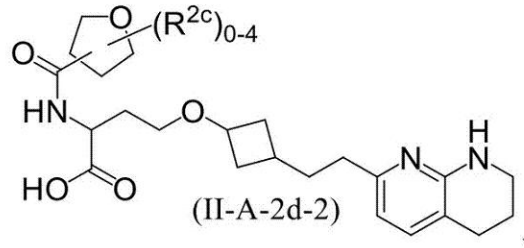
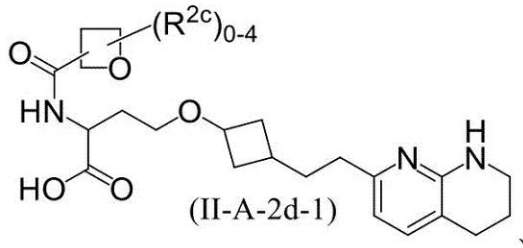
〔態様 1 3 5〕

前記化合物が、

40

50

【化 5 4 0】



のうちのいずれか1つによって表される、態様127に記載の化合物、
またはその塩。

〔態様136〕

前記化合物が、

10

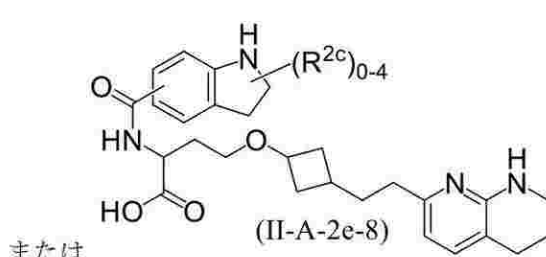
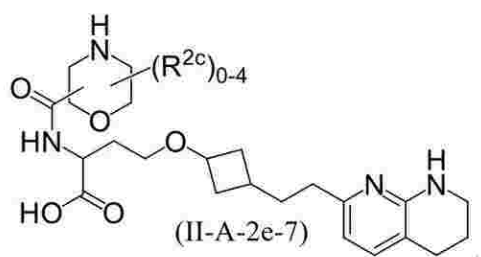
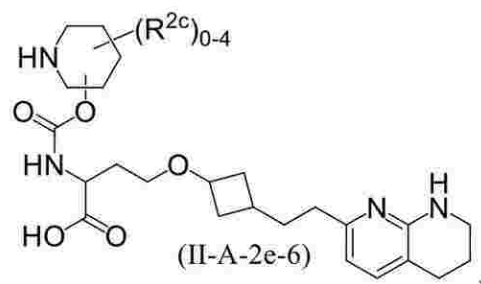
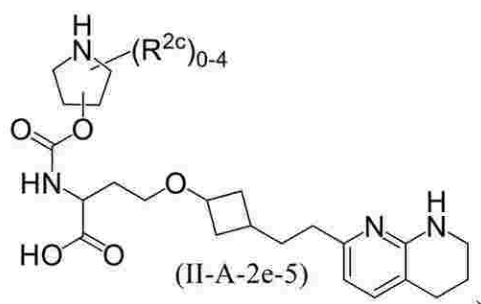
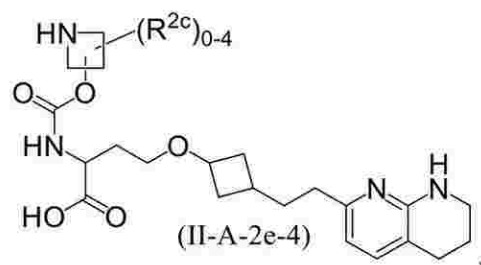
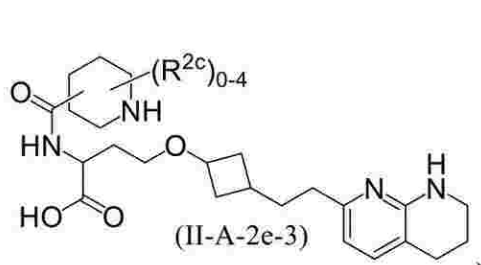
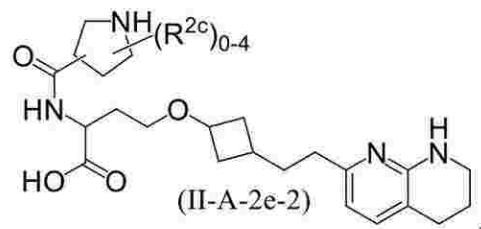
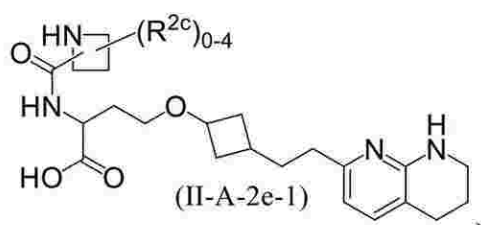
20

30

40

50

【化 5 4 1】



、または

のうちのいずれか1つによって表される、態様127に記載の化合物、
またはその塩。

〔態様137〕

前記化合物が、

10

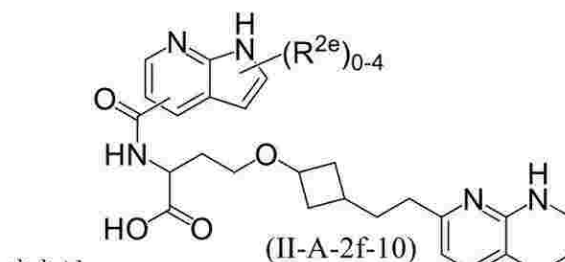
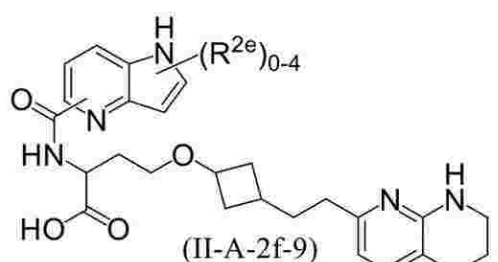
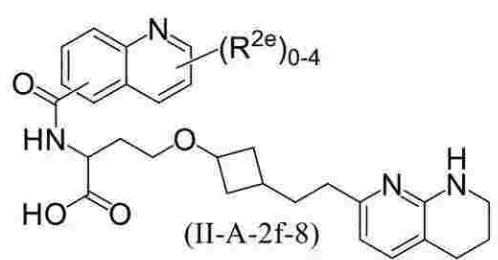
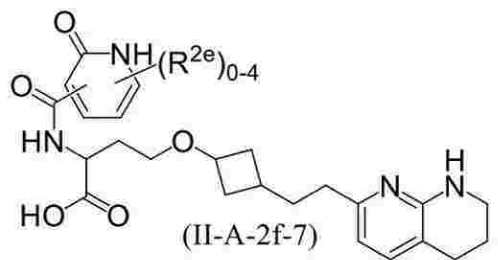
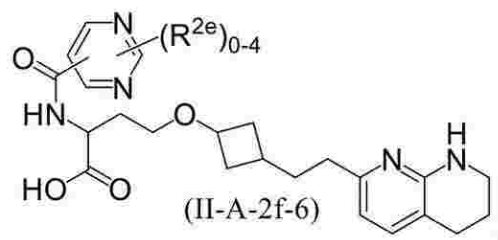
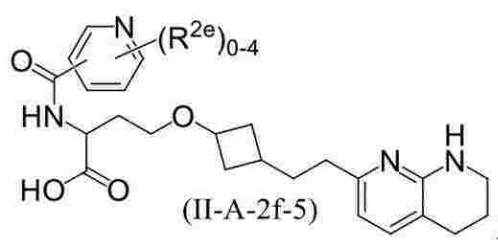
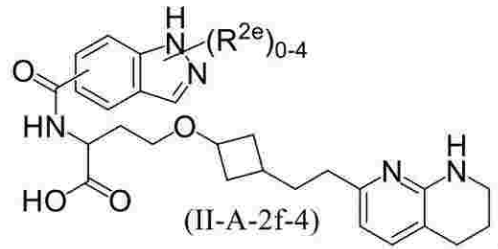
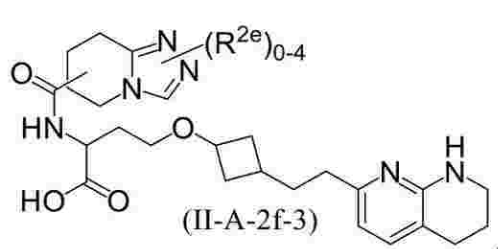
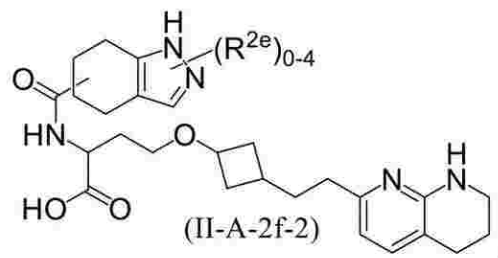
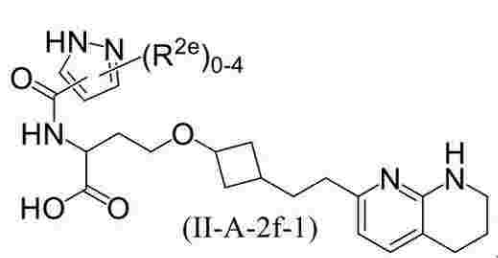
20

30

40

50

【化 5 4 2】



、または

のうちのいずれか1つによって表される、態様127に記載の化合物、
またはその塩。

〔態様138〕

前記化合物が、

10

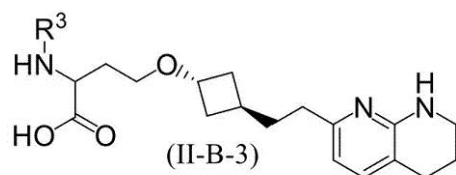
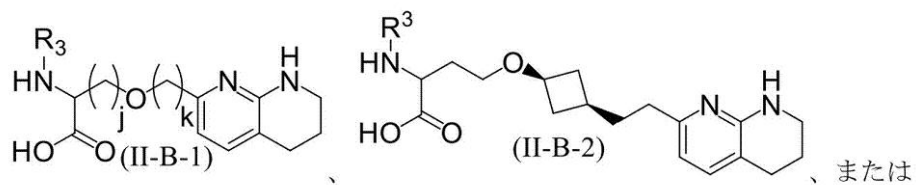
20

30

40

50

【化 5 4 3】



10

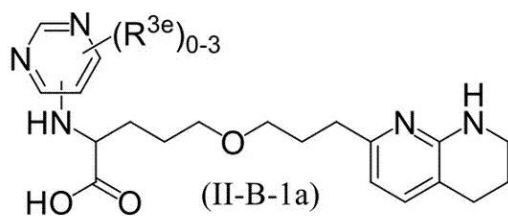
のうちのいずれか 1 つによって表され、

式中、j および k がそれぞれ、2 および 4、3 および 3、または 4 および 2 である、
態様 1 に記載の化合物、またはその塩。

【態様 1 3 9】

前記化合物が、

【化 5 4 4】



20

によって表される、態様 1 3 8 に記載の化合物、またはその塩。

【態様 1 4 0】

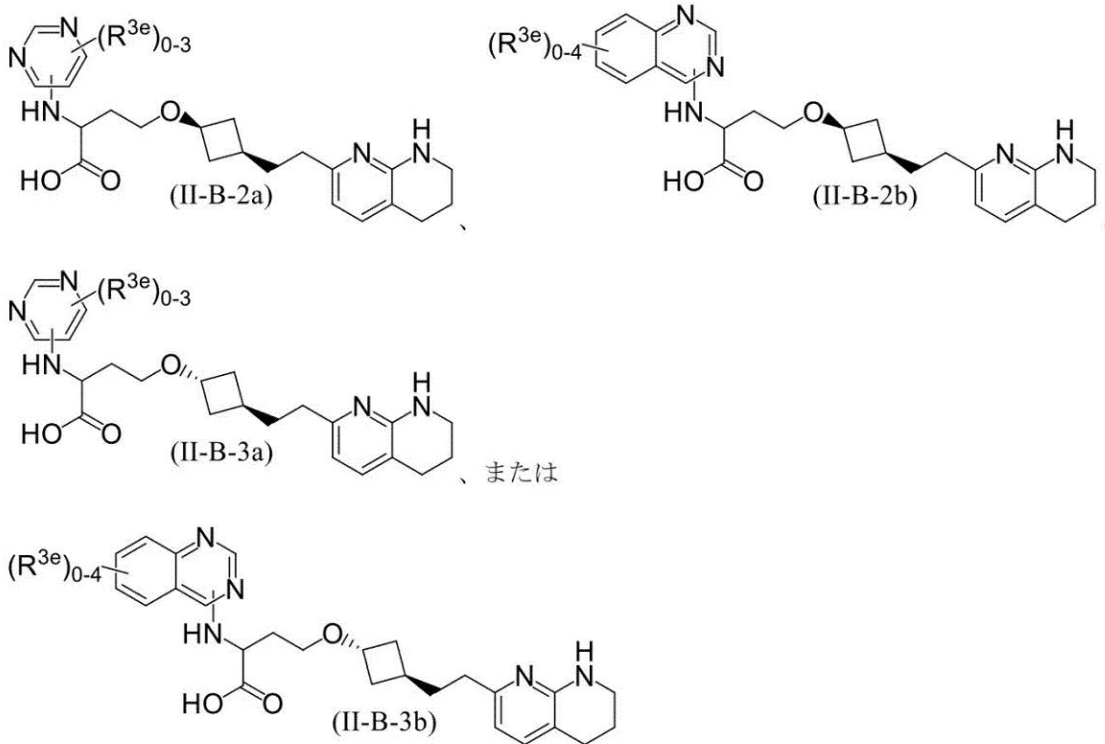
前記化合物が、

30

40

50

【化 5 4 5】



10

20

のうちのいずれか1つによって表される、態様138に記載の化合物、
またはその塩。

〔態様141〕

態様1～140のいずれか一つに記載の化合物、またはその塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、医薬組成物。

〔態様142〕

線維性疾患の治療を必要とする個体において線維性疾患を治療する方法であって、態様1～140のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

30

〔態様143〕

前記線維性疾患が、肺線維症、肝線維症、皮膚線維症、心臓線維症、腎臓線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症である、態様142に記載の方法。

〔態様144〕

態様1～140のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、キット。

〔態様145〕

前記線維性疾患の治療のための説明書をさらに含む、態様144に記載のキット。

〔態様146〕

個体において $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害する方法であって、態様1～140のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

40

〔態様147〕

細胞内のTGF β 活性化を阻害する方法であって、態様1～140のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を前記細胞に投与することを含む、方法。

〔態様148〕

前記線維性疾患の治療のための薬剤の製造における、態様1～140のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

〔態様149〕

対象において少なくとも1つのインテグリンを調節する方法であって、前記少なくとも

50

1つのインテグリンが、 α_v サブユニットを含み、前記方法が、有効量の態様1～140のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、方法。

〔態様150〕

前記調節することが、前記対象において前記少なくとも1つのインテグリンを阻害することを含む、態様149に記載の方法。

〔態様151〕

前記少なくとも1つのインテグリンが、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンのうちの少なくとも1つを含む、態様149に記載の方法。

〔態様152〕

前記対象が、特発性肺線維症（IPF）、間質性肺疾患、放射線誘発性肺線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性肝疾患誘発性線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆汁性胆管炎、胆汁閉鎖症、全身性硬化症関連の間質性肺疾患、強皮症、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、限局性分節性糸球体硬化症、慢性腎臓病、およびクローン病からなる群から選択される線維性疾患を有するか、またはそのリスクがあり、

前記方法が、前記対象において $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの一方または両方を阻害することを含み、それにより、前記対象において前記線維性疾患を治療する、態様149に記載の方法。

〔態様153〕

前記対象が、NASHの治療を必要とし、前記対象に投与される前記有効量が、少なくとも $\alpha_v\beta_1$ インテグリンを阻害するのに有効であり、それにより、前記対象をNASHに対して治療する、態様149～152のいずれかに記載の方法。

〔態様154〕

前記対象が、IPFの治療を必要とし、前記対象に投与される前記有効量が、少なくとも $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害するのに有効であり、それにより、前記対象をIPFに対して治療する、態様149～152のいずれかに記載の方法。

〔態様155〕

前記対象が、PSCの治療を必要とし、前記対象に投与される前記有効量が、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンのうちの少なくとも1つを阻害するのに有効であり、それにより、前記対象をPSCに対して治療する、態様149～152のいずれかに記載の方法。

〔態様156〕

細胞内のTGF β 活性化を調節する方法であって、前記細胞を、態様1～140のいずれか一つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または態様141に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

〔態様157〕

前記調節することが、前記細胞内のTGF β 活性化を阻害することを含む、態様156に記載の方法。

〔態様158〕

前記TGF β 活性化が、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ のうちの少なくとも1つによって前記細胞内で仲介される、態様156に記載の方法。

〔態様159〕

治療を必要とする対象を治療する方法であって、
前記対象に、治療有効量の態様1～140のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、前記対象が、療法を必要とする少なくとも1つの組織を有し、前記組織が、少なくとも1つの上昇したレベルのTGF β 活性化および／もしくは発現、
 $\alpha_v\beta_1$ インテグリン活性および／もしくは発現、または
 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン活性および／もしくは発現を有し、

10

20

30

40

50

前記少なくとも1つの上昇したレベルが、前記組織の健康な状態と比較して上昇している、方法。

〔態様160〕

前記方法が、前記対象において、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンと比較して、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンを選択的に阻害する、態様159に記載の方法。

〔態様161〕

前記方法が、前記対象において、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンと比較して、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを選択的に阻害する、態様159に記載の方法。

〔態様162〕

前記方法が、前記対象において、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの両方を阻害する、態様159に記載の方法。

〔態様163〕

前記方法が、前記対象において、少なくとも1つの他の α_v を含有するインテグリンと比較して、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ の両方を選択的に阻害する、態様159に記載の方法。

〔態様164〕

前記 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンが、前記対象における1つ以上の線維芽細胞内で阻害される、態様159に記載の方法。

〔態様165〕

前記 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンが、前記対象における1つ以上の上皮細胞内で阻害される、態様159に記載の方法。

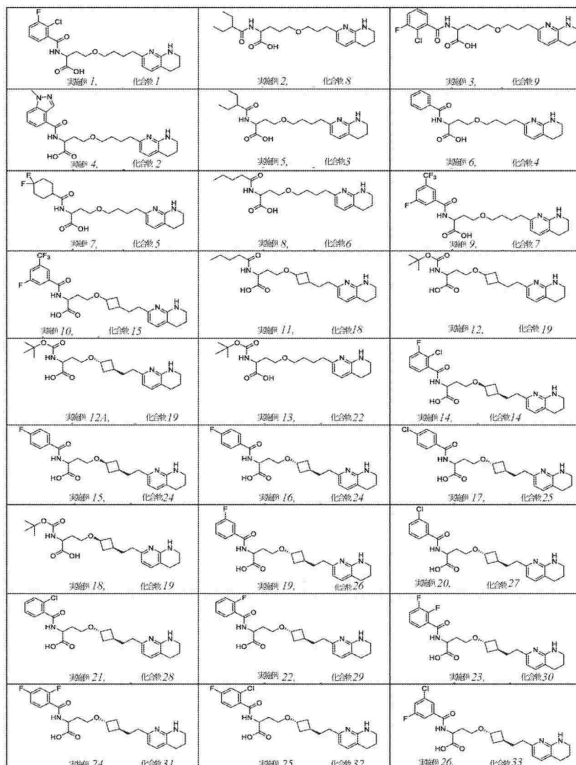
〔態様166〕

前記対象における前記少なくとも1つの組織が、肺組織、肝臓組織、皮膚組織、心臓組織、腎臓組織、胃腸組織、胆嚢組織、および胆管組織のうちの1つ以上を含む、態様159に記載の方法。

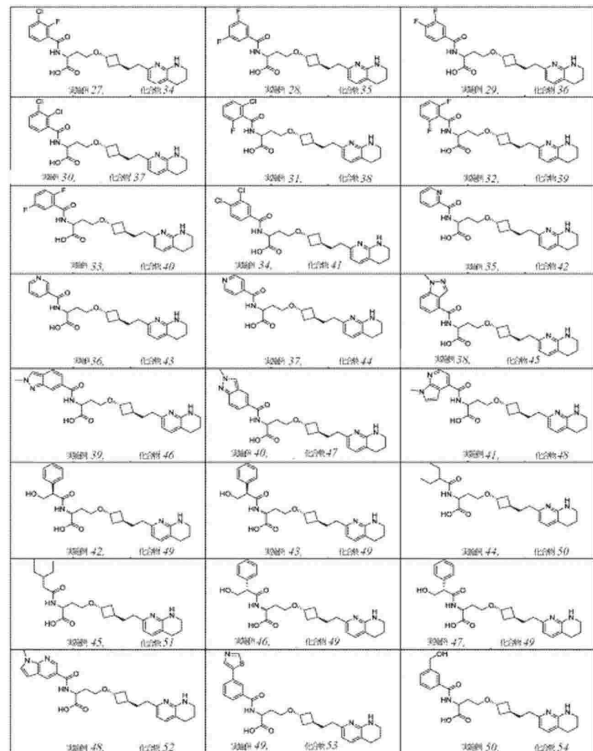
【図面】

【図1-1】

表2*



【図1-2】



10

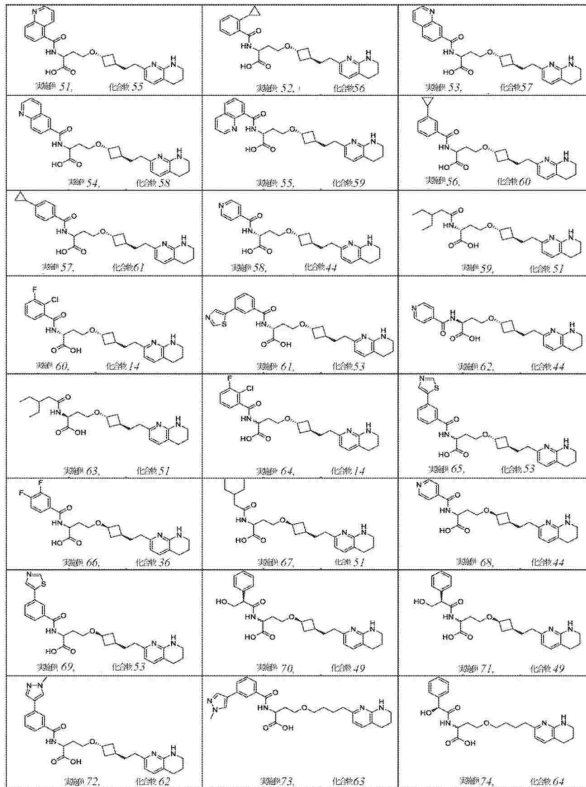
20

30

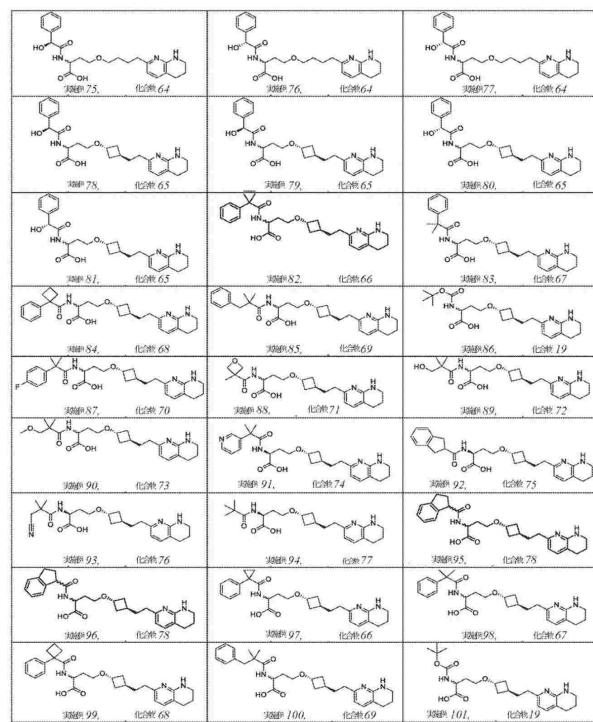
40

50

【図 1 - 3】



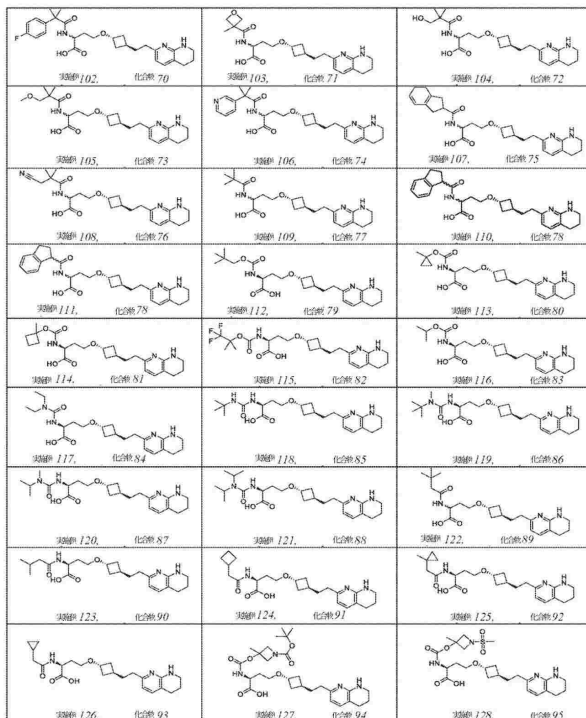
【図 1 - 4】



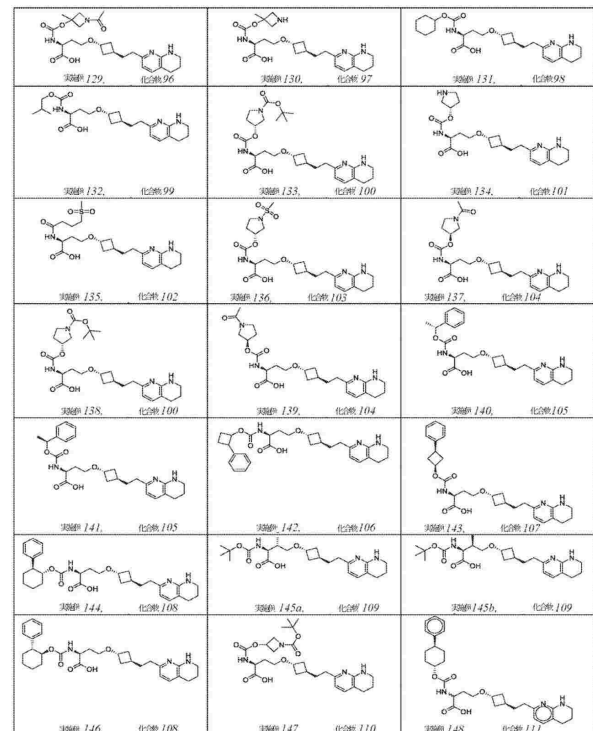
10

20

【図 1 - 5】



【図 1 - 6】

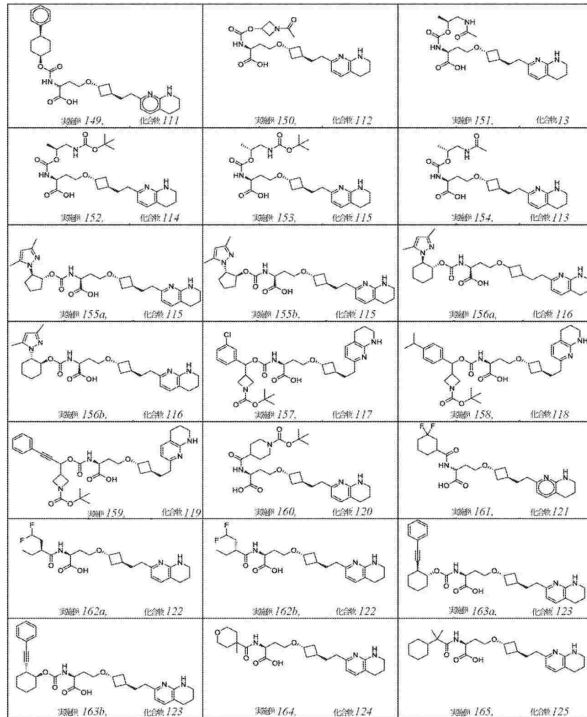


30

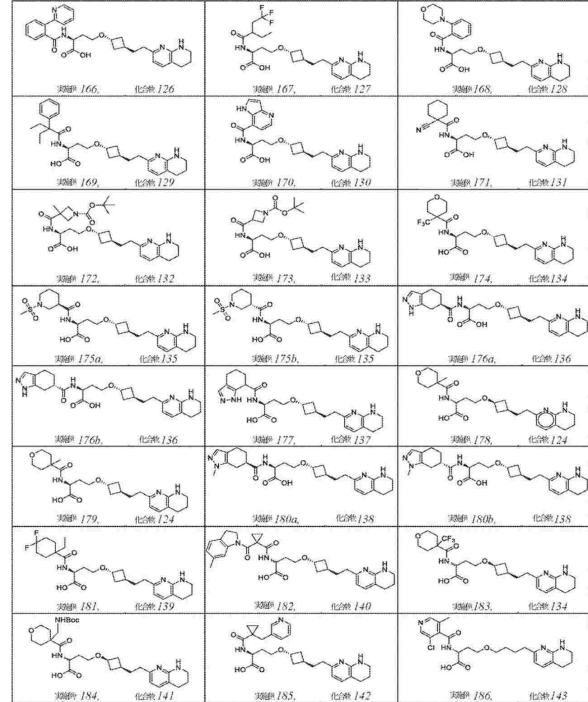
40

50

【図 1 - 7】



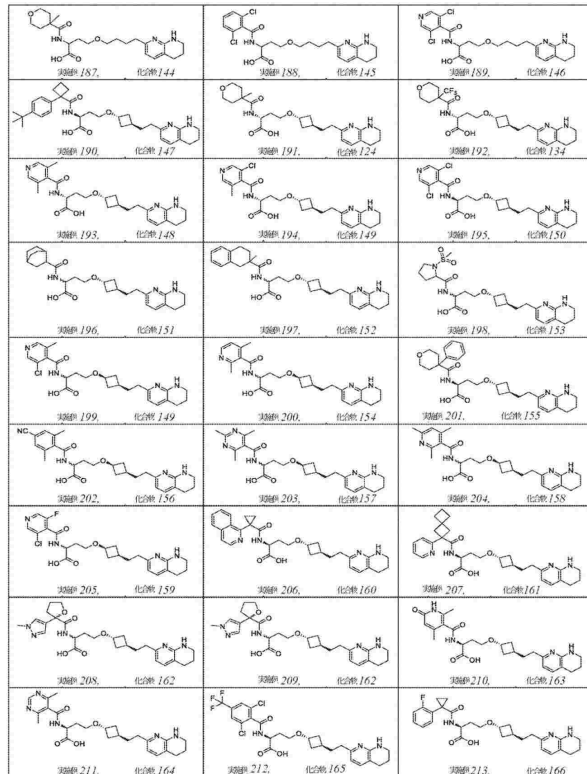
【図 1 - 8】



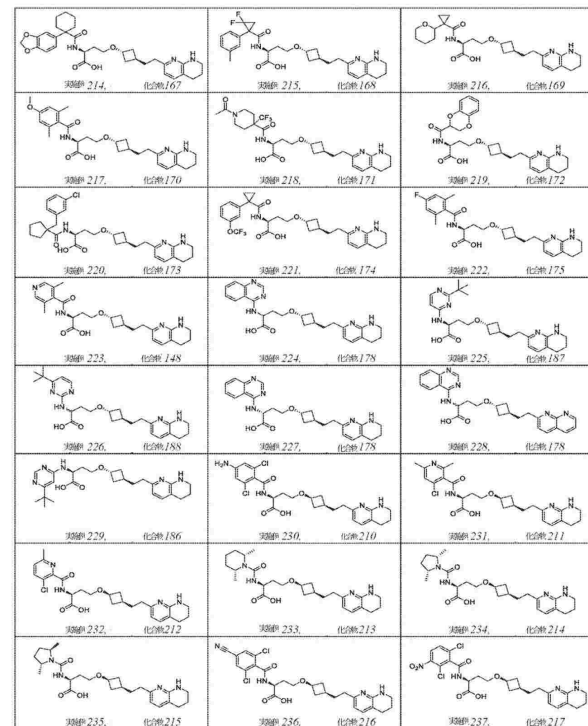
10

20

【図 1 - 9】



【図 1 - 10】

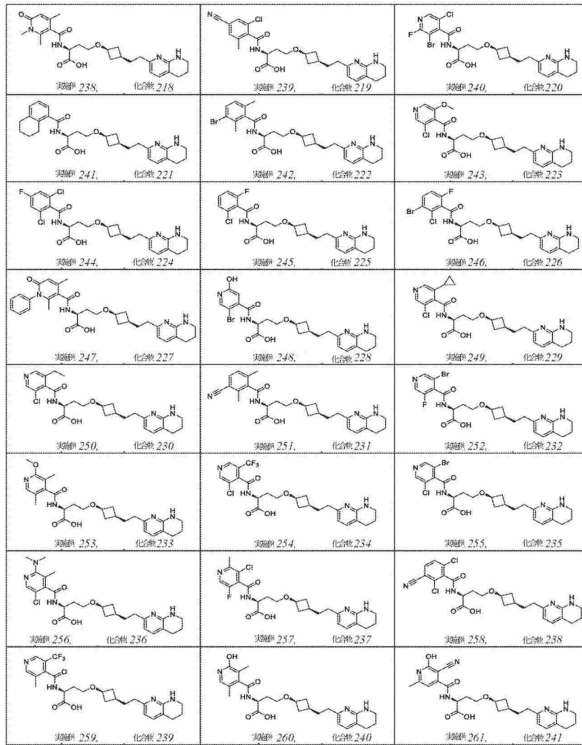


30

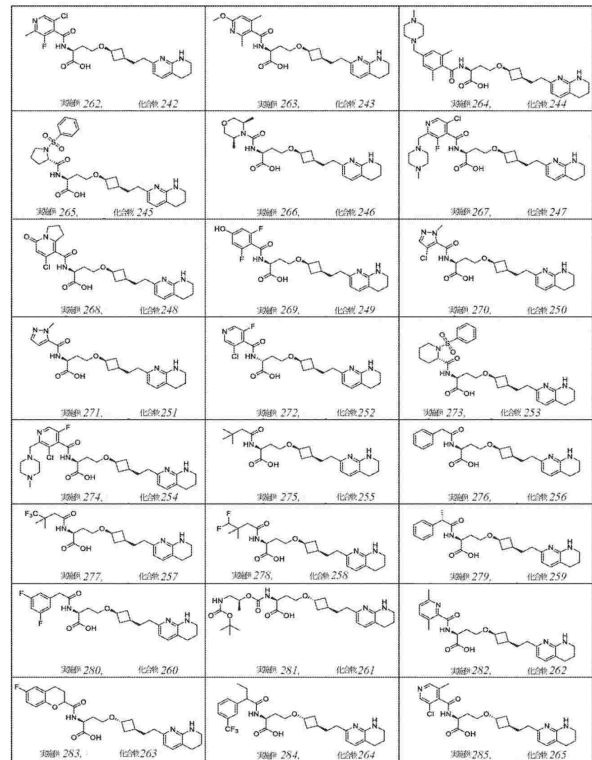
40

50

【図 1-11】



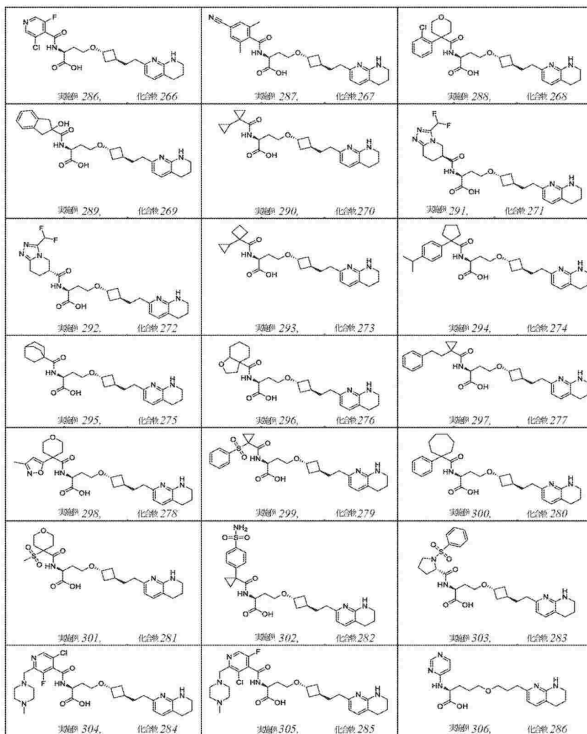
【図 1-12】



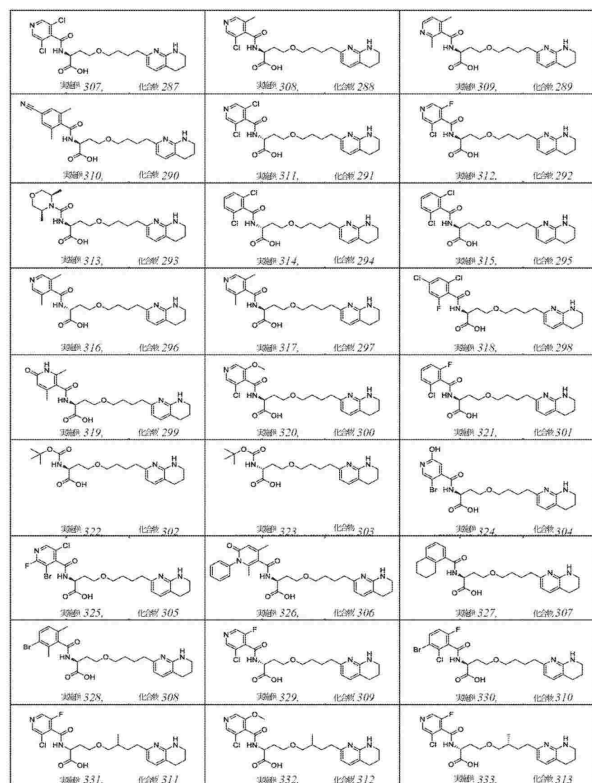
10

20

【図 1-13】



【図 1-14】

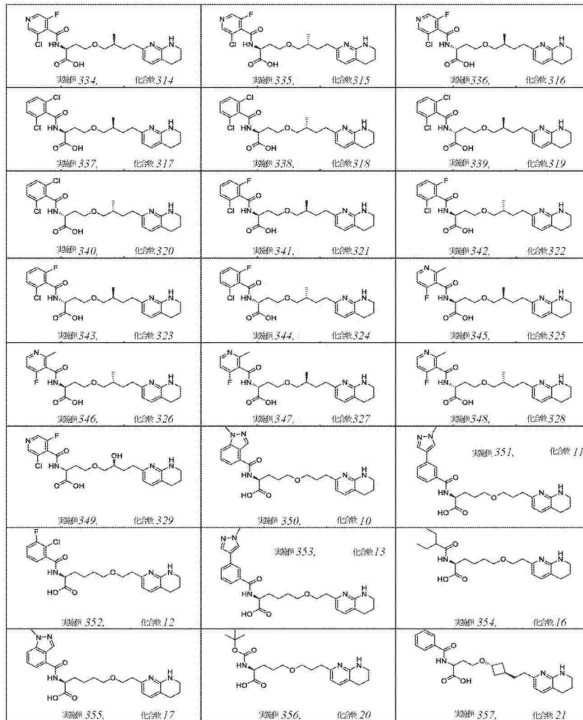


30

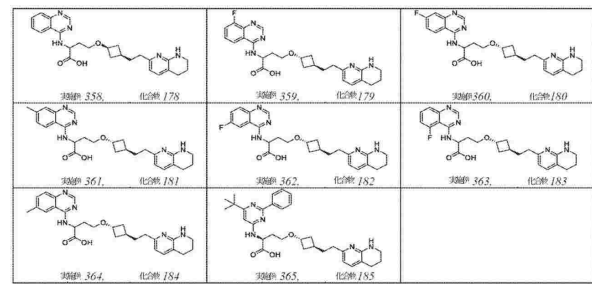
40

50

【図 1 - 15】



【図 1 - 16】



*組合によっては、表中の化合物番号への取替え、示される化学構造から異なるように、化合物番号の特定の置換異性体を示す。

10

20

【図 2 - 1】

表B-2

化合物番号	化合物番号	近接ベースのアッセイ		化合物番号	化合物番号	近接ベースのアッセイ	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$			$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
1	1	-	≤ 50	31	38	-	≤ 50
2	8	$>50-250$	$>500-1000$	32	39	-	≤ 50
3	9	$>50-250$	$>50-250$	33	40	-	≤ 50
4	2	-	>1000	34	41	-	$>50-250$
5	3	-	$>50-250$	35	42	-	$>50-250$
6	4	-	$>250-500$	36	43	-	≤ 50
7	5	-	$>50-250$	37	44	-	≤ 50
8	6	-	$>250-500$	38	45	-	$>50-250$
9	7	-	$>50-250$	39	46	-	$>50-250$
10	15	-	$>50-250$	40	47	-	$>50-250$
11	18	-	$>50-250$	41	48	-	≤ 50
12	19	-	$>50-250$	42	49	-	$>50-250$
13	22	-	$>250-500$	43	49	-	$>500-1000$
14	14	-	≤ 50	44	50	-	$>50-250$
15	24	-	≤ 50	45	51	-	$>50-250$
16	24	-	≤ 50	46	49	-	$>500-1000$
17	25	-	≤ 50	47	49	-	$>250-500$
18	19	-	$>50-250$	48	52	-	$>250-500$
19	26	-	≤ 50	49	53	-	$>50-250$
20	27	-	≤ 50	50	54	-	≤ 50
21	28	-	≤ 50	51	55	-	≤ 50
22	29	-	≤ 50	52	56	-	≤ 50
23	30	-	≤ 50	53	57	-	$>50-250$
24	31	-	≤ 50	54	58	-	$>50-250$
25	32	-	≤ 50	55	59	-	$>250-500$
26	33	-	≤ 50	56	60	-	$>50-250$
27	34	-	≤ 50	57	61	-	$>500-1000$
28	35	-	≤ 50	58	44	-	>1000
29	36	-	≤ 50	59	51	-	>1000
30	37	-	≤ 50	60	14	-	$>50-250$

【図 2 - 2】

実効的番号	化合物番号	近接ベースのアッセイ		実効的番号	化合物番号	近接ベースのアッセイ	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$			$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
61	53	-	>1000	91	74	≤50	>500-1000
62	44	-	≤50	92	75	-	>500-1000
63	51	-	≤50	93	76	-	>50-250
64	14	-	≤50	94	77	-	>50-250
65	53	-	≤50	95	78	-	>1000
66	36	>50-250	>50-250	96	78	-	>250-500
67	51	≤50	>50-250	97	66	-	≤50
68	44	-	>250-500	98	67	-	≤50
69	53	-	>250-500	99	68	-	≤50
70	49	≤50	>50-250	100	69	-	>50-250
71	49	-	>1000	101	19	≤50	≤50
72	62	-	≤50	102	70	-	≤50
73	63	-	>50-250	103	71	-	≤50
74	64	>1000	>1000	104	72	-	≤50
75	64	-	>500-1000	105	73	-	≤50
76	64	-	>500-1000	106	74	-	≤50
77	64	-	>1000	107	75	-	≤50
78	65	-	>1000	108	76	-	≤50
79	65	-	>50-250	109	77	-	≤50
80	65	-	>50-250	110	78	-	>250-500
81	65	-	>1000	111	78	-	≤50
82	66	-	>250-500	112	79	-	>50-250
83	67	-	>1000	113	80	-	≤50
84	68	-	≤50	114	81	-	≤50
85	69	-	>500-1000	115	82	-	≤50
86	19	-	>250-500	116	83	≤50	≤50
87	70	-	>250-500	117	84	-	≤50
88	71	-	>50-250	118	85	-	≤50
89	72	-	>500-1000	119	86	-	>50-250
90	73	-	>250-500	120	87	-	≤50

30

40

50

【図 2 - 3】

近接ベースの アッセイ番号	近接ベースの アッセイ番号	近接ベースのアッセイ		近接ベースの アッセイ番号	近接ベースの アッセイ番号	近接ベースのアッセイ	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$			$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
121	88	-	≤ 50	150	112	-	$>250-500$
122	89	-	$>50-250$	151	113	-	≤ 50
123	90	-	≤ 50	152	114	-	≤ 50
124	91	-	≤ 50	153	115	-	≤ 50
125	92	-	$>50-250$	154	113	-	$>500-1000$
126	93	-	≤ 50	155a	115	-	≤ 50
127	94	-	≤ 50	155b	115	-	≤ 50
128	95	-	$>50-250$	156a	116	-	≤ 50
129	96	-	$>50-250$	156b	116	-	≤ 50
130	97	-	$>50-250$	157	117	-	≤ 50
131	98	-	≤ 50	158	118	-	$>50-250$
132	99	-	$>50-250$	159	119	-	≤ 50
133	100	-	≤ 50	160	120	-	≤ 50
134	101	-	$>50-250$	161	121	-	$>50-250$
135	102	-	$>50-250$	162a	122	-	$>50-250$
136	103	-	≤ 50	162b	122	-	≤ 50
137	104	-	$>500-1000$	163a	123	-	≤ 50
138	100	-	$>50-250$	163b	123	-	$>50-250$
139	104	-	>1000	164	124	-	$>50-250$
140	105	-	$>250-500$	165	125	-	$>50-250$
141	105	-	≤ 50	166	126	-	≤ 50
142	106	-	$>50-250$	167	127	-	≤ 50
143	107	-	$>500-1000$	168	128	-	≤ 50
144	108	-	$>500-1000$	169	129	-	≤ 50
145a	109	-	$>500-1000$	170	130	-	≤ 50
145b	109	-	$>50-250$	171	131	-	≤ 50
146	108	-	$>50-250$	172	132	-	≤ 50
147	110	-	≤ 50	173	133	-	≤ 50
148	111	-	$>500-1000$	174	134	-	$>50-250$
149	111	-	$>50-250$	175a	135	-	$>50-250$

【図 2 - 4】

近接ベースの アッセイ番号	近接ベースの アッセイ番号	近接ベースのアッセイ		近接ベースの アッセイ番号	近接ベースの アッセイ番号	近接ベースのアッセイ	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$			$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
175b	135	-	$>50-250$	203	157	≤ 50	≤ 50
176a	136	-	≤ 50	204	158	≤ 50	≤ 50
176b	136	-	$>50-250$	205	159	≤ 50	$>500-1000$
180a	138	≤ 50	≤ 50	206	160	≤ 50	>1000
180b	138	≤ 50	≤ 50	207	161	≤ 50	$>250-500$
177	137	≤ 50	≤ 50	208	162	≤ 50	≤ 50
178	124	-	$>50-250$	209	162	≤ 50	≤ 50
179	124	≤ 50	$>50-250$	210	163	≤ 50	≤ 50
181	139	≤ 50	>1000	211	164	≤ 50	$>50-250$
182	140	≤ 50	$>500-1000$	212	165	≤ 50	>1000
183	134	≤ 50	$>250-500$	213	166	≤ 50	$>50-250$
184	141	≤ 50	$>50-250$	214	167	≤ 50	$>50-250$
185	142	-	≤ 50	215	168	≤ 50	$>50-250$
186	143	≤ 50	$>500-1000$	216	169	≤ 50	$>50-250$
187	144	≤ 50	$>500-1000$	217	170	≤ 50	$>500-1000$
188	145	≤ 50	>1000	218	171	≤ 50	$>500-1000$
189	146	≤ 50	$>500-1000$	219	172	-	≤ 50
190	147	≤ 50	$>250-500$	220	173	-	$>250-500$
191	124	≤ 50	≤ 50	221	174	-	$>500-1000$
192	134	≤ 50	$>50-250$	222	175	-	$>500-1000$
193	148	≤ 50	$>50-250$	223	148	-	≤ 50
194	149	≤ 50	$>50-250$	224	178	-	$>50-250$
195	150	≤ 50	>1000	225	187	≤ 50	>1000
196	151	≤ 50	$>50-250$	226	188	≤ 50	>1000
197	152	≤ 50	$>500-1000$	227	178	≤ 50	$>50-250$
198	153	≤ 50	>1000	228	178	≤ 50	≤ 50
199	149	≤ 50	>1000	229	186	≤ 50	≤ 50
200	154	≤ 50	≤ 50	230	210	≤ 50	$>50-250$
201	155	≤ 50	$>50-250$	231	211	≤ 50	>1000
202	156	≤ 50	≤ 50	232	212	≤ 50	$>250-500$

10

20

【図 2 - 5】

近接ベースの アッセイ番号	近接ベースの アッセイ番号	近接ベースのアッセイ		近接ベースの アッセイ番号	近接ベースの アッセイ番号	近接ベースのアッセイ	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$			$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
233	213	≤ 50	$>500-1000$	263	243	≤ 50	>1000
234	214	≤ 50	$>500-1000$	264	244	≤ 50	$>50-250$
235	215	≤ 50	$>50-250$	265	245	≤ 50	$>50-250$
236	216	≤ 50	≤ 50	266	246	≤ 50	$>50-250$
237	217	≤ 50	>1000	267	247	≤ 50	>1000
238	218	≤ 50	$>50-250$	268	248	≤ 50	>1000
239	219	≤ 50	$>50-250$	269	249	≤ 50	≤ 50
240	220	≤ 50	≤ 50	270	250	≤ 50	$>50-250$
241	221	≤ 50	$>50-250$	271	251	≤ 50	$>500-1000$
242	222	≤ 50	>1000	272	252	≤ 50	$>50-250$
243	223	≤ 50	$>50-250$	273	253	≤ 50	$>250-500$
244	224	≤ 50	$>250-500$	274	254	≤ 50	$>250-500$
245	225	≤ 50	$>250-500$	275	255	≤ 50	>1000
246	226	≤ 50	$>50-250$	276	256	-	≤ 50
247	227	≤ 50	≤ 50	277	257	$>50-250$	$>50-250$
248	228	≤ 50	>1000	278	258	≤ 50	$>50-250$
249	229	≤ 50	$>500-1000$	279	259	≤ 50	≤ 50
250	230	≤ 50	$>50-250$	280	260	≤ 50	≤ 50
251	231	≤ 50	>1000	281	261	≤ 50	≤ 50
252	232	≤ 50	≤ 50	282	262	≤ 50	$>50-250$
253	233	≤ 50	$>50-250$	283	263	≤ 50	$>500-1000$
254	234	≤ 50	$>50-250$	284	264	≤ 50	$>50-250$
255	235	≤ 50	>1000	285	265	≤ 50	≤ 50
256	236	$>500-1000$	>1000	286	266	≤ 50	$>50-250$
257	237	≤ 50	$>50-250$	287	267	≤ 50	≤ 50
258	238	≤ 50	>1000	288	268	≤ 50	≤ 50
259	239	≤ 50	>1000	289	269	$>50-250$	≤ 50
260	240	≤ 50	$>250-500$	290	270	≤ 50	≤ 50
261	241	≤ 50	≤ 50	291	271	≤ 50	≤ 50
262	242	≤ 50	$>50-250$	292	272	≤ 50	≤ 50

【図 2 - 6】

近接ベースのアッセイ番号	近接ベースのアッセイ番号	近接ベースのアッセイ		近接ベースのアッセイ番号	近接ベースのアッセイ番号	近接ベースのアッセイ	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$			$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
293	273	≤ 50	≤ 50	323	303	≤ 50	$>50-250$
294	274	≤ 50	$>50-250$	324	304	≤ 50	$>500-1000$
295	275	≤ 50	≤ 50	325	305	$>50-250$	>1000
296	276	≤ 50	$>50-250$	326	306	≤ 50	$>500-1000$
297	277	≤ 50	≤ 50	327	307	≤ 50	≤ 50
298	278	≤ 50	>1000	328	308	≤ 50	>1000
299	279	≤ 50	≤ 50	329	309	$>250-500$	>1000
300	280	≤ 50	≤ 50	330	310	$>250-500$	>1000
301	281	≤ 50	$>50-250$	331	311	≤ 50	$>500-1000$
302	282	≤ 50	$>250-500$	332	312	≤ 50	>1000
303	283	≤ 50	>1000	333	313	≤ 50	>1000
304	284	≤ 50	$>500-1000$	334	314	$>50-250$	>1000
305	285	≤ 50	>1000	335	315	≤ 50	$>50-250$
306	286	≤ 50	$>250-500$	336	316	≤ 50	>1000
307	287	≤ 50	$>500-1000$	337	317	≤ 50	$>250-500$
308	288	$>50-250$	>1000	338	318	≤ 50	>1000
309	289	≤ 50	$>50-250$	339	319	$>50-250$	>1000
310	290	$>50-250$	>1000	340	320	$>250-500$	>1000
311	291	≤ 50	$>500-1000$	341	321	≤ 50	≤ 50
312	292	≤ 50	$>50-250$	342	322	>1000	>1000
313	293	≤ 50	>1000	343	323	>1000	>1000
314	294	≤ 50	$>50-250$	344	324	$>500-1000$	>1000
315	295	≤ 50	$>50-250$	345	325	>1000	>1000
316	296	≤ 50	$>50-250$	346	326	-	≤ 50
317	297	≤ 50	≤ 50	347	327	-	$>50-250$
318	298	$>50-250$	>1000	348	328	-	≤ 50
319	299	≤ 50	≤ 50	349	329	-	≤ 50
320	300	$>50-250$	$>500-1000$	350	10	-	≤ 50
321	301	≤ 50	>1000	351	11	-	≤ 50
322	302	≤ 50	≤ 50	352	12	-	≤ 50

【図 2 - 7】

実施例番号	化合物番号	近接ベースのアッセイ	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
353	13	-	>50-250
354	16	-	>500-1000
355	17	-	-
356	20	-	-
357	21	-	≤ 50
358	178	-	>50-250
359	179	-	≤ 50
360	180	-	≤ 50
361	181	-	≤ 50
362	182	-	≤ 50
363	183	-	≤ 50
364	184	-	>50-250
365	185	-	>500-1000
12A	19	-	>50-250

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
		A 6 1 K	31/5377	
		A 6 1 K	31/4709	
		C 0 7 D	519/00	3 1 1

- (72)発明者 フィールド・アベニュー 2 6 0 番、プライアント・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
マヌエル・ムニョス
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、リトルフィールド・アベ
ニュー 2 6 0 番、プライアント・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 モーリーン・ライリー
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、リトルフィールド・アベ
ニュー 2 6 0 番、プライアント・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ニコール・クーパー
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、リトルフィールド・アベ
ニュー 2 6 0 番、プライアント・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 カテリーナ・レフテリス
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、リトルフィールド・アベ
ニュー 2 6 0 番、プライアント・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 デビッド・ジェイ・モーガンズ・ジュニア
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、リトルフィールド・アベ
ニュー 2 6 0 番、プライアント・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ティモシー・ホーム
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、リトルフィールド・アベ
ニュー 2 6 0 番、プライアント・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ヤジュン・ジェン
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、リトルフィールド・アベ
ニュー 2 6 0 番、プライアント・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

審査官 高橋 直子

(56)参考文献

- 国際公開第 2 0 1 8 / 0 4 9 0 6 8 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 8 / 0 8 9 3 5 5 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 8 / 1 6 0 5 2 2 (WO, A 1)
米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 1 0 1 7 6 (US, A 1)
国際公開第 2 0 1 8 / 0 0 9 5 0 1 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 6 / 1 5 3 0 5 4 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 P 1 1 / 0 0
A 6 1 P 1 / 1 6
A 6 1 P 1 7 / 0 0
A 6 1 P 9 / 0 4
A 6 1 P 1 3 / 1 2
A 6 1 P 1 / 0 0
A 6 1 P 3 / 0 6
A 6 1 P 3 / 1 0
A 6 1 P 1 / 0 4
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 5
A 6 1 K 3 1 / 4 4 4
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 3 1 / 5 1 7
A 6 1 K 3 1 / 5 0 1
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)